



HAL
open science

Accès palustres simples à l'ère des combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine : étude rétrospective au CHU de Bordeaux de 2013 à 2017 et proposition d'un modèle d'évaluation du rapport coût-efficacité de différentes stratégies de suivi post thérapeutique

Lucas Balloy

► **To cite this version:**

Lucas Balloy. Accès palustres simples à l'ère des combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine : étude rétrospective au CHU de Bordeaux de 2013 à 2017 et proposition d'un modèle d'évaluation du rapport coût-efficacité de différentes stratégies de suivi post thérapeutique. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01911446

HAL Id: dumas-01911446

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01911446>

Submitted on 2 Nov 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.

Thèse pour l'obtention du
diplôme d'Etat de docteur en médecine

Discipline : Médecine Interne

Présentée et soutenue publiquement
le 18/10/2018 par **Lucas BALLOY**
Né le 17/11/1989 à St Brieuc

Accès palustres simples à l'ère des combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine : étude rétrospective au CHU de Bordeaux de 2013 à 2017 et proposition d'un modèle d'évaluation du rapport coût-efficacité de différentes stratégies de suivi post-thérapeutique

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Alexandre Duvignaud (Praticien Attaché)

Rapporteur : Monsieur le Docteur Emmanuel Bottieau (Professeur Associé)

Jury :

Monsieur le Professeur Denis MALVY (PU-PH)	Président
Madame le Professeur Laurence DELHAES (PU-PH)	Membre
Monsieur le Docteur Loïc RAFFRAY (MCU-PH)	Membre
Madame le Docteur Marie-Pierre MOITON (PH)	Membre
Monsieur le Docteur Eric OUATTARA (Praticien Attaché)	Membre

Remerciements

A Monsieur le Professeur Denis MALVY,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, service des maladies infectieuses et tropicales, responsable de l'unité des maladies tropicales et du voyageur et de l'unité Santé voyage, CHU de Bordeaux. Président du jury.

Merci pour le grand honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury. Merci pour vos enseignements et pour tout le savoir que vous transmettez, à moi et à tant d'autres. Veuillez trouver ici l'expression de mon admiration et de mon profond respect.

A Madame le Professeur Laurence DELHAES,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, cheffe du laboratoire de parasitologie-mycologie, CHU de Bordeaux. Membre du jury.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Merci également de m'avoir donné l'opportunité de découvrir l'infectiologie du côté des parasites et champignons, au cours d'un semestre qui restera à part pour moi.

A Monsieur le Docteur Loïc RAFFRAY,

Maitre de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier, chef du service de médecine Interne et dermatologie, CHU de la Réunion, GHFG, Coordinateur régional du DES de médecine interne, Membre du jury

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour votre encadrement tout au long de mon internat et votre implication dans l'enseignement de la médecine interne à la Réunion.

A Madame le Docteur Marie-Pierre MOITON,

Praticien Hospitalier, cheffe du service des maladies infectieuses et tropicales, CHU de la Réunion, GHFG, Membre du jury

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre encadrement, pour les connaissances que vous m'avez apportées ainsi que pour votre constante gentillesse. Merci particulièrement pour votre implication dans mon futur projet professionnel.

A Monsieur le Docteur Éric OUATTARA,

Praticien attaché, membre de l'équipe INSERM 1219 - IDLIC, ISPED, Université de Bordeaux, Membre du jury

Merci pour votre aide et votre expertise qui a rendu possible ce travail. Merci pour le temps que vous y avez consacré.

A Mr le Docteur Emmanuel BOTTIEAU,

Professeur Associé, chef de l'unité des maladies tropicales, département des sciences cliniques, Institut de Médecine Tropicale d'Anvers (Antwerp), Belgique. Rapporteur de la thèse.

Merci de m'avoir fait l'honneur d'être le rapporteur de ce travail. Votre jugement sur mon travail est précieux.

A Mr le Docteur Alexandre DUVIGNAUD,

Praticien attaché, service des maladies infectieuses et tropicales, CHU de Bordeaux, Directeur de Thèse

Merci pour ton implication dans ce travail depuis sa genèse jusqu'à ce jour. Merci pour ton expertise et tes précieux conseils essentiels à la réalisation de celui-ci. Merci pour l'encadrement et toutes les connaissances transmises depuis mon premier stage à Bordeaux. C'est un honneur d'avoir réalisé ce travail sous ta supervision.

Merci à tous ceux qui, par leurs enseignements, m'ont permis d'apprendre la médecine.

Merci à tous les ceux qui, par leurs conseils et leurs contacts aux quotidiens dans tous les stages que j'ai pu faire à Mayotte, à la Réunion ou à Bordeaux, m'ont permis d'apprendre à être un docteur.

Merci au Docteur Meliani, qui m'a montré dès le début que partout même à l'autre bout du monde être un bon interniste était possible.

Merci aux Docteurs Manaquin, Camuset, Borgherini, Foucher et Poubeau de m'avoir fait découvrir l'infectiologie. Merci au Docteur Dutronc ainsi qu'aux Professeurs Cazanave, Neau et Dupon qui m'ont permis de progresser lors de mon passage à Bordeaux, ainsi qu'aux Docteurs Receveur et Pistone pour leurs connaissances des pathologies tropicales. Merci spécialement à toute l'équipe de maladie infectieuse de St Denis, qui m'a conforté dans mon choix et grâce à qui j'ai une chance de poursuivre sur ce chemin.

Merci à tous les autres médecins qui m'ont encadré dans tous les divers stages que j'ai pu effectuer, en particulier au Docteurs Zunic et Perez qui m'ont fait découvrir l'hématologie, aux Professeur Viillard, Pellegrin et Lazaro à Bordeaux grâce à qui j'ai énormément appris sur la médecine interne, au Professeur Winer, aux Docteurs Cousty et Lemant qui m'ont fait découvrir la réanimation et aidé à progresser, au Professeur Salles et au Docteur Pinganaud pour leur savoir sur la prise en charge des plus âgées. Merci aux Docteurs Accoceberry et Gabriel ainsi qu'à tous les techniciens du laboratoire de parasito-myco à Bordeaux, grâce à qui j'ai passé un très bon semestre en terre inconnue.

Merci à tous les internistes de St Denis, les Docteurs Gerber, Renou, Ferrandiz, aux dermatologues les Docteurs Bagny et Osdoit, pour leur soutien en particulier dans la dernière ligne droite.

Merci à tous mes chefs de cliniques, grâce à qui à chaque fois j'ai énormément appris, toujours présents et d'un grand soutien : Rodolphe, Guillaume, Irène et Marion, Laura, Noémie, Pascal, Hajer et Loraine.

Merci à tous mes co-internes à la Réunion et à Bordeaux, compagnons de tous les jours, les meilleurs comme les pires.

Merci à toutes les équipes soignantes notamment au CHM, au 4^{ème} aile 1 et au G2 à Bordeaux, ainsi qu'aux équipes du 3^{ème} et 6^{ème} au CHFG. Leur bienveillance a souvent été d'un grand soutien.

Merci à mes amis, aux bretons du début (Alex, Adrien, Florian, Anne, Sebastien), à la famille de Mayotte (Baco, Seb, Poapi chef, Ambre, Noémie, Armelle, Xav, Stella, Marie Laure, Marjorie, Romain, Aude) avec qui le bout du monde fut un paradis, à Claire et Beno à jamais dans ma mémoire, à Martin et Sarah, Benjamin, Margaux, Elena, Olivier et tous ceux que j'oublie...

Merci à mes parents, pour leur soutien et leur amour, et sans qui un si long chemin aurait été impossible.

Merci à Eloi et Anaïs, frère et sœur toujours présents pour qui je serai toujours là.

Liste des abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
AINS	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
AL	Artéméther-luméfantrine
ALAT	Alanine aminotransférase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARN	Acide ribonucléique
ARS	Agence Régional de Santé
ASAT	Aspartate aminotransférase
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CDC	Center for Disease Control
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CNR	Centre National de Référence
CRP	C Reactive Protein
CSP	Code de Santé Publique
CTA	Combinaison Thérapeutique à base de dérivé de l'Artémisinine
DALY	Disability Adjusted Life Years
DDT	Dichloro-Diphényl-Ttrichloroéthane
DHA-PQ	Dihydroartémisinine-pipéraquline
ECDC	European Center for Disease Control
ECPT	Echec Clinique et Parasitologique Tardif
EMA	European Medicine Agency
EPT	Echec Parasitologique Tardif
ETP	Echec Thérapeutique Précoce
FR	Fréquence Respiratoire
G6PD	Glucose-6-Phosphate-Déhydrogenase
HAS	Haute Autorité de Santé
INDS	Institut National des Données de Santé
IV	Intra Veineux
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONG	Organisation Non Gouvernementale
<i>P. falciparum</i>	Plasmodium falciparum
<i>P. malariae</i>	Plasmodium malariae
<i>P. ovale</i>	Plasmodium ovale
<i>P. vivax</i>	Plasmodium vivax
PaO₂	Pression artériel partielle en oxygène
PAS	Pression Artérielle Systolique
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCT	Procalcitonine
RCPA	Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
SpO₂	Saturation pulsée en oxygène
TDR	Test de Diagnostic Rapide
VFR	Visiting Friends and Relatives
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VM	Ventilation Mécanique
VNI	Ventilation Non Invasive
ZEP	Zone d'Endémie Palustre

Table des matières

INTRODUCTION

A. Généralités	8
1) Histoire du paludisme	8
2) Cycle parasitaire	9
1. Cycle asexué	9
2. Cycle sexué	12
3) Epidémiologie globale du paludisme	12
4) Paludisme d'importation : définition	19
5) Epidémiologie européenne et française	21
6) Clinique.....	26
7) Diagnostic et suivi.....	28
8) Thérapeutique antipaludique	30
a) Historique de la prise en charge thérapeutique du paludisme.....	30
b) Recommandations actuelles pour la prise en charge du paludisme d'importation.	35
i) Evolution des recommandations et des pratiques.....	35
ii) Recommandations actuelles	36
B. Données de la littérature (hors CNR)	38
1) Donnée de la littérature en France	38
2) Rapports de cas	39
3) Recommandations internationales	40
4) Recommandations en vigueur dans les autres pays concernés par le paludisme d'importation	42
5) Observations en zone d'endémie palustre	42
C. Définition de la problématique, question posée	44

MATERIEL ET METHODES

A. Constitution de la base de données	49
B. Ethique	55

C.	Analyse des données de la cohorte d'intérêt.....	56
D.	Modélisation.....	57

RESULTATS

A.	Description de la cohorte	66
1)	Ensemble des accès palustres	66
2)	Accès palustres simples à <i>Plasmodium falciparum</i> de l'adulte traités par CTA.....	69
a)	Caractéristiques générales de la population d'étude	69
b)	Caractéristiques du voyage	71
c)	Caractéristiques au diagnostic :	73
d)	Caractéristiques de la prise en charge initiale	78
e)	Caractéristiques du suivi	79
f)	Rechutes parmi les patients traités par CTA pour un accès palustre simple à <i>P.falciparum</i>	82
3)	Description des échecs thérapeutiques après traitement par CTA	84
4)	Autres échecs thérapeutiques suspecté parmi les patients pris en charge pour un accès palustre simple	87
B.	Modélisation coût-efficacité comparative de différentes stratégies de suivi chez les patients adultes traités par CTA pour un accès palustre simple à <i>P.falciparum</i> en succès clinique et parasitologique à J3.....	88

DISCUSSION

A.	Comparaison des données de notre cohorte avec celles du CNR.....	94
B.	Analyse des rechutes tardives dans la cohorte de patients adultes traités pour un accès palustre simple à <i>P. falciparum</i> au CHU de Bordeaux.....	97
1)	Données du rapport annuel du CNR paludisme de 2017	97
2)	Données issue d'autres publications.....	98
C.	Synthèse des observations issue de l'analyse de la cohorte de patient traité par CTA pour un accès palustre à <i>P.falciparum</i> au CHU de Bordeaux	100
D.	Nouvelles perspectives apportées par la modélisation coût-efficacité	104

CONCLUSION

ANNEXES

I. Introduction

A. Généralités

1) Histoire du paludisme

Le paludisme est une pathologie connue depuis l'antiquité, comme en témoigne sa mention dans de nombreux textes grecs, égyptiens, mésopotamiens, chinois ou hindous. De nombreuses descriptions cliniques de fièvre récurrente évocatrice de cette maladie sont en effet retrouvées dans la littérature de ces peuples, la plus célèbre étant celle d'Hippocrate au cours du IV^e siècle avant JC.

Des preuves directes, tel que la mise en évidence de la présence d'ADN du *Plasmodium falciparum* chez des momies par Miller et al. en 1994 (1) ont permis de confirmer ces observations datant de l'antiquité.

Pour certains chercheurs, cette maladie impacterait en fait l'humanité depuis son origine. Elle pourrait ainsi être considérée comme l'une des maladies les plus mortelles pour l'humanité, ayant déjà tué selon certains travaux jusqu'à 54 milliard d'humains, soit la moitié de la population ayant existé jusqu'à présent (2).

Originnaire d'Afrique, cette maladie s'est progressivement propagée aux autres continents au cours des siècles. Elle aurait connu une forte expansion il y a 10 000 ans, dans un contexte de réchauffement du climat et de sédentarisation des populations humaines. Elle aurait par la suite continué à se diffuser au gré des migrations et des conquêtes, propagée par les mouvements de population et les guerres, notamment lors de l'expansion de l'Empire romain, ou encore lors de la colonisation de l'Amérique puis via la traite négrière (3).

Pathologie d'origine infectieuse, elle tient son nom du terme latin *paludis* désignant les marais, suggérant ainsi que son mode de transmission et le biotope de son vecteur était déjà connu dès l'antiquité. Elle est également connue sous le terme malaria, issue de l'italien *mal'aria*, signifiant de « mauvais air ».

2) Cycle parasitaire

1. Cycle asexué

L'agent pathogène du paludisme est un parasite de la classe des hématozoaires, transmis via un moustique femelle du genre *Anopheles*, vivant principalement autour des marais et des eaux stagnantes.

Les hématies humaines font donc partie intégrante du cycle de ce parasite unicellulaire. Leur envahissement puis leur destruction, appelée hémolyse, est responsable de l'une des complications majeures du paludisme, l'anémie aigue (1).

Le cycle de ce parasite comprend plusieurs étapes.

Tout d'abord les formes infestantes du paludisme, les sporozoïtes, sont inoculées à l'être humain via la pique d'un moustique femelle du genre *Anopheles*, vecteur du parasite.

Ces formes infestantes vont initialement migrer via le système sanguin vers le foie où elles envahissent alors les hépatocytes. Passant au stade de trophozoïte, ils s'y multiplient et s'accumulent sous la forme de schizontes. La durée de cette phase hépatique varie selon les espèces plasmodiales. Pour *Plasmodium falciparum*, elle dure entre 7 et 15 jours, mais elle est

classiquement beaucoup plus longue pour les autres espèces, de 15 jours à plusieurs mois pour *P.vivax* ou *P. ovale*, voire plusieurs années pour *P.malariae* , expliquant le délai entre la contamination et la déclaration des symptômes.

En effet, ces schizontes intra-hépatocytaires bourgeonnent sous la membrane cellulaire et forment des vésicules qui se rompent dans le flux sanguin, libérant des nombreux mérozoïtes. Ceux-ci envahissent alors les hématies du sujet infecté, permettant le début du cycle érythrocytaire asexué (schizogonie intra-érythrocytaire).

A noter que chez les espèces *P. ovale* et *P. vivax*, une partie de ces mérozoïtes peuvent, à ce stade, rester à l'état quiescent dans les hépatocytes, sous formes d'hypnozoïtes. Leur réactivation plusieurs mois après l'infestation par *Plasmodium vivax* et *ovale* sera l'origine des accès de reviviscence classiquement décrits avec ces espèces plasmodiales.

Ce mécanisme de persistance ne concerne pas *Plasmodium falciparum*, qui ne peut par conséquent pas occasionner de reviviscence.

Le cycle érythrocytaire commence lors de l'envahissement des hématies par les mérozoïtes. Ils passent alors au stade de trophozoïte puis à nouveau se multiplient, formant de nouveaux schizontes. C'est leur rupture synchrone dans les globules rouges qui sera responsable d'épisodes d'hémolyse aigue massive, se traduisant cliniquement par des accès fébriles répétés et cycliques.

Des mérozoïtes érythrocytaires sont ainsi libérés dans le flux sanguin, capable de contaminer de nouveaux globules rouges, perpétuant ainsi le cycle parasitaire.

Après plusieurs cycles érythrocytaires, apparaissent, à partir de la multiplication de trophozoïtes, les formes sexuées du parasites, appelée gamétocytes mâles et femelles qui, en cas d'ingestion lors d'un repas sanguin par un moustique vecteur permettra de boucler le cycle paritaire.

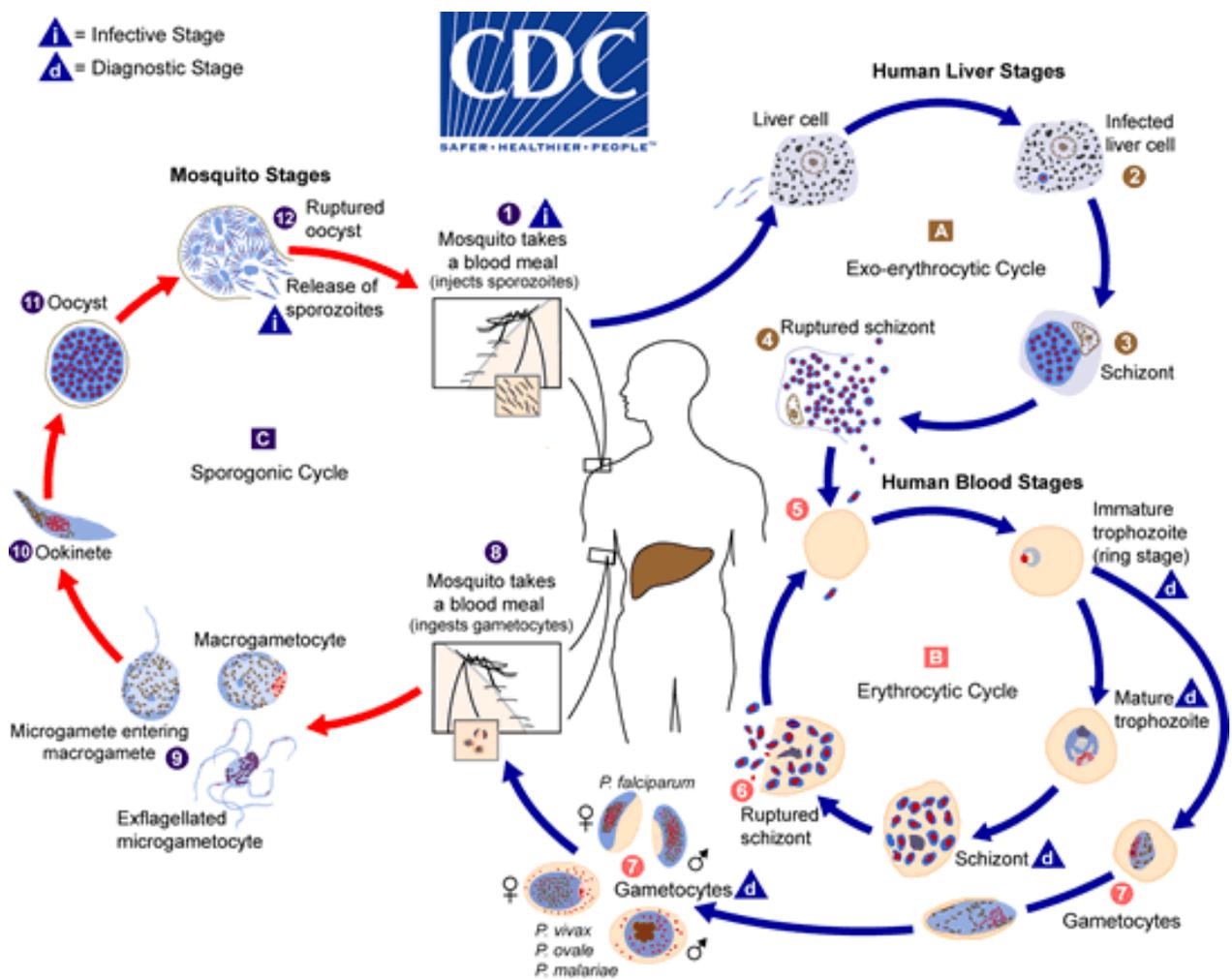


Figure 1. Cycle du *Plasmodium* (CDC – Malaria - About malaria - Biology)
https://www.cdc.gov/malaria/images/graphs/life_cycle/Malaria_LifeCycle_1.gif

2. Cycle sexué

Seule la femelle anophèle se nourrit de sang, nécessaire à sa gestation, et peut donc à cette occasion ingérer des gamétocytes. Ceux-ci réalisent alors la phase sexuée du cycle parasite. Une fois dans l'estomac du moustique, les gamétocytes s'y unissent pour former tout d'abord des oocystes puis, par division cellulaire, des sporozoïtes, formes infectantes du parasite qui s'accumulent dans les glandes salivaires du moustique et peuvent être inoculés à un nouvel hôte réceptif à l'occasion d'une pique.

L'anophèle a comme particularité de ne piquer qu'à la nuit tombée. Il est par ailleurs peu mobile, ne s'éloignant que de quelques centaines de mètres de son lieu de naissance. Ainsi, l'un des piliers des stratégies de prévention et de contrôle du paludisme en zone d'endémie repose sur l'éradication de tous les gîtes larvaires aux alentours des foyers de paludismes déclarés, principalement par l'élimination des eaux stagnantes et la pulvérisation d'insecticides à effet rémanent.

3) Epidémiologie globale du paludisme

Le paludisme a vu son incidence diminuer principalement à partir du XX^{ème} siècle du fait notamment de progrès thérapeutiques majeurs et d'une meilleure compréhension de sa physiopathologie.

Il reste cependant encore de nos jours une infection à l'incidence élevée au niveau mondial, contribuant de façon non négligeable à la mortalité infantile dans les pays où le paludisme est endémique. En 2015, 70% des 429 000 décès liés au paludisme concernaient ainsi des enfants de moins de 5 ans (4).

Le nombre de cas dans le monde était estimé en 2015 à 211 millions par an (incertitude : 192-257 millions) (4). Ce chiffre est cependant probablement sous-estimé du fait d'une déclaration incomplète par de nombreux pays dont les systèmes de santé ont des capacités de surveillance limitées. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait ainsi en 2016 que seul 19% des cas lui avait été rapportés au niveau mondial.

L'impact socio-économique de cette pathologie est majeur, notamment dans les pays en voie de développement, parmi lesquels nombre d'entre eux sont encore considérés aujourd'hui comme des zones d'endémie palustre. L'Afrique subsaharienne est la principale région concernée. Le paludisme y représente un des nombreux facteurs aggravant la précarité des populations locales et limitant globalement leur espérance de vie, au même titre que la tuberculose ou encore l'infection par le VIH.

Néanmoins, l'incidence de cette maladie tend à diminuer de façon non négligeable du fait d'efforts importants menés ces dernières années sur le plan international, sous la coordination de l'OMS et dans le cadre de l'initiative « Roll Back Malaria ». Ainsi, l'incidence est passée de 76 cas pour 1 000 habitants exposés au risque de paludisme en 2010 à 63 pour 1 000 en 2016 (4), soit une baisse de 18%. Plus spécifiquement, cette incidence a diminué ces dernières années de 40% dans 91 pays où sa transmission était la plus active au cours du XX^{ème} siècle(5). Des avancées ont également permis de diminuer sa mortalité de 62% dans le monde, dont 71% en Afrique de l'Ouest. Enfin, son éradication a été obtenue dans 50 pays au cours du siècle dernier (5). Ces résultats sont le reflet de nombreux progrès réalisés pour la plupart sur les dernières décennies, aussi bien sur les plans diagnostique que thérapeutique ou de la prévention.

Ainsi, en parallèle de la technique diagnostique de référence, soit la détection en microscopie optique du parasite sur frottis sanguin et goutte épaisse après coloration de May-Grunwald-Giemsa, de nouvelles techniques de diagnostic rapide par immuno-chromatographie

ont été développées, appelées communément tests de diagnostic rapide (TDR). Simples d'utilisation, rapide et peu coûteux, ces TDR sont devenus à l'heure actuelle un outil diagnostique de choix dans les pays en voie de développement. Leur utilisation est ainsi encouragée par l'OMS et ils représentaient déjà 74% des moyens diagnostiques utilisés chez les cas suspects en Afrique en 2015 (5). Ces TDR sont également utilisés dans les pays non endémiques, notamment en France métropolitaine, où ils n'ont cependant qu'une valeur d'orientation diagnostique. Ils doivent rester couplés au diagnostic de référence par microscopie optique afin d'obtenir un diagnostic positif de certitude, une quantification de la parasitémie et une identification fiable de la ou des espèces plasmodiales en cause dans l'accès palustre.

Sur le plan thérapeutique, les premiers traitements à base de quinine et surtout la production et la distribution à grande échelle des antipaludéens de synthèse avait déjà permis une réduction significative de la mortalité, principalement sur la seconde moitié du XX^{ème} siècle, mais aux prix d'effets indésirables parfois sévères et d'un développement des résistances dans les zones où le paludisme restait endémique. D'autres molécules, telles que l'association atovaquone-proguanil ou la méfloquine, ont vu le jour depuis. Elles représentent encore à ce jour une alternative au traitement de 1^{ère} ligne mais restent surtout utilisées dans les stratégies prophylactiques. Ces dernières années ont vu l'essor d'une nouvelle classe d'antipaludiques à l'efficacité thérapeutique supérieure, les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine ou CTA (en anglais ACT pour Artemisinin-based Combined Therapy). Apparues au début des années 2000, elles ont rapidement supplanté dans les recommandations internationales puis françaises les traitements préconisés jusqu'alors pour devenir le traitement de première intention de l'accès palustre simple, et celui de consolidation dans les accès sévères après traitement initial par artésunate intraveineux (IV). Ils représentaient déjà 80% des traitements entre 2013-2015 en Afrique sub-saharienne (5). En France, ils n'étaient utilisés que dans 43% des cas dans les formes simples en 2016 mais étaient déjà devenus la stratégie

thérapeutique utilisée en première intention, devant l'atovaquone-proguanil utilisée désormais dans seulement 35.7% des cas (6). Deux associations de CTA ont l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France : arthéméther-luméfántrine (AL) et dihydroartémisinine-pipéraqúine (DHA-PQ).

Sur le plan de la prévention, les stratégies diffèrent selon le type de population concernée : les voyageurs se rendant en zone impaludée ou les populations vivant les zones d'endémie palustre.

La stratégie médicamenteuse prophylactique fut la règle pour les voyageurs en zone impaludée, en association avec les mesures antivectorielles physiques, telles que le port des vêtements long ou l'emploi de moustiquaires, ou chimiques, telles que l'utilisation de répulsifs cutanés, vestimentaires ou pour moustiquaires (imprégnation). Cependant, l'apparition dans les années 1950 en Asie du Sud-Est de la résistance à la chloroquine puis sa diffusion à travers le monde au cours des décennies suivantes a rendu nécessaire la révision des stratégies prophylactiques médicamenteuses et la mise en place de recommandations spécifiques adaptées à l'épidémiologie et au profil de résistance aux antipaludiques dans la zone visitée.

Grace aux molécules de deuxième génération, telles que l'association atovaquone-proguanil, la méfloquine ou la doxycycline, de nouveaux algorithmes ont pu être proposés au début des années 2000, permettant, en tenant compte de la destination du voyageur (chimiorésistance) ainsi que des caractéristiques de son voyage, de déterminer un schéma adapté tant en termes d'efficacité que de tolérance ou d'accessibilité financière.

Pour les populations vivant en zone d'endémie palustre, les méthodes de prévention furent axées sur l'éducation des populations, notamment à l'usage de moustiquaires imprégnées d'insecticide. Distribuées de façon importante dans les foyers d'endémie palustre, ces dernières ont eu un impact majeur dans la limitation de la transmission de la maladie et dans la diminution

de son incidence en Afrique au cours des vingt dernières années. Mais la modification des recommandations thérapeutiques avec la mise en avant des CTA en première ligne thérapeutique dès les années 2000 a aussi eu un impact en termes de prévention de la transmission plasmodiale, ces molécules ayant en effet une activité gamétocytocide limitant la transmission de l'hôte réceptif au vecteur compétent de ces formes qui perpétuent le cycle parasitaire.

L'amélioration progressive des conditions socio-économiques, notamment en Asie et, dans une moindre mesure, en Afrique, est également un facteur à prendre en compte pour expliquer les avancées récentes dans la lutte contre le paludisme. L'urbanisation, la gestion des eaux et la lutte contre l'insalubrité, l'amélioration de l'accès aux soins sont autant de facteurs qui permettent de faire reculer progressivement cette maladie. Cependant, ces progrès sociaux restent fragiles du fait d'une instabilité politique et économique encore prépondérante dans ces régions du monde, pouvant rapidement impacter les systèmes de santé et les infrastructures. La lutte contre le paludisme, tout comme la lutte contre le VIH ou la tuberculose, reste encore principalement coordonnée par les instances internationales et requiert le développement de structures sanitaires locales efficaces et pérennes.

Au total, l'OMS estime à 6,8 millions le nombre de décès dus au paludisme évité au niveau mondial entre 2001 et 2015 du fait de tous ces progrès (5). Ces avancées sont notamment constatées dans les pays à forte endémie palustre. Ainsi, 94% de ces décès évités concerneraient le continent africain. Ce serait l'équivalent de 0,26 année d'espérance de vie qui auraient été gagnées dans ces pays où le paludisme est endémique (5). De 2000 à 2015, ce sont 17 pays de plus qui ont éradiqué le paludisme, dont 6 ont pu être certifiés exempts de paludisme par l'OMS. Forte de ces succès, l'OMS a décidé de mettre en œuvre une stratégie visant à terme l'éradication du paludisme dans le monde. Ce plan mondial de lutte contre le paludisme aussi appelé *Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030* a été adopté par

l'Assemblée mondiale de la Santé en mai 2015. Il a pour premier objectif une diminution de 40% de la mortalité liée au paludisme d'ici 2020, ainsi que son élimination dans 10 pays supplémentaires.

Puis d'ici à 2030, il a pour objectif de :

- Réduire le nombre des cas de paludisme d'au moins 90 % dans le monde
- Réduire la mortalité due au paludisme d'au moins 90 %
- Éliminer le paludisme dans au moins 35 pays
- Empêcher la réapparition de la maladie dans tous les pays exempts du paludisme

De grand progrès sont donc encore attendus sur le plan mondial dans la lutte contre cette maladie.

En luttant contre le paludisme dans ces foyers d'endémie, l'OMS et la communauté internationale ont pour objectif tout d'abord l'amélioration des conditions sanitaires des populations locales. Cependant, cette stratégie aura probablement également un impact sur l'incidence du paludisme d'importation dans notre pays où cette maladie n'est plus à l'heure actuelle endémique. Eradiqué sous nos latitudes, les zones d'endémie palustre d'Afrique, d'Asie ou d'Amérique restent les seules régions où une infection par le parasite est possible.

Mais de nouveaux obstacles semblent émerger ces dernières années, pouvant à court terme empêcher la réalisation des objectifs de l'OMS. En effet, des résistances aux traitements de dernière génération par CTA apparaissent, notamment en Asie du sud-est où elles ont été mises en évidence pour la première fois en 2007 (7,8). Des cas de résistance aux CTA ont ainsi été rapportés au Cambodge, en Thaïlande, au Vietnam ainsi qu'en Birmanie. L'Afrique était jusqu'à présent épargnée par ce phénomène, mais des cas de résistance chez des patients revenant de pays africain commencent à être rapportés dans la littérature. Un premier cas fut

publié en 2015 aux Etats-Unis au retour du Kenya (9), puis autre fut publié en 2016 chez une patiente italienne au retour d'un voyage en Ethiopie (10) et chez un militaire français revenant de Djibouti (11). Plus récemment, le cas d'un patient chinois présentant une souche résistante aux CTA au retour d'un voyage en Guinée Equatoriale fut publié en 2017 dans le New England Journal of Médecine (NEJM) (12). Parmi ces cas rapportés, un véritable support génétique de résistance ne fut cependant retrouvé que sur cette dernière observation. Pour les précédentes, ce fut essentiellement un retard de clairance parasitaire qui fut mis en évidence.

Par ailleurs, le vecteur lui-même acquiert progressivement des résistances aux insecticides utilisés jusqu'alors, risquant de mettre en péril des stratégies de prévention jusque-là efficaces. Depuis 2010, 60 pays ont ainsi signalé à l'OMS une résistance à au moins une classe d'insecticide (13). Toutes les principales espèces de vecteurs sont concernées. La réponse de l'OMS face à ce nouveau défi fut la mise en place en 2012 du Plan mondial pour la gestion de la résistance aux insecticides chez les vecteurs du paludisme, dans l'optique de promouvoir et développer la recherche autour de la lutte antivectorielle dans les milieux universitaires et industriels (14).

Enfin, le changement climatique, avec un réchauffement global de la planète, laisse augurer une augmentation des zones d'habitat du vecteur, notamment en Europe. Il y a donc un risque de résurgence du paludisme autochtone en Europe dans les prochaines années. Des vecteurs compétents sont en effet toujours présents. Ainsi, dans le Sud-Ouest de l'Europe on retrouve *Anopheles atroparvus*, capable de transmettre *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax*, et dans l'Est et le centre de l'Europe *Anopheles messeae* and *Anopheles maculipennis s.s.*, potentiel vecteurs de *P.vivax*. D'autres espèces telles que *Anopheles claviger* et *Anopheles plumbeus* sont également retrouvées en Europe (15).

Le paludisme reste donc un problème de santé globale et mondiale, ayant un impact principalement sur les pays en voies de développement du continent africain et d'Asie, mais également menaçant pour les pays occidentaux via le paludisme d'importation et demain peut-être demain via le risque de résurgence du paludisme autochtone.

4) Paludisme d'importation : définition

Le paludisme d'importation correspond au diagnostic en zone non endémique de l'infection par un parasite du genre *Plasmodium* chez un voyageur revenant d'une zone d'endémie palustre.

Il correspond à la forme principalement rencontrée en France métropolitaine. Il a pour caractéristique de touché le plus souvent des populations non-immunes, c'est à dire des patients n'ayant jamais été mis en contact avec le parasite auparavant car ne vivant pas dans les régions où celui-ci circule. Les populations nées en France et plus largement en Europe appartiennent donc à cette catégorie.

Les populations adultes vivant en zone d'endémie sont-elles considérées comme semi-immune. Elles acquièrent en effet un état qualifié de prémunition ou immunité relative face au parasite, du fait d'une exposition répété et constante à celui-ci depuis l'enfance, leur permettant de développer des tableaux cliniques souvent moins bruyant au regard des parasitémies mesurées. Cependant cet état n'empêche pas le développement d'accès palustre grave, et disparaît lors d'un séjour prolongé hors de la zone d'endémie, typiquement lors de migration de personne issue de ces régions dans une zone indemne de paludisme, notamment en Europe.

Par opposition au paludisme d'importation on décrit des accès palustres autochtone. Ce diagnostic nécessite de mettre en évidence le plasmodium en l'absence de voyage en zone d'endémie dans les 12 mois précédent le début des symptômes d'après la définition de l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS). Ils sont secondaires à une transmission du *Plasmodium* par un vecteur local, ce dernier ayant été infecté au contact d'un cas importé le plus souvent.

Le paludisme d'« aéroport » correspond à des accès palustres contractées en zone non impaludée via des vecteurs ayant été importés par le biais de l'aviation en particulier les vols long-courriers, mais également le transfert de colis ou de marchandise. Les populations vivant ou travaillant à proximité des grands centres de transit internationaux, notamment près des aéroports, restent les populations principalement exposées à ce type d'accès.

Le diagnostic d'accès palustre reste à évoquer et à rechercher systématiquement lors de tous tableaux cliniques fébriles si la notion d'un retour de voyage en zone d'endémie, même bref, est retrouvée à l'interrogatoire. Chez des patients semi-immun, un tableau paucisymptomatique doit notamment faire évoquer cette pathologie.

Le paludisme est en effet une urgence diagnostique et thérapeutique. Il garde un potentiel de sévérité élevé en cas de retard de prise en charge, en particulier chez les sujets non-immuns. A l'inverse, un diagnostic rapide et un traitement adapté permettent une évolution favorable dans la grande majorité des cas.

5) Epidémiologie européenne et française

Autre fois endémique en France, le paludisme n'est, depuis son éradication au milieu du XX^{ème} siècle en métropole, plus qu'une pathologie d'importation. Jusque dans les années 1960 des accès palustres autochtones étaient régulièrement rapportés en France métropolitaine, notamment dans les régions marécageuses (marais Poitevin, Camargue) où le vecteur était et reste encore aujourd'hui toujours présent.

De nouveaux cas ponctuels d'accès palustres contracté en France ou en Europe sont cependant de nouveaux rapportés ces dernières années. Dans la majorité des cas, ceci correspond à des « paludisme d'aéroport ». Cependant, d'authentique accès palustre autochtone, transmis par des vecteurs locaux ont également été constaté, ceux-ci devant faire obligatoirement l'objet d'un signalement aux autorités sanitaires. L'accès palustre autochtone apparait en effet sur la liste des maladies à déclarations obligatoire à l'Agence Régionale de Santé (ARS) ainsi qu'à l'agence Santé publique France en métropole.

L' European Center for Disease Control (ECDC) en a ainsi recensé 10 similaires en Europe en 2016 (15) dont 2 en France (6). En septembre 2017, 2 cas de paludisme autochtone ont de nouveaux étaient rapportés en France métropolitaine. Ils concernèrent 2 patients ayant déclaré un accès palustre sans voyage en zone d'endémie, mais ayant participé au même mariage en aout 2017 dans l'Allier (15) . L'enquête épidémiologique autour de ces cas permis de mettre en évidence un probable cas index ayant développé un accès palustre au retour d'un voyage au Burkina Faso et ayant séjourné dans la même localité dans les 2 semaines précédant le mariage. Aux vues des conclusions de cette enquête, la transmission du parasite aux 2 sujets contacts par le biais d'un vecteur local fut fortement suspectée. Ces cas restèrent isolés, sans transmission

secondaire. Des cas similaires, souvent isolées, furent rapporté à l'ECDC en Italie, en Grèce et au Royaume-Unis en 2017 (15).

Sur le continent européen, d'authentiques foyers autochtones de la maladie ont été repérés ces dernières années. L'un des plus important fut identifié en Grèce, où 95 cas de paludisme à *Plasmodium vivax* sont survenus au total entre 2009 et 2017 (15). Des mesures majeures au niveau local, régional et national ont heureusement permis son éradication. Néanmoins, le risque d'émergence de foyers similaires en France métropolitaine et dans les autres pays du sud de l'Europe au cours des prochaines années est à craindre.

Des cas plus nombreux de paludisme autochtone sont également observés chaque année dans 2 départements français d'outre-mer, la Guyane et Mayotte. Sur l'année 2016, 37 cas autochtones furent ainsi déclaré dans le premier, tandis que 14 cas furent constaté dans le second (6). La situation dans ces régions d'outre-mer reste cependant très différente de celle rencontrée en métropole, du fait de la proximité géographique avec des zones d'endémie palustre actives. On y a observé ces dernières années une baisse de l'incidence du paludisme, autochtone et d'importation, du fait d'efforts importants sur la prévention et la prise en charge. Cependant, des cas sont toujours rapporté chaque année. Une réascension modérée du nombre de cas dans ces 2 départements est même constaté depuis 2017 d'après le CNR et les agences sanitaires (6,16–18). Il est donc encore trop tôt pour les envisager prochainement comme indemne de paludisme autochtone. Elles restent des zones de contamination potentielle sur le territoire français. Malgré tout, des efforts sont menés dans cette optique, notamment depuis 2014 dans l'archipel des Comores appuyé par un plan mené en parallèle par l'OMS ayant pour objectif final une éradication du paludisme dans ce secteur.

Le risque majeur concernant la population vivant en France métropolitaine et plus globalement dans les zones non endémiques d'Europe et du reste du monde reste donc celui du paludisme d'importation, majoré par le développement exponentiel au cours des dernières décennies des voyages aériens, notamment intercontinentaux. Ainsi en Europe, le paludisme d'importation représente d'après l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) en moyenne 6400 cas/an (19) dont 10% correspondent à des accès palustres sévères. La France représente, avec le Royaume Uni, l'un des pays où l'incidence du paludisme d'importation est la plus forte, en Europe et dans le monde. En effet, d'après le dernier rapport de 2017 du Centre National de Référence (CNR) pour le paludisme, elle était estimée à 4690 cas/an en 2016 (6). Ces données ont été confirmées par une méta-analyse, reprenant les travaux traitant du paludisme d'importation de 2005 à 2015 (20).

Depuis les années 2000, où l'incidence était alors estimée à 8000 cas/an, on a pu observer une chute du nombre de cas de paludisme d'importation avec une stabilisation entre 2007 et 2010 autour de 4000 cas/an. L'incidence a cependant à nouveau augmenté entre 2012 et 2016, de 35% en France et plus globalement de 27% en Europe (6). Parmi l'ensemble de ces accès palustres d'importation, 97,5% faisaient suite à un voyage en Afrique subsaharienne, principalement en Côte d'Ivoire, au Cameroun, au Mali et en République Centrafricaine. Cela s'explique par l'importance des flux de voyageur entre la France et cette région du monde, dont plusieurs pays furent d'anciennes colonies françaises. Une partie de la population française y garde ainsi des liens familiaux importants. La population principalement touchée par le paludisme d'importation correspond en effet au concept anglo-saxon de voyageur VFR, pour « Visiting Friends and Relatives », soit des personnes vivant en zone non impaludée ayant contracté la maladie lors d'un voyage dans le pays dont ils sont originaires (natifs ou descendants de natifs), alors qu'ils rendaient visite à leurs proches. Du fait de leur absence de contact prolongé récent avec le parasite, ils ne sont pas considérés comme des sujets semi-

immuns. Selon les données du CNR, ce motif de voyage était retrouvé chez 76% des personnes ayant été pris en charge pour un accès palustre en France en 2014 (21), avec une tendance à l'augmentation ces dernières années.

Les touristes d'origine caucasienne en voyage dans ces zones d'endémies, ainsi que les militaires sont les autres catégories particulièrement touchées par le paludisme d'importation. Leur part dans la population globale de patient impaludée risque d'augmenter du fait des évolutions sociétales. Ainsi d'après l'organisation mondiale du tourisme, le nombre de touristes internationaux était déjà évalué en 2017 à 1,322 milliard de voyageurs, en augmentation de 7% par rapport à l'année précédente (22). Cette augmentation des flux de voyageurs est notamment constatée en Afrique où 62 millions de voyageurs se sont rendus en 2017. Le tourisme en Afrique sub-saharienne en particulier a connu une croissance de 5% sur ces 2 dernières années (22).

Cette tendance a été favorisée ces dernières décennies par le développement du trafic aérien mondial, dont il est encore prévu un doublement dans les 20 prochaines années. Le développement des offres touristiques dans des zones tropicales auparavant peu visitées, disponibles à des coûts de plus en plus faibles, participent également à cette tendance. La globalisation des échanges, mais aussi l'amélioration du niveau de vie en Occident depuis la seconde guerre mondiale ayant permis le développement d'un tourisme de masse notamment dirigé vers les régions du monde où le paludisme reste endémique.

On peut supposer que l'augmentation des flux internationaux de population attendu dans les prochaines années, du fait du tourisme mais également des flux migratoires pour des raisons économiques, politiques ou climatiques, aura un impact sur l'incidence des pathologies tropicales d'importation en Occident, notamment concernant le paludisme.

L'espèce principalement impliquée en France est *Plasmodium falciparum*, représentant 86% des accès palustres recensés en 2016 (6). L'implication d'autres espèces reste marginale, avec seulement 6,8% pour *Plasmodium ovale*, 2,2% pour *Plasmodium malariae*, et 2,5% pour *Plasmodium vivax*. L'incidence du *Plasmodium knowlesi* reste anecdotique en France (1 cas en 2014) (6). A noter cependant la présence de co-infections, représentant tout de même 1,3 % de cas en 2016 (6), compliquant la prise en charge que ce soit sur le plan diagnostique ou thérapeutique. Ainsi, l'adjonction d'un traitement par primaquine dans les suites du traitement initial de l'accès palustre est rendue nécessaire en cas de co-infection par *Plasmodium ovale* ou *Plasmodium vivax* afin d'éradiquer les hypnozoïtes présents au niveau hépatique et de prévenir une reviviscence. Elle nécessite au préalable la recherche d'un déficit en G6PD, celui-ci étant une contre-indication à l'utilisation de la primaquine. Les formes sévères représentaient 13,1% des cas en France en 2016 selon le CNR, avec un taux de létalité de 0,21% sur l'ensemble des cas (6). Des chiffres similaires sont constatés ailleurs en Europe, notamment au Royaume Uni, second pays le plus touché par le paludisme d'importation en Europe, avec 1618 accès recensés en 2016 et un taux de létalité de 0,4%. Globalement en Europe, l'ECDC rapporte un taux de sévérité de 10% (23). Ces accès palustres graves sont presque exclusivement le fait d'infections à *Plasmodium falciparum* (302 cas en France 2016) (6). Cependant, quelques rares cas d'accès palustres graves ont également été imputés à des infections par *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, seul ou lors de co-infections. En France, ces infections mixtes représentait 11,6% des cas de paludisme sévère en 2016 (6). Cette même année, 6,6% des accès sévères (3 cas) furent cependant diagnostiqués chez des patients infecté uniquement par *Plasmodium ovale* (6), représentant 1,9% de l'ensemble des accès palustres rapportés au CNR en 2016.

Malgré une diminution globale de l'incidence du paludisme d'importation ces dernières années en France, le CNR constate que l'incidence des formes graves continue d'augmenter depuis le début du siècle, passant de 84 cas en l'an 2000 à 292 cas en 2016, soit 2,13 à 12,6 %

de tous les épisodes. Il est heureusement constaté en parallèle une diminution de la létalité des formes sévères sur la même période, passant de 12 à 1,6 %, sans doute imputable pour partie à la mise à disposition de l'artésunate intraveineux.

6) Clinique

La présentation clinique de l'accès palustre simple est le plus souvent aspécifique, associant quasi-systématiquement de la fièvre à un syndrome pseudo-grippal, et dans des proportions variables des troubles digestifs ou des céphalées. Le contexte de retour de zone d'endémie étant le principal argument à l'interrogatoire amenant à évoquer le diagnostic.

Les formes simples d'accès de primo-invasion sont caractérisées par des symptômes apparaissant entre 7 et 14 jours après la pique infestante, parfois plus tard chez les patients ayant pris une chimioprophylaxie de façon inadaptée. Dans le tableau classique, la fièvre dépasse souvent les 39°C, associée à des frissons, sueurs, sensation de malaise et arthromyalgies. Il est parfois peu symptomatique, notamment chez les sujet semi-immun, ou lors d'un accès décapité par la prise d'un antipaludique de façon empirique.

En l'absence de diagnostic ou de prise en charge immédiate, ce tableau peu évalué vers une succession d'accès palustres de reviviscence. On retrouve alors les tableaux classiquement décrit de fièvre tierce dans les accès de reviviscence à *P.falciparum*, *P.ovale* et *P.vivax*, avec accès fébriles récidivants tous les 2 jours, et fièvre quarte lors des accès de reviviscence à *P.malariae*, avec récurrence fébrile tous les 3 jours. Ils s'accompagnent le plus souvent à ce stade à l'examen clinique d'une splénomégalie. Cette présentation clinique au diagnostic est devenue rare de nos jours, mais reste à évoquer en cas d'anamnèse compatible.

Dans les formes sévères, des défaillances neurologiques, hémodynamiques, vasculaires ainsi que des défaillances rénales et hépatiques s'associe au tableau fébrile, à l'origine des complications létales. Elles nécessitent alors une prise en charge en secteur de soins intensifs ou en réanimation, où un traitement antipaludique spécifique intraveineux sera alors associé aux traitements habituels des différentes défaillances. Le risque de décès dans ces formes grave reste, malgré une amélioration de la prise en charge thérapeutique, toujours présent. Une liste des critères cliniques et biologiques de gravité fut éditée en 2000 par l'OMS. La dernière version mise à jour fut publiée dans les recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) de 2017 (24), et sera détaillé dans le deuxième chapitre de ce travail (Matériel et Méthodes , tableau n°1). Un seul de ces critères présent lors de l'examen clinique initial permet de poser le diagnostic d'accès palustre grave, nécessitant alors une prise en charge adaptée.

Les premiers symptômes des accès palustres d'importation se manifestent en médiane 5 jours après le retour de voyage pour *Plasmodium falciparum*, selon les données du CNR. Pour les autres espèces, la période précédant l'apparition des symptômes est souvent plus longue, avec une valeur médiane de 17 jours pour *Plasmodium malariae*, 30 jours pour *Plasmodium ovale* et 50 jours pour *Plasmodium vivax* (6). Les médecins généralistes, notamment le médecin traitant, ainsi que les services d'urgences restent les premiers sollicités par les patients lors de la prise en charge de cette pathologie, de par le tableau initialement peut bruyant. Ces acteurs sont donc essentiels au diagnostic rapide de la maladie dans une forme encore peu sévère, permettant un traitement alors simple et de plus en plus réalisé en ambulatoire.

7) Diagnostic et suivi

La technique de référence pour le diagnostic parasitologique de paludisme reste l'analyse d'un frottis sanguin et d'une goutte épaisse en microscope optique. Elle a pour principe la détection par le biologiste des formes asexuées de *Plasmodium* intra-érythrocytaires, les trophozoïtes. Cette analyse permet d'estimer la charge parasitaire en pourcentage d'hématies parasitées. Examen d'urgence, son résultat doit, d'après les recommandations de l'OMS, être rendu disponible dans les 2 heures. Deux facteurs limitent cependant les performances de cet examen. Tous d'abord la parasitémie, parfois faible, notamment dans les accès simples chez les semi-immuns. Ensuite la nécessité d'une expertise du biologiste qui, devant la très faible prévalence de la maladie, est de moins en moins confronté au diagnostic de paludisme en laboratoire de ville. D'où l'intérêt des nouvelles techniques diagnostiques développées ces dernières années, parmi lesquelles les tests de diagnostic rapide immunochromatographiques (TDR) mais aussi les outils de biologie moléculaire dont la *polymerase chain reaction* (PCR). Les TDR permettent la détection d'un ou plusieurs antigènes de *Plasmodium* à partir d'une goutte de sang du patient. Ces antigènes peuvent être spécifiques de *Plasmodium falciparum*, telle la protéine HRP2, ou communs à l'ensemble des espèces plasmodiales telles la pan-LDH ou l'aldolase plasmodiale. La fin des années 1990 a été marquée par le développement des techniques de biologie moléculaire dont la PCR. Elle permet la détection de séquences spécifique d'ADN ou ARN après amplification de celles-ci par des méthodes issues du génie génétique. Elle a notamment son intérêt en cas de forte suspicion de paludisme (du fait du tableau clinique et de la notion d'exposition à risque), surtout en cas de faible parasitémie non détectable par les techniques conventionnelles (microscopie optique et TDR). Elle présente en effet une excellente sensibilité (au moins 10 fois supérieure à celle de la goutte épaisse, dont la limite se situe aux alentours de 10 parasites par microlitre de sang). Elle permet également une

identification fiable de la ou des espèces plasmodiales en cause, en particulier en cas d'infection mixte.

La valeur médiane du délai de diagnostic en France est de 3 à 5 jours d'après les chiffres du CNR, excepté pour *Plasmodium malariae*, pour lequel elle est de 8,5 jours (6). Ce délai est resté stable sur les 15 dernières années et peut-être en partie expliqué par un tableau clinique souvent aspécifique. Dans 0,7% des cas (16 patients) en 2016, le paludisme était même diagnostiqué très tardivement, plus d'un an après le retour de la zone d'endémie, correspondant alors le plus souvent à un accès palustre de reviviscence à *P. vivax* ou *ovale*.

Le diagnostic combiné, associant TDR et microscopie optique (frottis sanguin mince et/ou goutte épaisse), était réalisé sur 80,4% des prélèvements. Il a permis l'identification de l'espèce en cause dans 99,6% des cas selon le CNR en 2015 (21).

Les données du CNR permettaient ainsi, en 2016, d'estimer que la valeur médiane de la charge parasitaire au diagnostic était de 0,3% pour les accès palustres simples et 4,8% pour les accès palustres sévères. Ces chiffres étaient comparables à ceux retrouvée lors du précédent rapport de 2015 sur les données de 2014. Sur l'ensemble des cas 2452 cas déclarés au centre de référence en 2016, 77,3% ont bénéficié d'une vérification du résultat par la transmission d'un échantillon biologique au CNR paludisme, permettant un diagnostic de certitude et alimentant la veille épidémiologique et sanitaire.

L'examen parasitologique en microscopie optique concerne également le suivi le suivi après traitement des accès palustres. En effet, celui-ci doit comporter selon les recommandations au minimum deux contrôles systématiques de la parasitémie à 7 jours (J7) puis à 28 jours (J28) du début du traitement de l'accès palustre. Une réévaluation clinique est également recommandée après le dernier bilan biologique de contrôle. L'évolution des accès palustre simple après traitement est le plus souvent favorable. Peu d'échec au traitement sont en effet mise en

évidence. Le dernier rapport du centre de référence ne recensant en 2016 que 8 échecs thérapeutiques parmi l'ensemble des accès palustres à *P.falciparum* (6).

La surveillance systématique préconisée semble cependant peu suivie en pratique quotidienne. Les accès palustres recensés par le CNR en 2016 ont abouti pour 35,6% seulement à une guérison documentée, c'est à dire confirmée par un suivi clinique et parasitologique complet. Le taux de perdus de vue étaient en effet important, représentant 64,2% des cas déclarés au CNR. Parmi ceux-ci, 90% correspondait initialement à un tableau clinique d'accès palustre simple (6).

8) Thérapeutique antipaludique

a) Historique de la prise en charge thérapeutique du paludisme

Connu depuis l'antiquité, le paludisme était, jusqu'au début XX^{ème} siècle, présent sur tous les continents, notamment en Europe. Les derniers cas d'infection autochtone à *Plasmodium vivax* aux Pays Bas remontent par exemple à 1958.

De nombreuses médecines traditionnelles ont ainsi tenté, depuis l'antiquité, d'élaborer des remèdes contre ces fièvres récurrentes, le plus souvent à base de plantes médicinales comme en Amérique du Sud ou en Chine.

Les premiers traitements ayant une réelle efficacité contre l'infection plasmodiale ne remontent cependant qu'au XVII^{ème} siècle. Vers 1633, des missionnaires jésuites découvrent en effet en Amérique du Sud l'utilisation d'une décoction à base d'écorce de quinquina par les ethnies locales lors d'épisodes fébriles (3,25). L'écorce de cette arbre, présent uniquement sur les hauteurs de la cordillère des Andes à l'état sauvage initialement, contient en effet un

alcaloïde aux propriétés antipaludiques. Elle sera exportée en Europe sous le terme de *poudre des jésuites* dès le 17^{ème} siècle, et sera popularisée en France à la suite d'une importante épidémie de paludisme lors de l'assainissement des marais de Versailles, guérissant notamment le grand dauphin de France, fils de Louis XIV (26).

Le principe actif de l'écorce de quinquina, la quinine, ne sera finalement isolé qu'en 1820 par deux pharmaciens français, Pelletier et Caventou, puis commercialisé à partir de 1830.

Cependant, seule l'exploitation du quinquina permettait à l'époque la fabrication de médicaments à partir de son écorce. Cet arbre ne poussant qu'en région montagneuse intertropicale, son exploitation, ainsi que la fabrication de ses médicaments dérivés, restèrent pendant longtemps limitées aux colonies britanniques et hollandaises jusqu'à l'avènement des produits de synthèse au XX^{ème} siècle.

En parallèle, les connaissances sur l'agent pathogène ainsi que sur la physiopathologie de cette maladie progressèrent en 1880 quand le Docteur Laveran mis en évidence à Constantine le parasite sanguicole (3).

Puis en 1897, le vecteur fut clairement identifié par le Dr Ross, qui mis en évidence les formes kystiques de *Plasmodium* dans l'estomac d'anophèle. La physiopathologie de cette maladie et son cycle parasitaire vont alors être progressivement mieux caractérisés à la fin du XIX^{ème} siècle

C'est au début de XX^{ème} siècle que seront développés les premiers antipaludéens de synthèse dérivés de la quinine, notamment la pamaquine en 1926, la rhodoquine en 1930 puis la mépacrine et la chloroquine à en 1934. Ce sera la seconde guerre mondiale, avec l'envahissement par les Japonais de l'île de Java, qui représentait alors à elle seul le lieu de culture de 97% de la production de quinine naturelle (26), ainsi que la destruction des stocks

de quinine à Amsterdam par l'armée allemande, qui sera à l'origine du développement des dérivés synthétiques par les deux camps belligérants.

Des programmes de recherches intensifs permirent ainsi le développement pendant cette période de nombreuses molécules, dont la NIVAQUINE® (chloroquine), par les américains, copiant eux même un antipaludique de synthèse créée par le régime allemand (conglomérat IG Farben). Ces produits au coût bien inférieur remplaceront rapidement les produits d'origine naturelle après la guerre.

Dès 1950, devant l'efficacité de ces traitements, l'OMS envisagea un premier plan ayant pour objectif l'éradication du paludisme, responsable alors d'une mortalité très importante dans le monde.

Elle se focalisera sur la lutte antivectorielle par des campagnes de pulvérisation massive d'insecticide, initialement le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), associée au traitement des accès palustre par des dérivés synthétiques de la quinine.

Après un période d'efficacité notable, apparaissent rapidement dès les années 1960 les premiers cas de résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine.

De nouvelles thérapeutiques sont alors développées, associées à de nouvelles formulations de quinine, administrable notamment par voie intraveineuse dans les formes graves.

En France, la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française a édité en 1999 des recommandations préconisant l'utilisation en 1^{ère} intention de la quinine, de la méfloquine et de l'halofantrine dans le paludisme simple (27).

Pour le paludisme d'importation contracté en zone de polychimiorésistance, une association de quinine intraveineuse et d'un antibiotique à action antipaludique, tel que la doxycycline ou la clindamycine, était alors préconisée.

Cependant, ces molécules présentaient une tolérance parfois mauvaise, avec des effets indésirables pouvant s'avérer sévères.

L'halofantrine peut ainsi être à l'origine de troubles du rythme ventriculaires graves pouvant entraîner des morts subites. La méfloquine est responsable de troubles neuropsychiatriques relativement fréquents, évalués entre 1/200 et 1/1700 traitements curatifs (28).

Enfin, la Quinine est surtout difficile d'utilisation dans sa forme intraveineuse, nécessitant une surveillance clinique et biologique particulière car pouvant être responsable d'hypoglycémie sévère, de cinchonisme (tableau associant acouphènes, vertiges, céphalées, baisse d'acuité visuelle et auditive, nausées et diarrhées) mais également des complications rénales (insuffisance rénale aiguë et anurie) ou de troubles du rythme cardiaque favorisés par l'allongement de l'intervalle QT.

Ceci rendait délicate la prise en charge des accès palustres, motivant une hospitalisation quasi-systématique.

Plus sûre d'utilisation, l'association atovaquone-proguanil sera développée par la suite, utilisée tant pour le traitement antipaludique curatif que dans le cadre de la chimioprophylaxie, dans un contexte d'expansion des zones de chloroquinorésistance dans le monde.

Cependant, au début des années 2000, une nouvelle classe thérapeutique va progressivement émerger, celles des médicaments dérivés de l'artémisinine, en particulier sous forme de combinaisons thérapeutiques appelées CTA ou ACT (Artemisinin-based Combined Therapy).

L'*Artemisia annua* ou grande armoise est la plante dont sont extraits les principes actifs à la base de ces traitements, l'arthémether et l'artésunate. Appelée *qinghao* en Chine, elle y est

utilisée depuis plusieurs siècles dans le cadre de la médecine traditionnelle. Un alchimiste chinois, du nom de Hong Ge, y fait référence dès le IV^{ème} siècle (29) pour le traitement des accès fébriles intermittents.

Ce traitement fut redécouvert et développé par le Docteur Youyou Tu, prix Nobel de médecine 2015. Elle était en effet mandatée par le gouvernement chinois depuis les années 1970 pour découvrir un nouveau traitement pour le paludisme, pathologie qui ravageait alors le Sud de la Chine et le Nord du Vietnam. Elle en a isolé les principes actifs dès 1972 (3,30).

C'est l'apparition des résistances aux traitements antipaludiques de synthèse qui va être à l'origine du développement de cette classe thérapeutique au début des années 1990.

Les premiers essais thérapeutiques débutèrent en Asie du Sud Est à la fin des années 1990. On put ainsi constater l'efficacité de l'association arthéméther-luméfantrine dans le traitement du paludisme polychimiorésistant en Thaïlande lors d'une première étude en 1998, avec un taux de guérison de 97,7% (31). En Inde, un essai randomisé en double aveugle comparant l'association arthéméther-luméfantrine à la chloroquine retrouva là encore une supériorité de la CTA, avec un taux de guérison à J28 de 95,4% contre 19,7% pour la chloroquine (32). Des études similaires furent menées en Afrique, notamment en population pédiatrique (33), retrouvant des résultats concordants.

Ainsi fut mise en évidence la supériorité incontestable des traitements par CTA par rapport aux médicaments alors préconisés, amenant l'OMS à recommander dès 2002 l'utilisation de ces molécules dans les pays présentant des résistances aux antipaludiques classiques.

De plus, à la suite d'un accord exceptionnel entre l'OMS et certains laboratoires pharmaceutiques, aucun brevet ne sera déposé sur l'artémisinine et ses dérivés, permettant le développement rapide de médicaments génériques et la commercialisation des CTA à faible coût, notamment en Afrique sub-saharienne au début des années 2000.

A partir de 2010, les CTA seront recommandées par l’OMS comme traitement de première intention de l’accès palustre.

Elles seront approuvées en 2011 par l’agence européenne du médicament (EMA European Medicines Agency) pour le traitement des accès non compliqués à *Plasmodium falciparum* puis disponibles à partir de la fin de l’année 2012 dans les pays européens.

Pour les accès palustres sévères, l’artésunate fut développé et mis à disposition en parallèle du développement des CTA. Suite à la démonstration de sa sécurité d’emploi et de son efficacité nettement supérieure à celle de la quinine intraveineuse, elle est devenue également sur les dernières recommandations le traitement de première intention devant un accès palustre grave.

b) Recommandations actuelles pour la prise en charge du paludisme d’importation.

i) Evolution des recommandations et des pratiques

Les recommandations françaises éditée par la SPILF concernant la prise en charge des accès palustres ont connues plusieurs modifications ces dernières années, incluant notamment les CTA dans le traitement de l’accès palustre simple, en parallèle des traitements antipaludiques de synthèse historiques.

En 2006 selon le CNR, sur les 2229 accès palustres à *Plasmodium falciparum* recensés alors en France, 1022 (45,8%) avait été traités par quinine, 658 (29,5%) par atovaquone-proguanil, 333 (14,9%) par méfloquine, 194 (8,7%) par halofantrine et seulement 5 (0,22%) par arthéméther-luméfantrine, seule CTA disponible à l’époque en France (21) suite à l’obtention de son Autorisation de Mise sur le Marché en 2001.

Depuis, la part des CTA a progressivement augmenté. Ainsi, en 2014, elles représentaient déjà 36,4% des traitements des accès palustre à *Plasmodium falciparum*. Une seconde association appartenant à cette même classe thérapeutique fut disponible à partir de 2012, la dihydroartémisinine-pipéraquline. En 2014, elle représentait déjà le traitement utilisé en première intention dans 23,2% des cas (21).

L'artésunate IV, disponible depuis 2011 et dont l'indication retenue fut le traitement de l'accès palustre grave, était déjà en 2014 utilisé dans le traitement de première intention des formes sévères dans 70,7% des cas (21).

ii) Recommandations actuelles

Les dernières recommandations de la SPILF de juin 2017 officialisent donc la place des CTA en première intention dans la prise en charge thérapeutique d'un accès palustre simple, chez l'adulte et l'enfant, de façon préférentielle à l'association atovaquone-proguanil, qui garde sa place en cas de contre-indication ou d'intolérance des CTA, situation somme toute assez rare.

Pour les accès sévères à *Plasmodium falciparum*, c'est l'artésunate intraveineux qui devient le traitement recommandé en première intention, sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU), en raison de sa supériorité par rapport à la quinine IV tant en termes d'efficacité (réduction de la mortalité) que de tolérance. Il est à poursuivre pendant 24 heures minimum mais peut par la suite être relayé, si l'état du patient le permet et si une prise orale est envisageable, par un traitement oral complet de première intention du paludisme simple de la classe des CTA, arthéméther-luméfántrine ou dihydroartémisinine-pipéraquline.

Pour les femmes enceintes, les CTA ne sont indiquées qu'à partir du 2^{ème} semestre de grossesse. Ce sont l'atovaquone-proguanil ou la quinine IV qui restent préconisées en début de grossesse. L'hospitalisation reste indiquée dans tous les cas pour cette population à risque.

Seuls les accès palustres à *Plasmodium non falciparum* peuvent encore être traités en première intention par chloroquine, en alternative aux CTA, mais ces derniers sont préconisés en cas d'infection mixte suspectée ou *a fortiori* documentée, ou encore de paludisme à *P. vivax* au retour d'une zone de chloroquinorésistance.

A noter que pour les accès à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, un traitement hypnozoïticide complémentaire par 14 jours de primaquine (en ATU nominative) est préconisé dès que possible après le traitement curatif schizonticide initial, hors contre-indications que sont le déficit en G6PD, l'âge inférieur à 6 mois, la grossesse et l'allaitement. L'objectif de ce second traitement étant d'éradiquer les formes quiescentes hépatiques, pourvoyeuses d'accès de reviviscence.

B. Données de la littérature (hors CNR)

1) Donnée de la littérature en France

En France et plus largement en Europe, la population touchée par le paludisme d'importation est une population largement non immune. Les manifestations cliniques dans ce contexte restent la norme lors de l'infection initiale ainsi que lors d'éventuelles rechutes après échec du traitement, contrairement au sujet semi-immun exposé de façon régulière au parasite. Quelques études descriptives de cohorte de patients traités pour un accès palustre d'importation à *P.falciparum* ont été publiées depuis le début des années 2000 mais aucune n'a spécifiquement ciblé les patients traités par CTA en France. L'étude MALTHER, étude prospective et multicentrique européenne publiée en 2012, s'est intéressée aux accès palustres simples à *P.falciparum* mais la proportion des patients sous CTA était encore assez faible, représentant 7,7% de la cohorte (39 patients) (34). Elle rapportait cependant un taux de guérison élevé, de 97% en conditions de vie réelle. La plupart des autres études de cohorte concernant les accès palustres furent orienté vers l'évaluation et le suivi des formes sévères, telle la cohorte PALUREA dont les résultats furent publiés en 2016 (35). Aucune donnée sur le suivi après traitement des accès simples n'y était mentionnée.

Plus récemment, un travail a été publié en 2017 portant sur l'étude observationnelle rétrospective des patients traités pour un accès palustre à *P.falciparum* au centre hospitalier de Bayonne (36). Au total, 73 cas avaient été recensés entre 2010 et 2015 dont 36 traités par CTA. Ce fut le traitement utilisé dans 17% des accès simples.

On y constatait un délai moyen d'apyrexie en 17,7 heures. Un seul échec sous ce traitement avait été constaté (soit 2,7% des patients sous CTA).

Le traitement par CTA était associé à une durée d'hospitalisation plus courte en analyse multivariée ($p = 0,05$).

2) Rapports de cas

Une diminution de l'efficacité des CTA fut d'abord constatée en Asie du Sud-Est à partir de 2008 (37,38), initialement à la frontière entre Cambodge et Thaïlande. Des études confirmèrent ces observations et mirent en effet en évidence une diminution de la clairance parasitaire chez les patients traités par CTA entre 2001 et 2010 dans cette zone (39). Un support génétique associée à cette résistance fut découvert, impliquant la mutation du gène kelch 13 (8). Des observations identiques furent rapportées par la suite, mais pour la plupart limité à cette région d'Asie du Sud-Est.

De façon plus anecdotique, quelques cas isolés d'échec de traitement par CTA chez des patients revenant d'Afrique ont été publiés ces dernières années. Aux États-Unis en 2015, après un traitement par artéméther-luméfantrine chez un homme de 21 ans rentrant d'un voyage au Kenya, la rechute se manifesta à 1 mois de l'accès initial par une symptomatologie identique et une parasitémie à *P.falciparum* (0.1%) (9). En 2016, un militaire français ayant contracté la maladie à Djibouti, traité initialement par dihydroartémisinine-pipéraquline, avait présenté une récurrence clinique à J20 avec une parasitémie à 0,5%. Aucune résistance n'avait été retrouvée sur la souche de *Plasmodium falciparum* mais un sous-dosage avait été évoqué du fait des caractéristiques morphologiques du patient, dont le poids était de 104 kg à la prise en charge (11). Toujours en 2016, une touriste italienne de 72 ans ayant contracté l'infection lors d'un

voyage en Ethiopie, également traitée par dihydroartémisinine-pipéraquline, avait présenté une récurrence des symptômes à J32 avec une parasitémie à 0,4%. Aucune mutation connue associée à une résistance aux dérivés de l'artémisinine ne fut mise en évidence et les dosages pharmacologiques étaient par ailleurs corrects (10). Dans ces 3 cas, l'atovaquone-proguanil fut utilisée en deuxième intention avec succès. Enfin en 2017 fut rapporté dans le *New England Journal of Médecine* le cas d'un patient chinois ayant présenté une résistance à l'association dihydroartémisinine-pipéraquline suite un accès palustre contracté en Guinée Equatoriale en 2013 (12). Il y avait séjourné pendant une longue période et y avait été traité sur place pour 6 accès palustres dont le dernier par artésunate IV en raison d'une présentation sévère. Un nouvel accès à *Plasmodium falciparum* fut diagnostiqué lors de son retour en Chine. Malgré un traitement bien conduit par dihydroartémisinine-pipéraquline, il présenta une persistance de la parasitémie à J3.

Les analyses en biologie moléculaire permirent de confirmer l'origine africaine de la souche plasmodiale. Celle-ci permirent également de détecter une nouvelle mutation du gène *kelch13* (K13), gène déjà associée aux souches résistantes à l'artémisinine en Asie du sud-est.

3) Recommandations internationales

Des recommandations sont régulièrement publiées par l'OMS sur la prise en charge du paludisme. Dans les dernières datant de 2015, un contrôle clinique et parasitologique est recommandé au minimum à 28 jours du traitement (40).

Ces recommandations répondent cependant à une stratégie de lutte contre le paludisme globale et concernent donc avant tout les pays endémiques. Or, dans ces zones où la transmission du parasite est importante, la population locale est considérée le plus souvent comme semi-immune. Elle présente, du fait d'une exposition répétée au parasite, une prémunition responsable de tableaux cliniques souvent pauci ou asymptomatiques. Un contrôle systématique de la parasitémie semble donc indispensable pour dépister des rechutes qui seront le plus souvent uniquement parasitologiques et contribuent largement au maintien d'un réservoir de parasite et donc à la pérennisation du cycle.

En cas de prélèvement positif, l'OMS préconise par ailleurs l'utilisation de la biologie moléculaire dans les accès à *P. falciparum* afin de distinguer un échec thérapeutique d'une réinfection, là encore dans le contexte de l'endémicité palustre. La modification des recommandations nationales dans le choix du traitement antipaludéen de 1^{ère} intention étant préconisée si le taux d'échec thérapeutique dépasse les 10% (40). Ces dernières recommandations ne sont cependant édictées que dans l'optique de pouvoir guider les politiques de santé à l'échelon national dans les zones impaludées. Les pays touchés par le paludisme endémique restent en effet pour la plupart des pays en voie de développement aux ressources de santé limitées notamment sur le plan de la surveillance épidémiologique. Elles sont par ailleurs difficilement applicables en pratique sur le terrain.

4) Recommandations en vigueur dans les autres pays concernés par le paludisme d'importation

Sur le plan international, on constate l'absence de recommandation de suivi systématique dans les autres pays concernés par le paludisme d'importation.

Aux Etats-Unis, un contrôle du frottis sanguin n'est préconisé qu'en cas de récurrence de la symptomatologie dans les dernières recommandations du CDC de 2013 (41). Quatre alternatives thérapeutiques sont recommandées en première intention pour l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* : atovaquone-proguanil, artéméther-luméfantrine, quinine associée à tétracycline ou doxycycline ou clindamycine et méfloquine.

Au Royaume-Uni, les traitements de première intention préconisés depuis les dernières recommandations de 2016 sont comme en France les CTA, artéméther-luméfantrine ou dihydroartémisinine-pipéraquline (42). Aucun contrôle de la parasitémie n'y est recommandé de façon systématique, hormis en cas d'utilisation de quinine per os (monitorage quotidien du frottis sanguin jusqu'à négativation).

5) Observations en zone d'endémie palustre

Enfin, parmi les études thérapeutiques menées lors du développement des CTA, nombre d'entre elles comportaient dans leur suivi des mesures régulières et systématiques de la parasitémie chez les sujets traités, afin de juger l'efficacité des molécules mais il s'agissait là d'un contexte relativement différent de celui de la pratique médicale courante. Parmi ces études, peu d'entre elles ont mis en évidence une

positivité du frottis sanguin à J7 du début du traitement. Ainsi, Yavo W et al. ne retrouva aucune parasitémie positive à J7 dans leurs études multicentriques menées en Afrique subsaharienne (Cameroun, Côte d’ivoire et Sénégal) de 2006 à 2008 , incluant 197 patients traités par dihydroartémisinine-pipéraquline et 187 par arthéméther-luméfantine (43). Il en fut de même dans l’étude menée par Sow and al. au Sénégal publié en 2016 évaluant l’efficacité des CTA et qui ne retrouva pas de frottis sanguin/goutte épaisse positif à J7 , parmi les 124 patients sous dihydroartémisinine-pipéraquline et 139 patient sous arthéméther-luméfantine (44).

Cependant, comme évoqué précédemment, des souches de sensibilité diminuée aux dérivés de l’artémisinine ont été retrouvées en Asie du Sud ces dernières années, à l’origine d’échecs thérapeutiques. Elles restent limitées à cette région du globe pour le moment (en dehors du cas du patient chinois infecté en Guinée Equatoriale cité plus haut) mais impliquent la nécessité de maintenir une surveillance active de la réponse à ces traitements, y compris en Afrique sub-saharienne. Tous ces éléments amènent à s’interroger à l’heure actuelle sur le meilleur schéma de surveillance après traitement par CTA, objet de ce travail. L’objectif étant de proposer une stratégie tout à la fois simple pour les patients, raisonnablement coûteuse, mais permettant une détection efficace des échecs et plus largement une surveillance à grande échelle de l’efficacité de ces molécules.

C. Définition de la problématique, question posée

Les traitements par ACT sont donc devenus les traitements de référence des accès palustres simples en France. Leurs modalités d'utilisation aisées ainsi que leur action rapide permettent de poursuivre la simplification de la prise en charge des patients atteints de formes non compliquées de paludisme.

En effet, à l'instar des traitements de la génération précédente comme l'atovaquone-proguanil, les traitements par CTA sont de courte durée, soit 3 jours actuellement, avec des schémas posologiques simples, de 1 à 2 prises par jour.

Leur efficacité permet l'obtention de l'apyrexie en 24 à 48 heures suivant la première administration. De nombreuses études ont constaté ce délai court d'apyrexie en rapport avec à une clairance parasitaire inférieure à 72 heures (34,45,46) . L'amélioration rapide de la symptomatologie permet de réduire la durée d'hospitalisation, quand elle est nécessaire, à 3 ou 4 jours.

Ils présentent par ailleurs un meilleur profil de tolérance clinique et biologique que les traitements de génération antérieure.

Ainsi, actuellement, le traitement par les CTA du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* dans sa forme simple permet une prise en charge ambulatoire de plus en plus fréquente et, lorsqu'elle est nécessaire, une hospitalisation d'une durée plus courte.

L'artémisinine et ses dérivés sont en effet capable de réduire la biomasse parasitaire de 10^4 par cycle asexué, soit toutes les 48h. Elle est efficace sur toutes les espèces plasmodiales. Contrairement aux antipaludiques classiques, elle agit tant sur le cycle asexué que sur les gamétocytes, permettant de limiter la transmission en cas d'exposition d'un sujet impaludé au

vecteur. Elle est très efficace sur les stades intra-érythrocytaires tardifs du parasite mais également sur les stades les plus précoces. Cependant, la demi-vie courte de ces molécules, estimée à moins de 2 heures, rend nécessaire des schémas thérapeutiques comprenant des prises rapprochées ainsi que l'association à un deuxième agent de durée d'action prolongée, la luméfantine ou la pipéraquline pour les formes disponibles en France. Elles ne doivent donc pas être utilisées en monothérapie en dehors de la phase initiale du traitement d'un accès palustre sévère. Comme pour les autres antipaludiques, une surveillance de l'efficacité de ces traitements reste préconisée, afin de détecter d'éventuels échecs thérapeutiques ou rechutes pouvant être responsables d'une récurrence clinique, souvent plus difficile à diagnostiquer. D'autant plus que des cas de résistances aux dérivés de l'artémisinine ont déjà été observés en Asie du Sud-Est, tout d'abord au Cambodge (39,47) puis dans tout le Sud-Est asiatique, notamment en Thaïlande (48) et dans toute la région du Mékong, faisant craindre une diffusion à moyen terme, comme ce fut le cas pour les résistances aux dérivés de la quinine.

Depuis la conférence de consensus de 1999 (27), une surveillance clinique et un contrôle biologique de la parasitémie sont recommandés au 3^{ème} jour, pour évaluer la réponse initiale au traitement, au 7^{ème} jour pour dépister des échecs du traitement, ainsi qu'autour du 28^{ème} jour afin de détecter des rechutes tardives. Ces consignes de surveillance furent maintenues dans les versions ultérieures des recommandations de la SPILF en 2007 et 2017.

Ce schéma de surveillance permet ainsi de définir, selon la révision 2017 des recommandations pour la pratique clinique (24) et d'après les recommandations de l'OMS (40) :

- La réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA), correspondant à l'absence de fièvre et à parasitémie négative à J28.

- Des échecs thérapeutiques dont :
 - L'échec thérapeutique précoce (ETP), correspondant une parasitémie positive (présence de trophozoïtes ou de schizontes) à partir de J3, associée à une température supérieure à 38,5°C.
 - L'échec parasitologique tardif (EPT), correspondant à une parasitémie positive entre J7 et J28, sans fièvre.
 - L'échec clinique et parasitologique tardif (ECPT) correspondant à un tableau identique à l'EPT mais associée à une récurrence symptomatique fébrile.

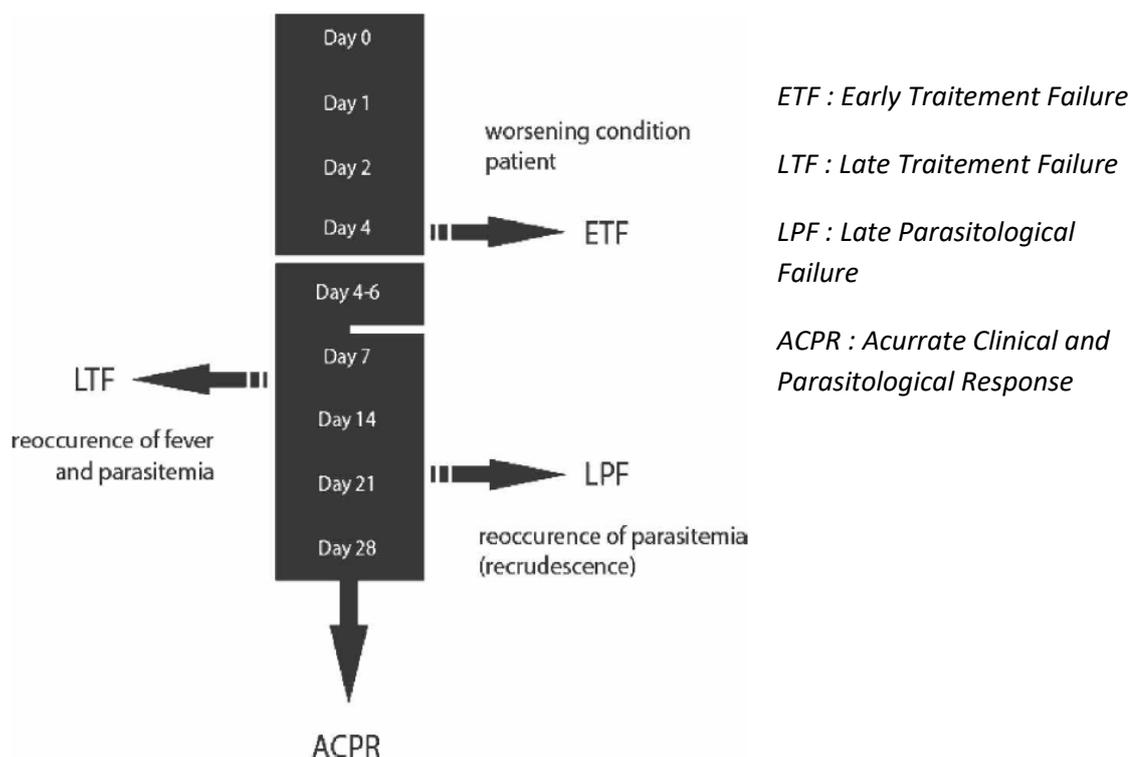


Figure 2: définition de la réponse au traitement antipaludique (Jansen et al., 2007)

Or, malgré leur réitération, ces recommandations de surveillance semblent en pratique assez mal respectées. Ainsi, le CNR indique dans son dernier rapport qu'en 2016, seuls 26,9 % des patients dont les cas avaient été rapportés avaient fait l'objet d'un contrôle de parasitémie

à J7, et seulement 18,2 % à J28. Ces constatations doivent néanmoins être nuancées du fait d'un taux de notification au CNR relativement faible, et variable selon les régions. Ainsi en 2016, seul 2452 cas avait été rapporté sur les 4690 estimés sur l'ensemble de la France, soit environ 52%. Un possible biais de suivi peut donc être évoqué pour expliquer en partie ces taux faibles. Malgré des données de surveillance incomplètes l'efficacité des différents traitements a été estimée par le CNR. Il en est ressorti un taux d'échec du traitement antipaludique faible, en accord avec les données de la littérature. En effet, parmi les 2452 accès à *Plasmodium falciparum* notifiés au CNR en 2016, le frottis était positif à J3 pour 212 patients soit 8,6% des cas déclarés, mais seul cinq de ces patients furent symptomatiques et classés à ce titre en échec thérapeutique précoce (ETP), soit 0,2% de tous les cas notifiés. Par ailleurs, parmi les cas déclarés, tous traitements confondus, 10 patients ont présenté un échec parasitologique tardif (EPT), soit 0,4% des cas, et 8 patients un échec clinique et parasitologique tardif (ECPT), soit 0,3% des cas. Parmi ces échecs tardifs, seul 5 avaient été traités par CTA, dont 1 par dihydroartémisinine-pipéraquline, et 4 par arthéméther-luméfantine, soit un taux d'ECPT de 0,6% sous CTA. A noter qu'aucun cas d'EPT ne fut rapporté sous CTA, les patients étant tous symptomatiques au moment de la rechute, et qu'aucun des patients sous CTA chez qui un contrôle de parasitémie avait été réalisé à J7 ne présentait de résultat positif, y compris chez ceux ayant finalement présenté une récurrence tardive. Globalement, les taux de rechutes restent donc faibles, systématiquement inférieur à 1%. Or en tenant compte des données déclarées au CNR en 2016, seul 17,9% des patients étaient considérés en réponse clinique et parasitologique adéquate (RCPA) selon la définition de la SPILF, avec J7 et J28 connue et négatif. En effet, parmi les cas notifiés au CNR, 8,4% n'avait fait qu'une parasitémie de contrôle à J7, 0,2% une parasitémie uniquement à J28 tandis que pour 73,5% aucun contrôle de parasitémie après J3 n'était connue (6).

Malgré le faible taux de surveillance biologique des accès palustres simples à *Plasmodium falciparum*, peu d'échecs thérapeutiques sont donc finalement rapportés par le CNR. Les données de la littérature corroborent ces chiffres. Pour exemple, la méta-analyse de Jansen et al. de 2007 regroupant les données de 32 études utilisant les CTA et qui retrouvait un taux de guérison de 97,4% (49). L'échec thérapeutique après traitement par CTA semble donc un évènement rare dans le contexte de l'importation.

A la lumière de ces éléments, la question de l'intérêt d'un contrôle parasitologique tardif systématique à J7 et J28 du début du traitement d'un accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* par CTA est donc être légitimement posée. L'objectif de ce travail est dans un premier temps de colliger de façon rétrospective les données épidémiologiques des patients traité par CTA pour un accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* au CHU de Bordeaux de 2013 à 2017, et de décrire sur la base de données de vie réelle les plus exhaustives possibles le suivi dont ont fait l'objet ces patients. Dans un second temps, nous souhaitons proposer un modèle permettant d'évaluer de façon comparative le rapport cout-efficacité de différentes stratégies de suivi post-thérapeutique : i) la stratégie théoriquement recommandée (application stricte des recommandations pour la pratique clinique de 2017), ii) sa déclinaison en conditions réelles (sur la base des données recueillies dans notre cohorte et rapportées par des sources extérieures), iii) une stratégie alternative basée l'absence de contrôle parasitologique systématique au-delà de J3 et reposant uniquement sur les symptômes évocateurs de rechute (telle que recommandée aux Etats-Unis).

II. Matériel et méthodes

A. Constitution de la base de données

La première phase de notre travail fut donc la constitution d'une base de données reflétant le mieux possible la prise en charge actuelle des accès palustres d'importation tout en garantissant le recueil rétrospectif le plus exhaustif possible de paramètres épidémiologiques, cliniques et biologiques. Afin de concilier ces exigences potentiellement contradictoires nous avons pris le parti de nous limiter aux accès palustres pris en charge au CHU de Bordeaux entre le 1er janvier 2013 et le 30 août 2017, soit 4 ans et 8 mois. Le choix de la date de début correspond à la stabilisation de l'unité des maladies tropicales et du voyageur du CHU de Bordeaux sur le site du groupe hospitalier Pellegrin et à l'entrée de notre équipe dans le réseau Geosentinel de surveillance des maladies liées aux voyages (International Society of Travel Medicine / Center for Disease Control).

N'ayant pas de registre exhaustif disponible initialement, des sources multiples furent nécessaires pour déterminer la liste des patients concernés par le recueil et collecter l'ensemble des informations souhaitées. Celle-ci furent :

- La liste des patients chez qui a été réalisé un diagnostic microscopique du paludisme sur cette période, extraite des registres du laboratoire d'hématologie du CHU de Bordeaux.

Seuls les patients présentant une parasitémie détectable furent retenus pour le recueil.

- La liste des patients déclarés au réseau de surveillance Geosentinel sur la même période, soit à peu de choses près tous les patients prise en charge pour une pathologie survenue au décours d'un voyage international quelle qu'elle soit (recueil prospectif).

Une liste des patients pris en charge sur cette période pour une accès palustre a ainsi pu être établie en croisant ces sources d'informations.

Une liste de paramètres épidémiologiques, cliniques et biologiques d'intérêt pour ce travail fut établie à partir des données de la littérature, notamment des études de cohorte antérieurement publiées et concernant des populations similaires, mais également des indicateurs utilisés disponibles dans les rapports du CNR. Ceux-ci comprenaient :

- Des informations sur les caractéristiques générales de chaque patient : âge, sexe...
- Le pays de naissance, de résidence, et celui d'enfance (avant l'âge de dix ans).
- Les principales comorbidités et antécédents : accès palustres antérieurs, diabète, infection par le VIH, facteurs de risque cardiovasculaire, insuffisance rénale chronique, pathologie néoplasique, drépanocytose.
- Les caractéristiques du voyage : continent et pays visité, type de voyage (visite à des proches, humanitaire, loisir, professionnel, expatrié, universitaire), notion de migration, la notion de conseil reçu avant le voyage y compris le recours à une consultation spécialisée de conseil au voyageur, durée du séjour en jours, date de retour.

- Les mesures de prévention du risque palustre : prise ou non d'une prophylaxie médicamenteuse ainsi que la molécule utilisée, son observance, l'utilisation de moyens de protection antivectorielle tels qu'une moustiquaire (imprégnée ou non) ou des répulsifs.
- Les caractéristiques de l'accès palustre :
 - Date du début des symptômes et de la première consultation médicale, permettant de calculer le délai avant le premier recours médical en jours.
 - Notion de déclaration des symptômes avant le retour en France.
 - Type de premier recours médical : urgence, médecin généraliste ou consultation d'infectiologie.
 - Utilisation d'un traitement probabiliste, c'est-à-dire avant le diagnostic de paludisme, ainsi que le nom du traitement et sa nature (antibiotique, antipaludique, AINS, paracétamol...).
 - Date du diagnostic parasitologique

Les données biologiques recueillies étaient :

- Les données spécifiques au diagnostic d'accès palustre :
 - L'espèce plasmodiale en cause : *P.falciparum*, *P.malariae*, *P.ovale* ou *P.vivax*. Aucun accès à *P.knowlesi* ne fut diagnostiqué au CHU de Bordeaux.
 - La réalisation ou non d'une PCR au diagnostic et son résultat le cas échéant.
 - La valeur de la parasitémie en pourcentage d'hématies parasitées à J0, J3, J7 et J28.

- Les données du bilan biologique standard, incluant notamment les critères de gravité de l'accès palustre selon l'OMS et la SPILF (24) :
 - Hemoglobine (g/dL)
 - Plaquettes (G/L)
 - Leucocytes (G/L) , notamment la numération des polynucléaires neutrophiles (G/L)
 - ASAT et ALAT (UI/L)
 - Bilirubine totale (mg/L)
 - Créatinine ($\mu\text{mol/L}$)
 - HCO_3 (mmol/L)
 - CRP (mg/L)
 - Procalcitonine ($\mu\text{g/L}$)
 - Lactates artériels (mmol/L)

- Les principales caractéristiques cliniques recueillies étaient :
 - Accès simple ou grave
 - Critères de gravités , selon les recommandation de la SPILF (24) (Tableau 1)
 - Gradation de la gravité selon l'échelle semi-quantitative incluse dans ces recommandations (Tableau 1)

Tableau 1 : Classification pronostique et critères d'accès palustre grave (SPILF, recommandations 2017)

Valeur pronostique	Critère cliniques et biologiques de gravité
+	<ul style="list-style-type: none"> - Ictère clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l - Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dl ou hématocrite < 20% - Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/l
++	<ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie : définition clinique - Hyperparasitémie : > 4% - Insuffisance rénale : créatininémie > 265 µmol/l ou urée > 20 mmol/l ou diurèse < 0.5 ml/kg/h
+++	<ul style="list-style-type: none"> - Défaillance neurologique incluant : <ul style="list-style-type: none"> - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma avec score de Glasgow < 11 - convulsion(s) - Défaillance respiratoire incluant : <ul style="list-style-type: none"> - si VM ou VNI : PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg - si non ventilé PaO₂ < 60 mmHg et/ou SpO₂ < 92% en air ambiant et/ou FR > 30/min - signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires - Défaillance cardio-circulatoire incluant : <ul style="list-style-type: none"> - PAS < 80 mmHg et/ou présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire - nécessité de drogues vasopressives - Acidose : bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l, ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/l) - Hyperlactatémie : > 2 mmol/l (a fortiori si > 5 mmol/l)

VM : ventilation mécanique, VNI : ventilation non invasive, PaO₂ : pression artérielle en oxygène, FiO₂ : fraction inspirée en oxygène, SpO₂ : saturation pulsée en oxygène, FR : fréquence respiratoire

- Signes cliniques présents au diagnostic :
 - Fièvre, vomissements, autres signes digestifs, asthénie, signes neurologiques, arthro-myalgies, signes pulmonaires, signes cutanés et signes urologiques

- Caractéristiques de la prise en charge :
 - Hospitalisation ou prise en charge en ambulatoire
 - Service d'hospitalisation initiale : médecine, réanimation / unité de soins intensifs
 - Durée d'hospitalisation en jours
- Caractéristiques du traitement mis en œuvre :
 - Utilisation ou non d'une CTA
 - Molécule utilisée
 - Durée de traitement
- Caractéristiques de la réponse au traitement :
 - Date et heure de la première prise
 - Date et heure de l'apyrexie, quand la donnée était disponible afin de calculer le délai d'apyrexie en heure, a posteriori
 - Décès du patient le cas échéant
 - Rechute le cas échéant
- Le suivi effectué à la sortie d'hospitalisation notamment :
 - Evaluation clinique à J7 et / ou à J28 (en hospitalisation ou en consultation)
 - Perte de vue, en cas l'absence de suivi jusqu'à J28.
- En cas de rechute, certaines données étaient spécifiquement recueillies telles que :
 - Délai entre le premier traitement et la rechute, en jours
 - Sévérité de la rechute
 - Traitement utilisé pour la prise en charge de la rechute

L'acquisition de tous ces paramètres permet la réalisation d'une base de données à partir du logiciel Microsoft Access version 2016. Par la suite, les données spécifiques de la population d'intérêt correspondant à la question posée, furent extraite sous formes de tableurs Excel par le biais de requêtes spécifiques. Toutes les données furent anonymisées via l'utilisation d'un numéro unique pour chaque patient, l'identité n'étant pas enregistrée dans la base de données. Une liste de correspondance séparée avait déjà été établie dans le cadre de la participation au réseau Geosentinel.

B. Ethique

Cette étude se base exclusivement sur un recueil rétrospectif de données à partir des dossiers médicaux, associée à l'utilisation de la base de données Geosentinel. Aucune intervention sur la personne humaine, telle que définie dans l'article L1121-1 du code de santé publique (CSP) (50) ne fut réalisée. Il n'a pas non plus été nécessaire de collecter des informations supplémentaires auprès des patients. De ce fait, notre travail entre dans le cadre de la méthodologie de référence MR-004, issue de la délibération n° 2018-155 du 3 mai 2018 de la Commission National Informatique et Liberté (CNIL). La méthodologie de référence MR-004 encadre les traitements de données à caractère personnel à des fins d'étude, d'évaluation ou de recherche n'impliquant pas la personne humaine. Il s'agit plus précisément des études ne répondant pas à la définition d'une recherche impliquant la personne humaine, en particulier les études portant sur la réutilisation de données. La recherche doit présenter un caractère d'intérêt public. Le responsable de traitement s'engage à ne collecter que les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de la recherche (51). Ce travail rentre notamment dans le cadre de recherches sur des

données déjà collectées, lors du soin ou de recherches antérieures (réutilisation de données) ou des données collectées dans le cadre de la prise en charge médicale, au fil de l'eau. Notre base de données répondant à ces critères, elle fut donc déclarée et enregistrée auprès de l'Institut National des Données de Santé (INDS), sous le numéro MR4911090918, comme demandé par la CNIL. Par ailleurs, une partie des éléments recueillis dans ce travail furent extraits de la base donnée anonyme Geosentinel. Celle-ci fut également l'objet d'une déclaration à la CNIL lors de sa mise en place.

C. Analyse des données de la cohorte d'intérêt

Nous avons extrait la population d'intérêt pour répondre à la question posée de la base de données ainsi constituée. Nous nous sommes ainsi focalisés sur les patients adultes pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2013 et août 2017 pour un accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* et traités par CTA. Cet échantillon a ensuite été décrit. Des paramètres quantitatifs nous avons retenus les valeurs extrêmes et la médiane associé à l'intervalle interquartile. Pour les paramètres qualitatifs, la fréquence de chacun d'entre eux dans la population fut déterminée, ainsi que leur intervalle de confiance à 95%. Les quelques cas de rechute mise en évidence dans cette cohorte ont fait l'objet d'une description détaillé dans un chapitre dédié.

D. Modélisation

Justification

La deuxième partie de ce travail fut la mise au point d'un modèle permettant d'évaluer le rapport coût-efficacité de différentes stratégies de suivi des accès palustres non compliqués à *Plasmodium falciparum* de l'adulte traités par CTA. Il fut mis au point en collaboration avec le Dr Éric Ouattara, chercheur Epidémiologiste au sein de l'équipe Inserm 1219 « Maladies Infectieuses dans les pays à ressources limitées » à Bordeaux.

L'objectif était d'estimer le coût engendré par le suivi des accès palustres simples à *P.falciparum* traités par CTA tel qu'il est actuellement recommandé et de la prise en charge de leur rechute le cas échéant puis de le mettre en rapport avec la morbidité correspondant à la survenue d'une rechute de l'accès initial. Pour ce faire, seuls les patients ayant un frottis de contrôle négatif à J3 furent considérés. En effet, la présence d'un frottis positif à J3 reste une indication non discutable de contrôle systématique à J7, pour ne pas omettre un échec précoce du traitement antiparasitaire.

Description du modèle et de l'analyse

Nous avons développé un arbre de décision probabiliste sous le logiciel R pour comparer des scénarii de suivi après le traitement d'un accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* chez les patients pour lesquels le contrôle de la parasitémie à J3 du début du traitement par CTA est négatif :

- 1) Scénario A « absence de suivi parasitologique » : pas de contrôle systématique de la parasitémie au-delà de J3

- 2) Scenario B « application des recommandations de suivi en conditions réelles » : 82 % des patients réalisent au moins un contrôle de parasitémie parmi ceux recommandés à J7 et J28 (et suivi clinique à J28), soit l'observance constatée dans notre cohorte
- 3) Scenario C « application optimale des recommandations » : 100 % réalisent les deux contrôles de parasitémie recommandés à J7 et J28 (et suivi clinique à J28)

L'arbre de décision est subdivisé en différentes branches correspondant pour chaque scénario aux proportions de patients réalisant les points de suivi à J7 et J28, présentant un échec tardif, présentant un échec parasitologique tardif, présentant un échec clinique et parasitologique tardif, présentant une rechute clinique sévère, décédant d'une rechute clinique sévère (Figure 3). L'arbre de décision a été utilisé pour estimer la mortalité et la morbidité associées à chacun des scénarii ainsi que les coûts correspondants. La morbi-mortalité a été exprimée en Disability Adjusted Life Years (DALYs) et les coûts en euros. Les DALYs et les couts des différents scénarii ont servi au calcul des ratios de coût-efficacité incrémentaux « Incremental Cost Effectiveness Ratio » (ICERs) permettant de comparer les différentes stratégies entre elles en termes d'Euros dépensés par DALY évité.

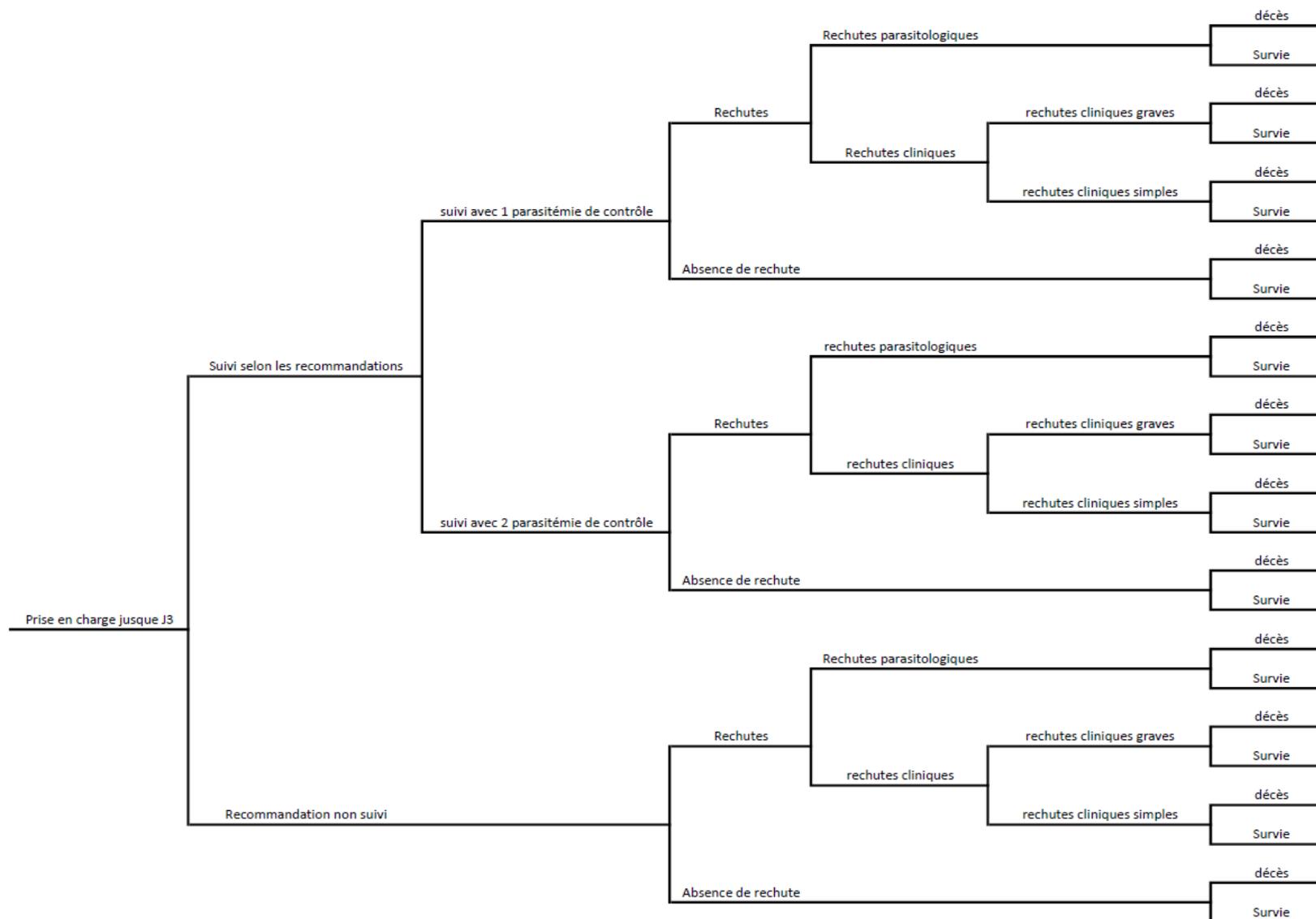


Figure 3 : Arbre de décision

Données de morbidité et de mortalité

Proportions et probabilités

Les proportions et probabilités utilisées pour le modèle proviennent des données de notre cohorte ainsi que de sources externes telles que le rapport 2017 du CNR paludisme (Tableau 2). En l'absence de données de référence disponibles nous avons été contraints d'émettre des hypothèses pour certains paramètres. La proportion de personnes réalisant les points de suivi systématiques, la probabilité d'échec globale et la probabilité de décès en cas d'échec clinique sévère sont inspirées des données de notre cohorte (parfois nuancées par les données du CNR). Nous avons fait l'hypothèse que la probabilité d'échec tardif après le traitement d'un accès simple à *Plasmodium falciparum* par CTA était de 1,33 %. Il n'y avait aucun cas d'échec parasitologique (sans symptôme clinique) dans notre cohorte ni dans les données du CNR. Nous avons dû maintenir dans le modèle une proportion minimale d'échec parasitologique pour des raisons calculatoires. Les probabilités de décès en cas d'échec parasitologique tardif, d'échec clinique tardif, d'échec clinique tardif sévère ou en l'absence d'échec (mortalité résiduelle de base pour l'âge) ont été estimées à partir des mortalités annuelles de l'Insee en 2017 (52) et le cas échéant de la mortalité constatée parmi les accès palustres sévères (cohorte et CNR). Nous avons choisi un horizon temporel de 3 mois pour la mortalité dans le modèle (pour correspondre à la situation d'une maladie infectieuse aiguë comme le paludisme). La mortalité de base hors rechute que nous avons ainsi retenue représente l'équivalent du quart de la mortalité annuelle pour un âge moyen de 40 ans qui est de 128/100 000 par an (52). Nous avons réalisé des analyses de sensibilité sur tous paramètres pour tester la robustesse de nos résultats. Le tableau 2 présente l'ensemble des proportions et probabilités utilisées pour alimenter le modèle.

Disability Adjusted Life Years (DALYS)

Les DALYs ont été calculée à partir de la formule du Global Burden of Disease 2010 sans ajustement en fonction des classes d'âge ni actualisation (53).

$$\mathbf{DALY = YLL + YLD}$$

YLL (Years of Life Lost) : nombre d'années de vie perdues prématurément

YLD (Years Lost due to Disability) : nombre d'années de vie en bonne santé perdues pour incapacité

Nous avons utilisé les taux de mortalité estimés dans chaque branche terminale de l'arbre (cumul de la mortalité de base et de celle liée à la rechute de l'accès palustre le cas échéant) pour estimer le nombre d'années de vie perdues. Nous ensuite avons utilisé les poids d'incapacité recommandés par l'OMS dans le cas du paludisme (pour les accès palustre sévères nous avons retenu en première approximation les poids proposés pour le neuropaludisme) pour estimer le nombre d'années de vie en bonne santé perdues du fait de l'incapacité résultant de la rechute (54).

Tableau 2 : Données de morbidité et de mortalité retenues pour le modèle de décision.

	Paramètres (valeur centrale)	Variation		Source(s)
		Min (x0.5)	Max (x1.5)	
Proportions et probabilités				
Proportion de patients respectant les recommandations*	82,00%	-	-	(1)
Proportion de patients réalisant un seul point de suivi**	43,09%	21,54%	64,63%	(1)
Probabilité globale d'échec après traitement par CTA	1,33%	0,67%	2,00%	(1)
Proportion d'échec parasitologique (1 point de suivi)	1,00%	0,50%	1,50%	<i>Hypothèse</i>
Proportion d'échec parasitologique (2 points de suivi)	2,00%	1,00%	3,00%	<i>Hypothèse</i>
Probabilité de forme sévère en cas d'échec clinique	10,00%	5,00%	15,00%	(2)
Probabilité de décès*** en cas d'échec parasitologique	0,04%	0,02%	0,06%	(3)
Probabilité de décès*** en cas d'échec clinique sévère	3,39%	1,69%	5,08%	(1)
Probabilité de décès*** en cas d'échec clinique non sévère	0,04%	0,02%	0,06%	(3)
Probabilité de décès en l'absence de rechute	0,04%	0,02%	0,06%	(3)
Disability-Adjusted Live Year (DALY)				
Moyenne d'âge à l'infection	40,00	-	-	(1) (2)
Espérance de vie à la naissance	82,05	-	-	(4)
Poids des invalidités si échec clinique non sévère	0,18	-	-	(4)
Poids des invalidités si échec clinique sévère	0,47	-	-	(4)

*Réalisation de l'un au moins des deux points de contrôle parasitologique recommandés à J7 et J28

** Réalisation de l'un seulement des deux points de contrôle parasitologique à J7 et J28

*** A 3 mois

(1) Données du service

(2) Données du CNR

(3) Données Insee

(4) Données OMS

Données de coût

La perspective de l'analyse était celle du payeur, en l'occurrence système de santé. Nous avons considéré les coûts directs de la prise en charge du patient comprenant le coût des visites de suivi (J3, J7 ou J28), des bilans de suivi (biologie dont diagnostic parasitologique de paludisme ; ECG en cas de mise en route d'un nouveau traitement), du traitement des rechutes (atovaquone-proguanil si échec parasitologique ou clinique simple après traitement initial par CTA) et de l'hospitalisation le cas échéant. Nous sommes partis du postulat qu'une rechute parasitologique permet une prise en charge ambulatoire, le

patient étant par définition asymptomatique. En cas d'échec clinique simple nous avons compté 4 jours d'hospitalisation en médecine. En cas d'échec clinique sévère, nous avons compté 2 jours d'hospitalisation en réanimation et 3 jours en médecine. En cas d'hospitalisation, nous avons considéré que les coûts de l'ECG et du traitement antipaludique étaient déjà inclus dans le coût global du séjour. Les sources des données de coûts étaient la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale, la base de données publiques des médicaments, la classification commune des actes médicaux (CCAM) et le guide de tarification du CHU de Bordeaux (55–58) (Tableau 3).

Tableau 3 : Données de coûts (en Euros) pour le modèle

	Paramètres (Valeur centrale)	Variation		Source(s)
		Min (x0.5)	Max (x1.5)	
Coût d'une visite de suivi J3 (après EPT)	80	40	120	
Visite clinique	25	13	38	(c)
Test paludisme	27	14	41	(a)
Bilan biologique standard (1)	28	14	42	(a)
Coût d'une visite de suivi J7 ou J28	77	39	116	
Visite clinique	25	39	116	(c)
Test paludisme	25	13	38	(a)
Bilan biologique standard (2)	27	14	41	(a)
Coût d'une visite si échec parasitologique	93	46	139	
Visite clinique	25	13	38	(c)
Test paludisme	27	14	41	(a)
Bilan biologique standard (3)	27	13	40	(a)
ECG	14	7	21	(d)
Coût d'une visite si échec clinique	79	39	118	
Visite clinique	25	13	38	(c)
Test paludisme	27	14	41	(a)
Bilan biologique standard (3)	27	13	40	(a)
Coût d'une hospitalisation si échec clinique non sévère	4 784	2 392	7 176	
Hospitalisation en médecine (4 jours)	4 784	2 392	7 176	(c)
Coût d'une hospitalisation si échec clinique sévère	8 710	4 355	13 065	
Hospitalisation en médecine (3 jours)	3 588	1 794	5 382	(c)
Hospitalisation en réanimation (2 jours)	5 122	2 561	7 683	(c)
Coût du traitement antipaludique oral	37	19	56	(b)

- (1) Examens biologiques : NFS, plaquettes, réticulocytes, ionogramme, urée, créatinine, CRP, ASAT, ALAT, bilirubine, glycémie, bicarbonates.
- (2) Examens biologiques : NFS, plaquettes, réticulocytes, ionogramme, urée, créatinine, CRP, ASAT, ALAT, bilirubine.
- (3) Examens biologiques : NFS, plaquettes, réticulocytes, TP, TCA, ionogramme, urée, créatinine, lactates, CRP, ASAT, ALAT, bilirubine, glycémie, bicarbonates.

EPT : échec parasitologique tardif

- (a) : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
- (b) : base de données publiques des médicaments
- (c) : guide de tarification du CHU de Bordeaux
- (d) : classification commune des actes médicaux (CCAM)

Ratio coût-efficacité incrémental - « *Incremental Cost Effectiveness Ratio* » (ICER)

Les DALYs et les coûts ont été calculés à l'aide de l'arbre de décision pour chacun des 3 scénarii comparés. L'ICER est le quotient de la différence de coûts et de la différence des DALYs (efficacité) entre 2 scénarii donnés. Il reflète le rapport coût-efficacité d'un scénario comparativement à un autre scénario. Lorsqu'un scénario rapporte moins (DALYs) tout en coûtant davantage (Euros) que le scénario de référence on dit qu'il est dominé (c'est-à-dire qu'il n'a strictement aucun intérêt). Si un scénario rapporte plus (DALYs) tout en coûtant davantage (Euros) que le scénario auquel il est comparé on s'intéresse alors à l'ICER. Si ce paramètre reste en deçà d'une valeur de référence variable selon le pays (généralement le PIB par habitant ou un multiple) on considère alors que même plus coûteux, le scénario alternatif est coût-efficace (il offre un avantage suffisant pour la différence de prix et sera adopté si les ressources financières disponibles le permettent). Enfin, si un scénario rapporte plus (DALYs) tout en coûtant moins (Euros) que le scénario de référence on dit qu'il est dominant (il n'y a alors aucun intérêt à poursuivre l'application du scénario de référence qui doit être évidemment remplacé par le scénario alternatif).

Analyse de sensibilité

Pour tester la robustesse de notre modèle nous avons fait varier tous les paramètres qui conditionnent l'estimation de ICER (paramètres de coût et paramètres d'efficacité). Pour limiter l'impact du choix des bornes de variations, nous avons utilisé un intervalle de variation identique pour toutes les variables en multipliant la valeur centrale du paramètre par 0,5 pour la borne inférieure et par 1,5 pour la borne supérieure. Les paramètres ayant un impact significatif sur nos résultats ont été explorés sur des intervalles plus larges afin de s'assurer de la robustesse des résultats et de rechercher, s'ils existaient, les seuils à partir desquels l'un ou l'autre scénario se trouvait dominé. Cette analyse de sensibilité n'a pu être conduite que variable par variable (univariable) faute de temps. Les analyses de sensibilité multivariées seront réalisées ultérieurement afin d'affiner les résultats.

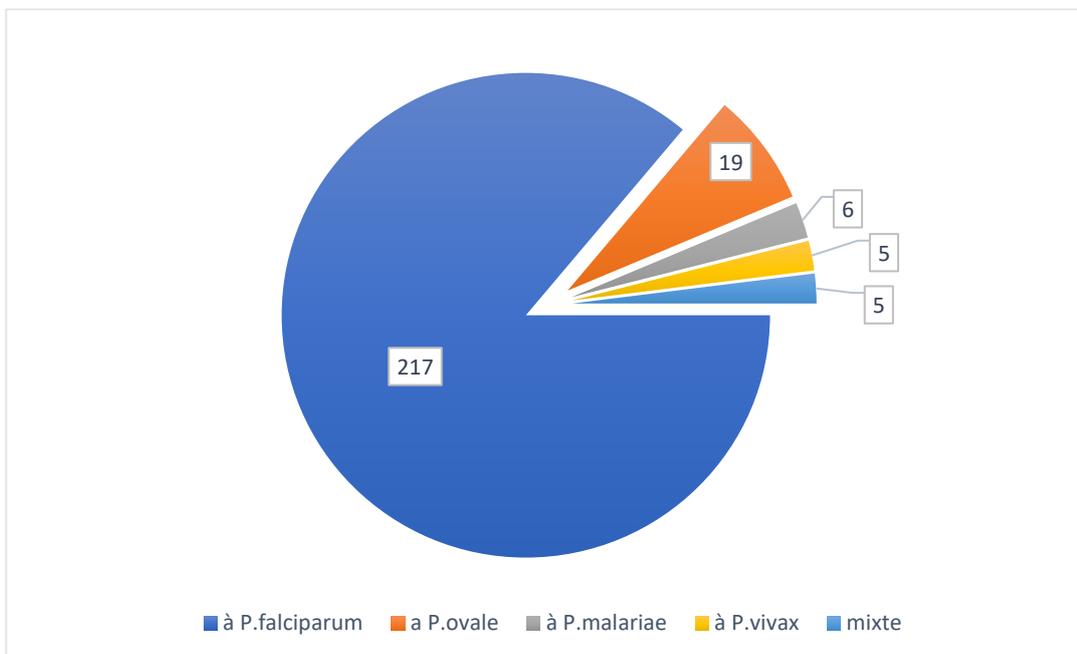
III. Résultats

A. Description de la cohorte

1) Ensemble des accès palustres

Parmi les 322 patients pris en charge pour un accès palustre au CHU de Bordeaux entre janvier 2013 et aout 2017, 252 (78,3 %) l'ont été pour un accès palustre non compliqué. Parmi ceux-ci, la majorité soit 217 (86,11%), correspondaient à des infections à *Plasmodium falciparum*. Le reste correspondant à 19 infections à *Plasmodium ovale* (7,5%), 6 infections à *Plasmodium malariae* (2,3%) et 5 infections à *Plasmodium vivax* (1,98%). Une infection mixte, associant la présence d'une infection à *Plasmodium falciparum* et une autre espèce, fut objectivée chez 5 patients (1,98%). Parmi ces dernières, 3 correspondaient à une co-infection par *Plasmodium ovale* et 2 à une co-infection à *Plasmodium vivax*.

Figure 4. Espèces plasmodiales impliquées dans les accès palustres non compliqués pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2013 et aout 2017.



Sur cette même période, 70 patients ont présenté un accès palustre sévère, imputable chez 63 d'entre eux (90%) à *Plasmodium falciparum*, dont 2 cas correspondaient à une co-infection (*Plasmodium malariae* n=1, *Plasmodium vivax* n=1). Un dernier cas impliquait une triple infection par *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*. Des accès sévères imputables à une mono-infection par *Plasmodium ovale* et à *Plasmodium vivax* ont également rapportés dans 3 et 1 cas respectivement. Parmi ces 322 accès palustres, 37 ont concerné des enfants de moins de 18 ans, soit 11,5% de la cohorte. La majorité de ces accès palustres ont donc touché des adultes, soit 285 patients (88,5%). Dans cette dernière population, 222 accès palustres correspondaient à des formes simples et 63 à des formes graves.

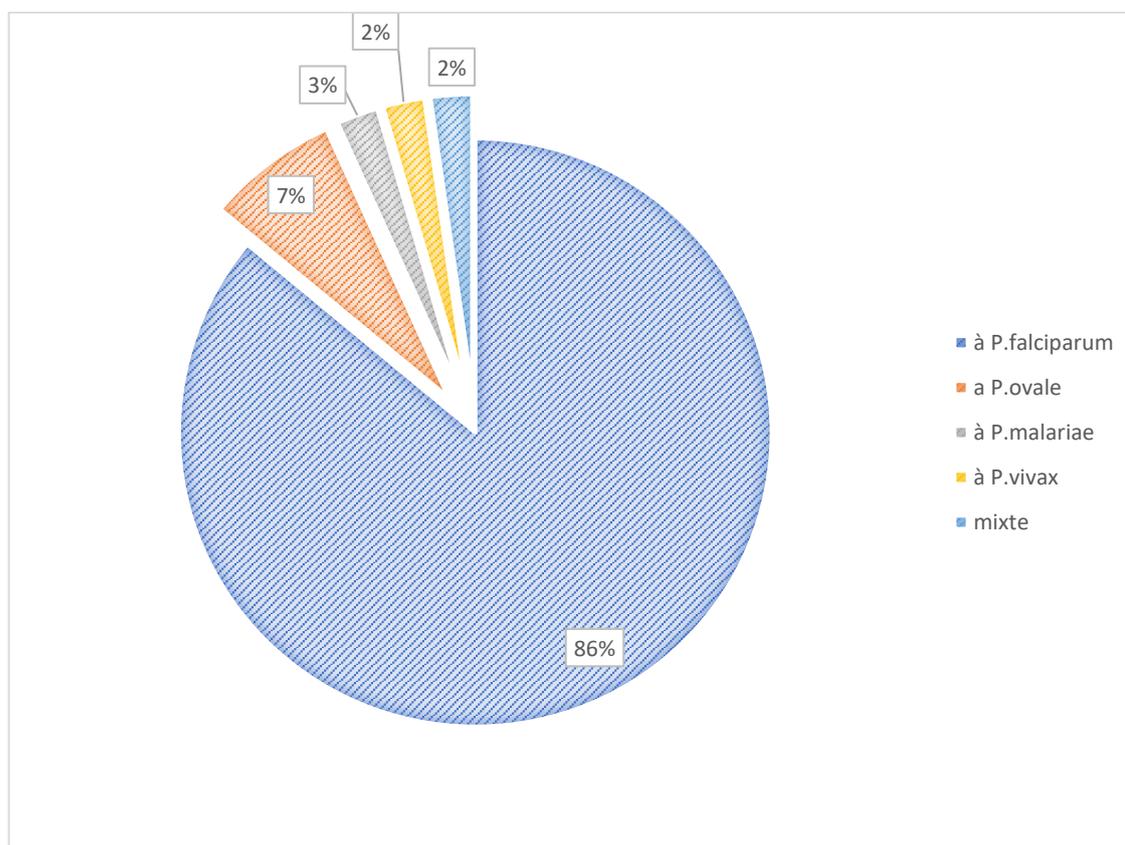


Figure 5. Espèces plasmodiales impliquées dans les accès palustres non compliqués de l'adulte pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2013 et août 2017.

Parmi les formes simples de l'adulte, 191 étaient dues à une mono-infection par *Plasmodium falciparum* (86 %). Parmi ceux-ci, 188 patients (98,4 %) ont été traités par CTA, constituant la population source de ce travail (Figure 6).

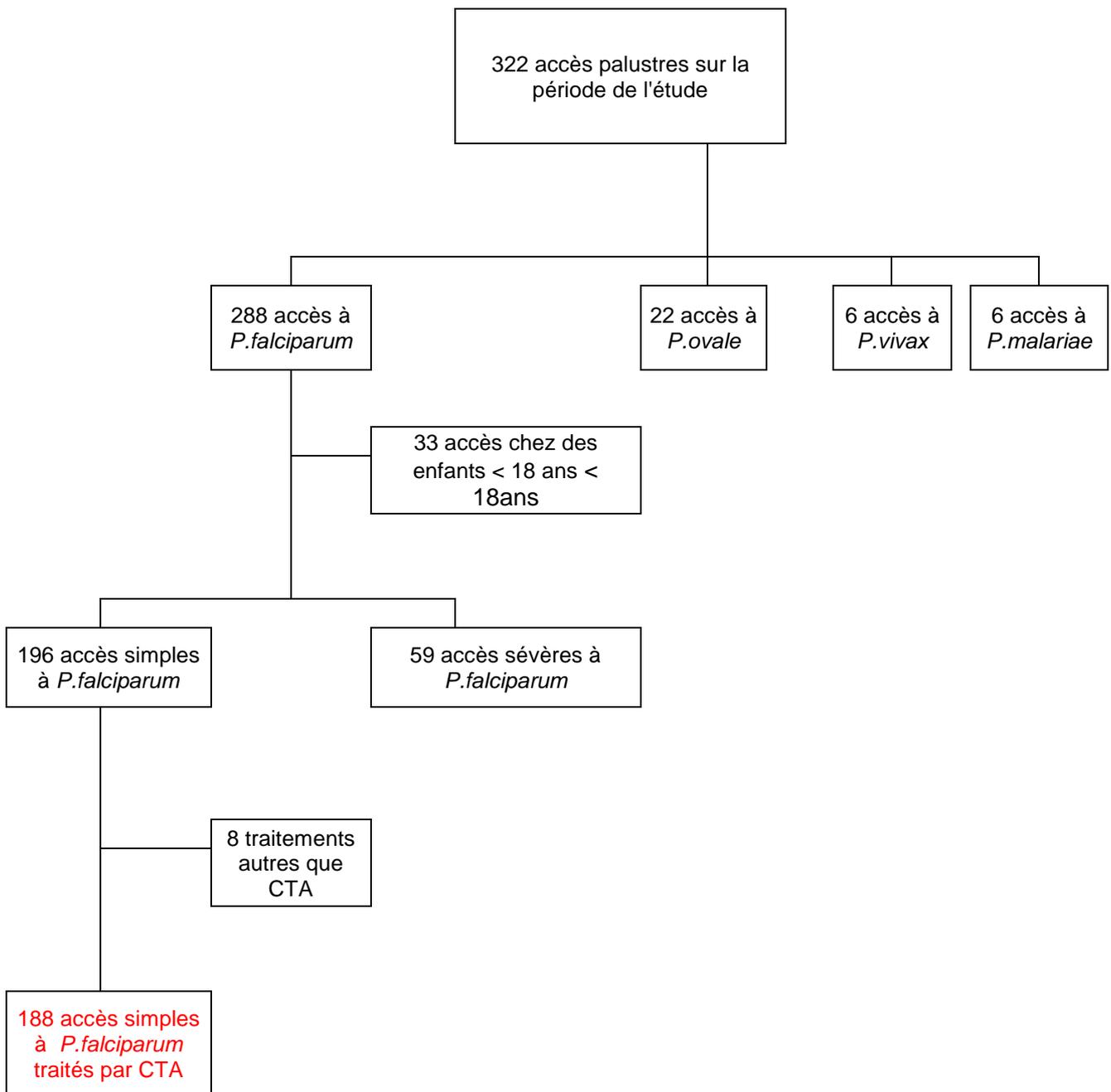


Figure 6 : Diagramme de flux représentant la répartition des accès palustres selon l'espèce, la sévérité et le type de traitement antipaludique sur la période de l'étude, de janvier 2013 à août 2017.

2) Accès palustres simples à *Plasmodium falciparum* de l'adulte traités par CTA

De janvier 2013 à août 2017, 188 accès palustres simples à *Plasmodium falciparum* traité par CTA ont donc été recensés chez des adultes.

a) Caractéristiques générales de la population d'étude

Les hommes représentaient 59% des cas, les femmes 41%. Le sexe ratio hommes/femmes était donc de 1,4. La majorité de ces patients, soit 136 (72,3%), avaient entre 30 et 65 ans. Seul 44 (23,4 %) patients avaient moins de 30 ans et 8 (4,3 %), plus de 65 ans. L'âge médian était de 40 ans (IQ 25-75 = 31-48). Peu de comorbidités étaient rapportées. Un antécédent d'accès palustre était déclaré par 72 patients (38,3 %), et la présence d'au moins un facteur de risque cardiovasculaire par 21 (11,2 %), plus spécifiquement un diabète chez 11 (6 %) d'entre eux. 70 patients soit un peu plus du tiers de l'effectif n'avaient aucune comorbidité connue (Tableau 2). La majorité, soit 125 (66,5%), étaient nés dans une zone d'endémie palustre (Figure 7). 107 de ces patients (57%) avaient la nationalité française (Tableau 4).

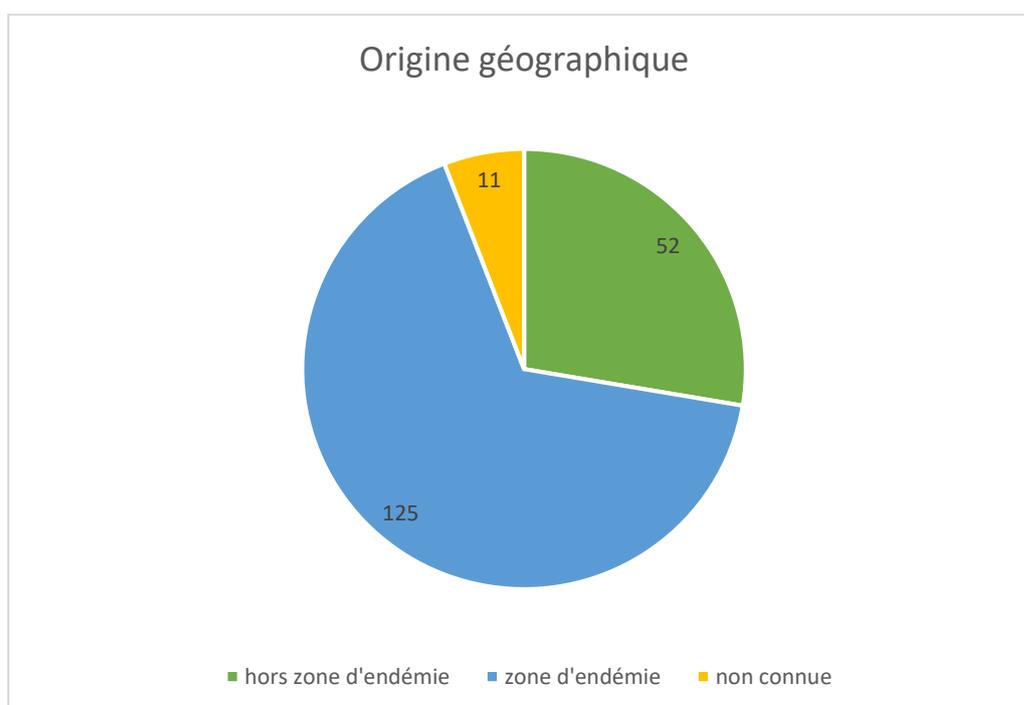


Figure 7. Répartition des accès palustres non compliqués à *Plasmodium falciparum* de l'adulte traités par CTA selon l'origine géographique des patients.

Tableau 4. Caractéristiques générales des patients pris en charge pour un accès palustre non compliqué à *P. falciparum* de l'adulte traité par CTA au CHU de Bordeaux, 2013-2017.

Caractéristiques	N	%
Sexe		
Homme	111	59%
Femme	77	41%
Age		
18 - 30 ans	44	23,4%
30-65 ans	136	72,3%
> 65 ans	8	4,3%
Comorbidités		
Antécédents d'accès palustre	72	38,3%
VIH	7	3,7%
Diabète	11	5,85%
FDRCV	21	11,2%
Insuffisance rénale chronique	1	0,5%
Drépanocytose	4	2,1%
Aucune	70	37,2%
Nationalité		
Française	107	56,9%
Etrangère	77	41%
Inconnue	4	2,1%
Lieu de naissance		
Hors zone d'endémie palustre	52	27,7%
Zone d'endémie palustre	125	66,5%
Non connue	11	5,8%

(FDRCV : facteur de risque cardiovasculaire)

b) Caractéristiques du voyage

La totalité des accès simples à *Plasmodium falciparum* sont survenus dans les suites d'un voyage sur le continent africain. Tous les pays visités, appartenait à l'Afrique sub-saharienne.



Figure 8. Pays d'infection parmi les patients adultes pris en charge pour un accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* traité par CTA au CHU de Bordeaux entre janvier 2013 et aout 2017

Ainsi, 56 patients ont acquis leur infection au Cameroun, 44 en Côte d'Ivoire, 20 en République centrafricaine ou encore 14 au Gabon, pays pourtant peu peuplé et peu fréquenté habituellement par les voyageurs internationaux (Figure 8). A noter que dans la plus grande majorité de ces voyages, un seul pays était visité. Seul 8 patients (4%) ont visité plus d'un pays durant leur voyage. Pour ces patients, il fut convenu de retenir le dernier pays d'endémie palustre visité comme pays d'infection. Le motif de voyage le plus fréquent était la visite à des proches pour 103 patients (54,8%). Pour 33 patients (17,6%), le voyage avait un objectif professionnel. Seul 17 patients (9%) voyageaient dans un but touristique.

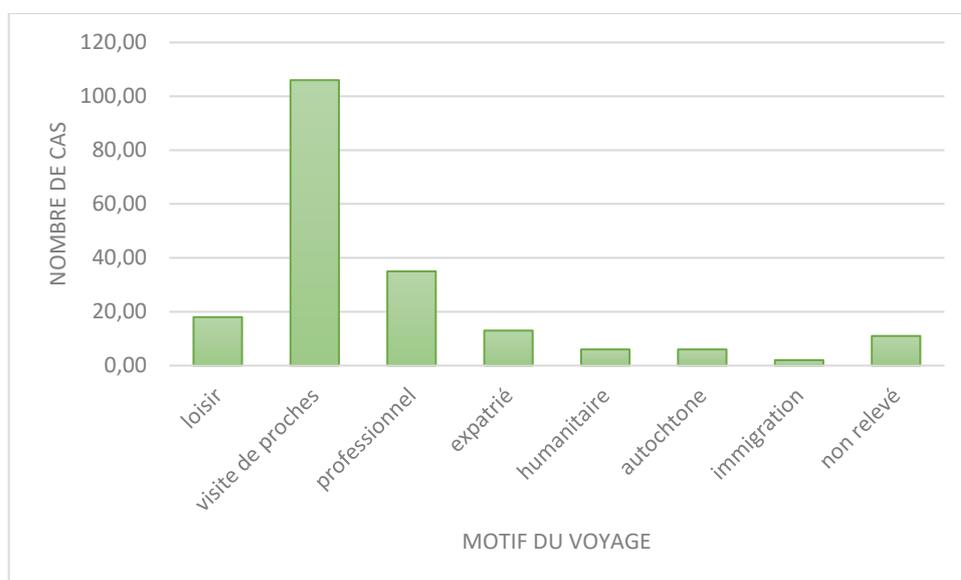


Figure 9 : Répartition des patients en fonction du motif du voyage parmi les patients adultes traités par CTA pour un accès palustre non compliqué à *P.falciparum* au CHU de Bordeaux entre janvier 2013 et aout 2017.

Parmi les accès palustres simples à *P.falciparum*, 13 ont été diagnostiqués chez des patients expatriés, revenus pour un séjour de courte durée en France (Figure 9). Par ailleurs, 6 accès ont été diagnostiqués chez des personnes originaires et vivant de façon permanente en zone d'endémie (autochtones) de passage en France. Au total, 32 patients (17%) avaient séjourné au moins 6 mois dans un zone d'endémie palustre. Parmi ceux-ci, 24 patients résidaient en zone d'endémie depuis plus de 1 ans, soit 12,7% des cas. La durée moyenne de séjour était de 44 jours, avec des extrêmes de 1 à 300 jours.

Pour 66 patients (35,1%), aucune information n'était disponible concernant la chimioprophylaxie antipaludique (Figure 10). Cependant, il est intéressant de noter que parmi les 55 patients (29,3%) chez qui

une prophylaxie médicamenteuse a été prescrite, seul 12% (7 patients) reconnaissent avoir utilisé le traitement qui leur avait été recommandé avec une bonne observance. Parmi les patients ayant reçu une prophylaxie conforme aux recommandations actuelles, 4 ont pris l'association atovaquone-proguanil, 3 ont eu recours à la méfloquine et 40 (20,5 %) à la doxycycline. Chez 3 patients, une CTA a été utilisée de manière détournée comme prophylaxie, et chez 7 patients (3,7%) un traitement, médicamenteux ou non, sans activité antipaludique reconnue, a été utilisé. L'absence de toute prophylaxie était notée pour 67 patients (35,6 %).

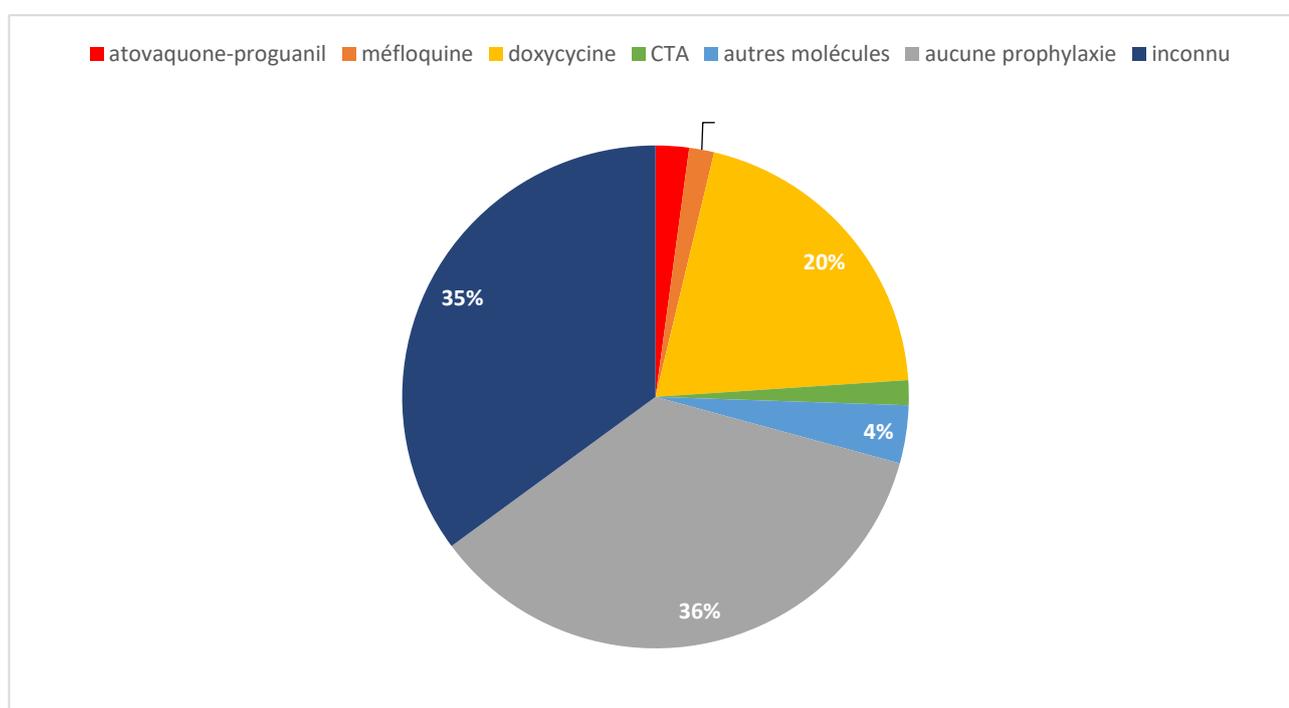


Figure 10. Type de chimioprophylaxie utilisée parmi les adultes traités par CTA pour un accès palustre simple à *P. falciparum* au CHU de Bordeaux entre janvier 2013 et août 2017.

c) Caractéristiques au diagnostic :

Parmi les patients ayant présenté un accès palustre simple à *Plasmodium falciparum*, 27 (14,4%) ont rapporté un début des symptômes avant leur arrivée en France. La durée médiane entre le début des symptômes et le premier recours médical était de 4 jours (de 1 à 57 jours).

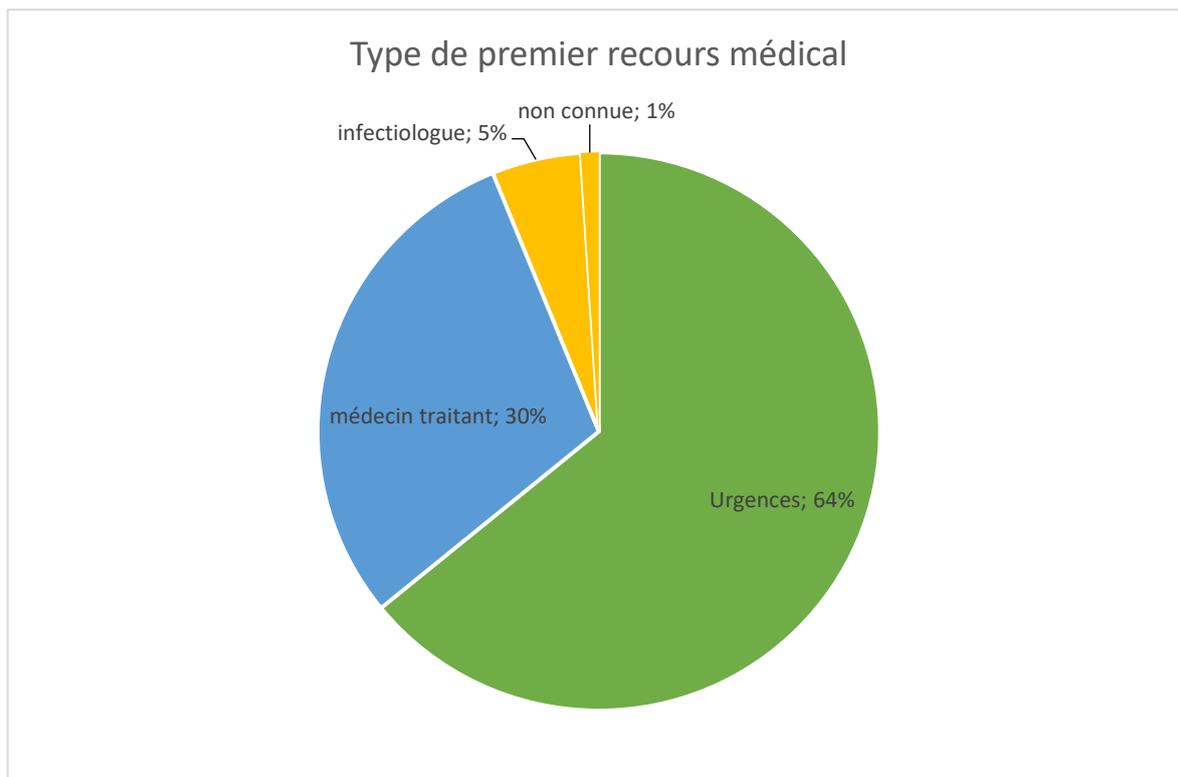


Figure 11 : Type de premier recours médical parmi les adultes traités par CTA pour un accès simple à *P.falciparum* au CHU de Bordeaux entre janvier 2013 et août 2017.

Les Urgences constituaient le premier recours chez 120 patients (64 %), comme l'illustre la Figure 11. Le médecin traitant fut consulté en premier dans un tiers des cas. Chez 78 patients (41,5%), un traitement (antipaludique ou non) avait été débuté en l'absence d'un diagnostic étiologique en particulier avant tout examen parasitologique (Figure 12).

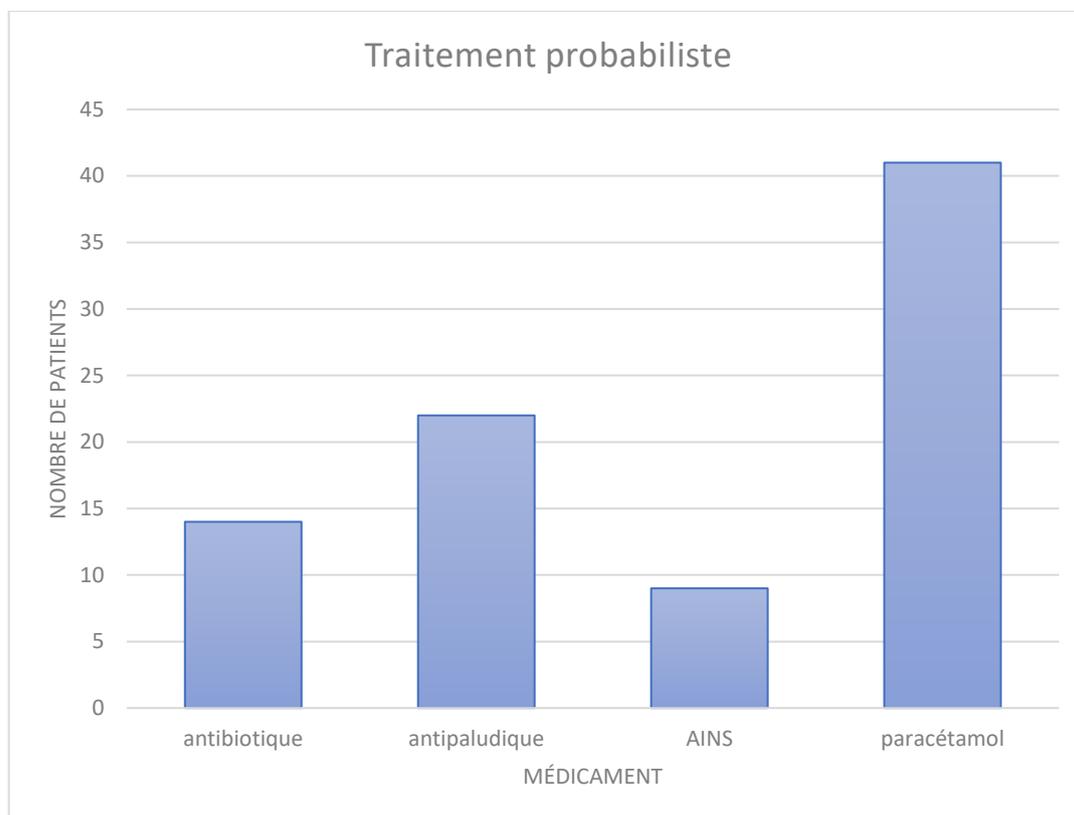


Figure 12 : Traitement probabiliste débuté avant diagnostic étiologique chez les patients adultes traités par CTA pour un accès simple à *P. falciparum* au CHU de Bordeaux de janvier 2013 à août 2017.

Il s'agissait principalement de traitements symptomatiques, tels les antipyrétiques qui étaient pris chez la moitié de ces patients, sur prescription du médecin traitant ou en automédication. Des AINS étaient pris par 11,5% de ces patients. Des traitements probabilistes anti-infectieux ont également été retrouvés. Pour 14 d'entre eux (17,9 %) des antibiotiques étaient prescrits de façon probabiliste et pour 22 patients (28,8 %), un antipaludique était administré avant que le diagnostic d'accès palustre ne soit confirmé par un examen parasitologique. Celui était prescrit par le médecin traitant ou pris par le patient lui-même en l'absence d'avis médical.

Les principales catégories de symptômes rapportées chez ces 196 patients sont détaillées dans la Figure 13. Ainsi, la fièvre reste le maître symptôme, présent dans 98% des cas. Des vomissements ont été rapportés ou constatés à la prise en charge chez 31 % des patients, associés à d'autres troubles digestifs, notamment des douleurs abdominales, dans 34,6% des cas. Enfin, seuls 3 patients (1,6 %) étaient asymptomatiques au diagnostic.

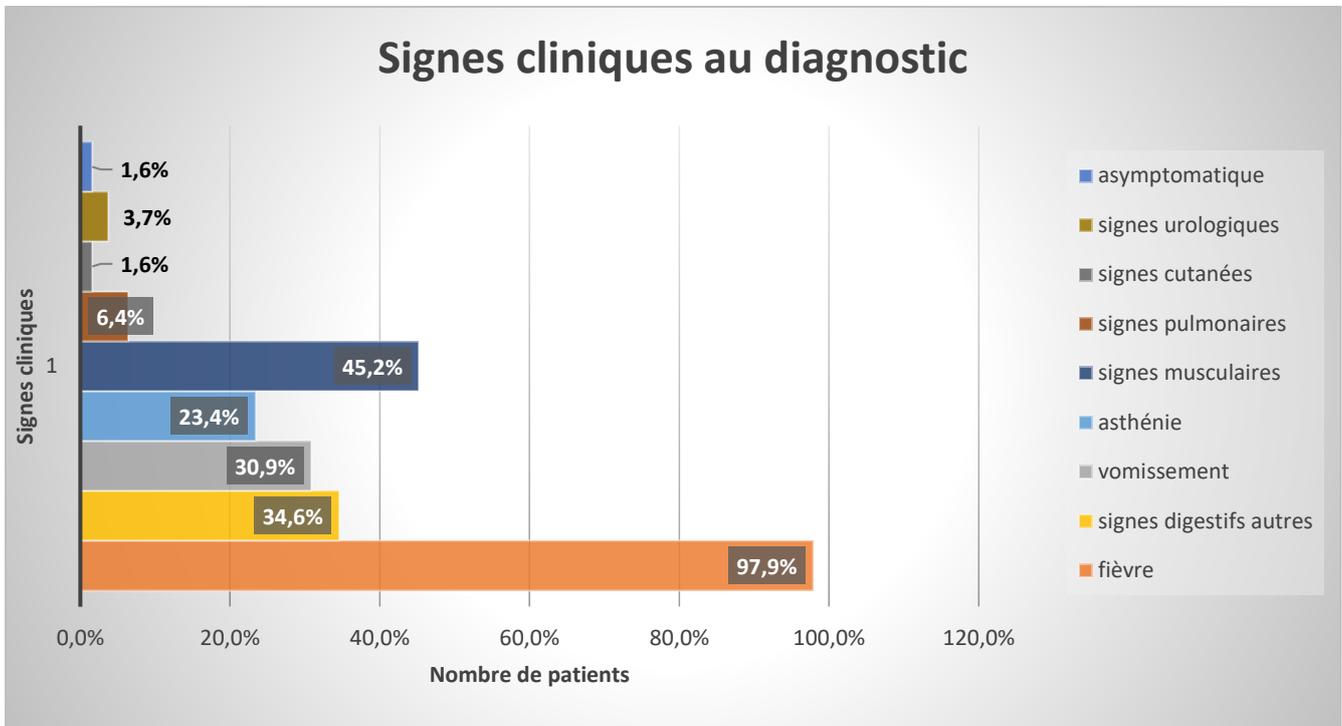


Figure 13 : Répartition des signes cliniques rapportés au diagnostic chez les patients adultes traité par CTA pour un accès palustre simple à *P. falciparum* au CHU de Bordeaux entre janvier 2013 et aout 2017

La parasitémie initiale était généralement basse avec une valeur médiane de 0,3% (Figure 14). Elle était inférieure à 0,5% chez 119 patients (61%). Seul 4 patients avaient une parasitémie dépassant les 3% au diagnostic.

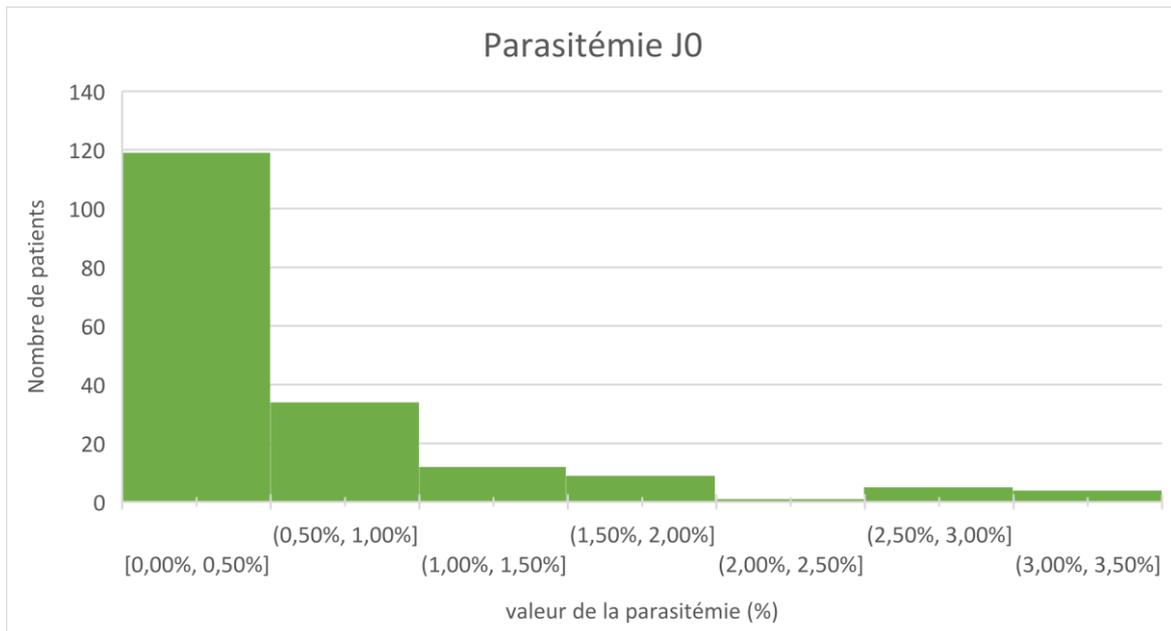


Figure 14. Parasitémie au diagnostic (J0) chez les adultes traités par CTA pour un accès palustre simple à *P.falciparum* au CHU de Bordeaux entre janvier 2013 et aout 2017.

Les autres paramètres biologiques recueillis chez ces patients lors de leur prise en charge initiale sont rapportés dans le tableau ci-dessous (Tableau 5).

Tableau 5. Paramètres biologiques à la prise en charge des accès palustres simples à *P. falciparum* de l'adulte traités par CTA au CHU de Bordeaux de janvier 2013 à novembre 2017.

Paramètres biologiques	médiane	Intervalle interquartile	min	max
Parasitémie J0 (%)	0,3	0,04 - 0,8	0	3,5
Hb (g/dL)	13,3	12,1 - 14,5	6,2	18,2
Plaquettes (G/L)	101	72 - 151	11	576
Leucocytes (G/L)	4,9	3,8 – 5,9	1,4	14,5
PNN (G/L)	3,4	2,6 – 4,3	0,1	9,0
Eosinophilie (G/L)	0,01	0 – 0,03	0	0,91
ASAT (UI/L)	38	27 - 52	17	264
ALAT (UI/L)	35	24 - 59	1	253
Bilirubine totale	20	13 - 29	4	99
Créatinine (µmol/L)	82	68 - 101	11	141
HCO3 (mmol/L)	26	24 – 27,8	20	55
CRP (mg/L)	98	50 – 139	1	513
PCT (µg/L)	0,7	0,4 – 1,9	0	64,6

Un syndrome inflammatoire biologique était généralement présent, avec une valeur médiane de la CRP à 98,3 mg/L (IQ 25-75 = 50-139). Une thrombopénie modérée était souvent retrouvée au diagnostic, dont la valeur médiane était de 101 G/L (IQ 25-75 = 72-151). Dans la moitié des cas elle était inférieure à 100 G/L. Chez 20 patients (10%), les plaquettes étaient inférieures à 50 G/L (Figure 15).

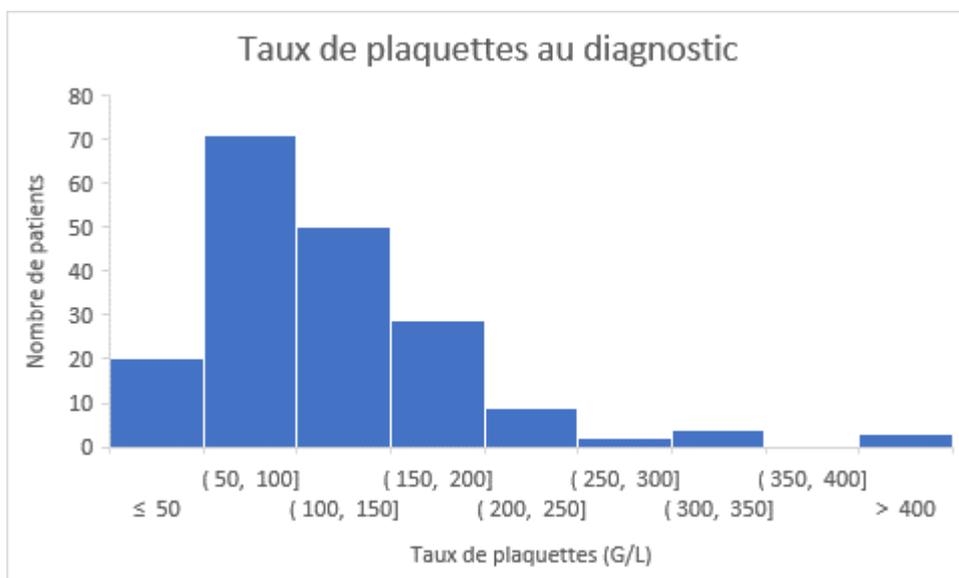


Figure 15. Taux de plaquettes au diagnostic parmi les patients adultes traités par CTA pour un accès simple à *P. falciparum* au CHU de Bordeaux entre janvier 2013 et aout 2017.

d) Caractéristiques de la prise en charge initiale

La majorité des accès palustres simples à *P. falciparum* traités par CTA ont été hospitalisés, soit 146 patients (78%) en médecine et 1 en réanimation, malgré l'absence de critère de gravité. La prise en charge ambulatoire a donc concerné seulement 42 de ces patients (22%).

Sur le plan thérapeutique, la combinaison dihydroartémisinine-pipéraquline fut utilisée chez 166 patients (88%) (Figure 16). 15 patients (8%) ont reçu l'association arthéméter-luméfantrine, essentiellement au début de la période d'étude qui correspond au déploiement progressif de la combinaison dihydroartémisinine-pipéraquline nouvellement disponible. Parmi les 4 patients restant, 2 reçurent de l'artésunate IV malgré l'absence de critères de gravité, 1 reçut un traitement par quinine intraveineuse et 1 reçut traitement par quinine orale à la phase initiale de la prise en charge dans un centre hospitalier périphérique.

Globalement, parmi tous les patients traités sur cette même période pour un accès palustre simple à *P.falciparum* au CHU de Bordeaux, les CTA représentaient le choix thérapeutique de première intention dans 96% des cas. Un traitement d'une classe thérapeutique différente de celles préconisées dans les recommandations actuelles était retrouvé dans environ 4% des cas.

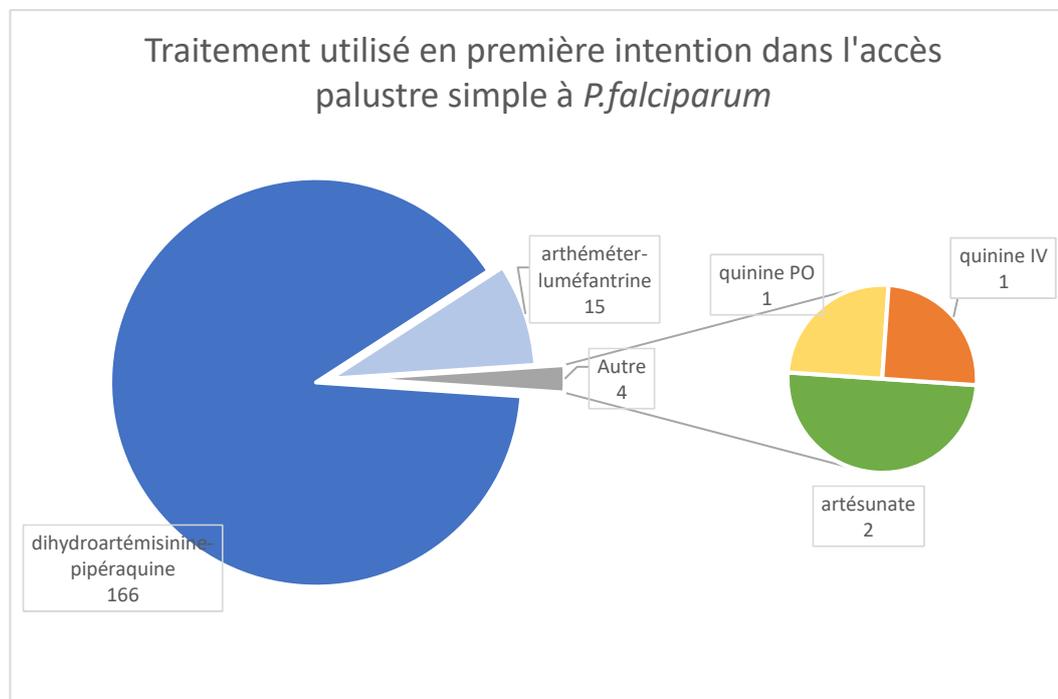


Figure 16. Répartition des traitements reçus en première intention sur l'ensemble des accès palustres simples à *P.falciparum* de l'adulte pris en charge au CHU de Bordeaux entre janvier 2013 et aout 2017.

e) Caractéristiques du suivi

La durée médiane du traitement était de 3 jours comme préconisé pour les traitements par CTA (IQ 25-75 = 3-3). Elle pouvait cependant être plus longue lorsqu'un traitement par artésunate l'avait précédé, jusqu'à 7 jours au total dans notre cohorte. Le délai d'apyrexie, soit la durée en heures séparant la première prise du traitement de l'heure où l'apyrexie était constatée a été calculé lorsque les données le permettaient, c'est-à-dire chez 151 patients.

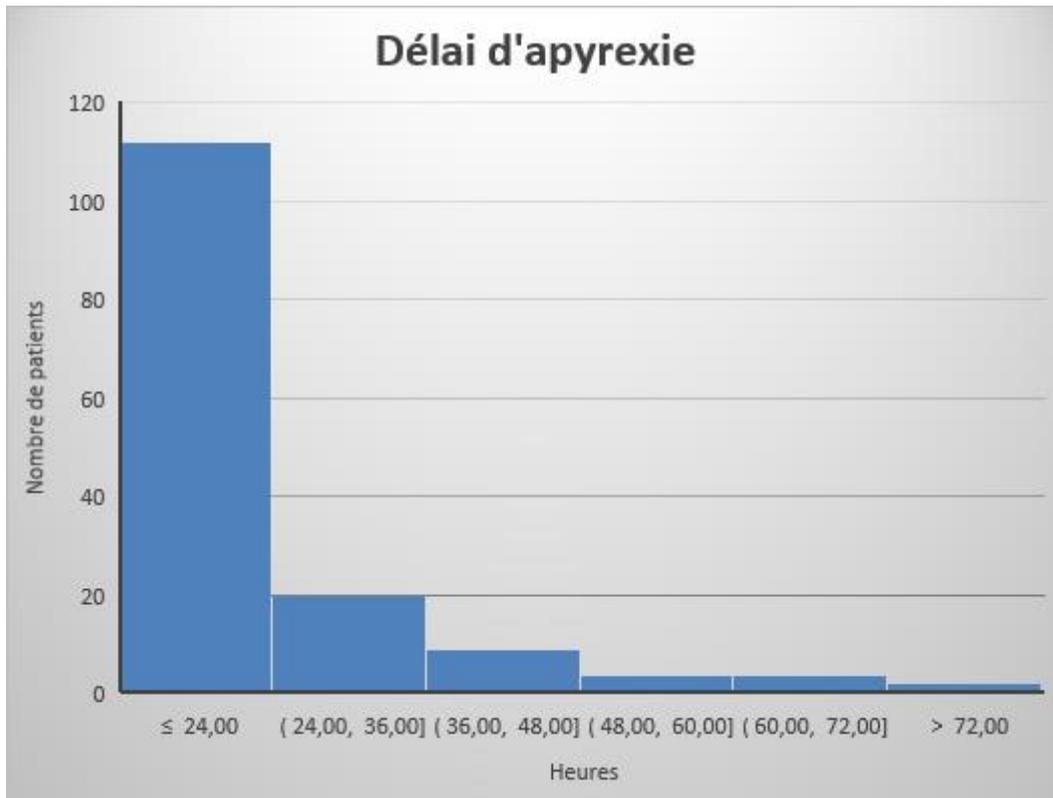


Figure 17. Délai constaté entre la première prise de CTA et l'apyrexie parmi les 185 accès palustres simples à *P. falciparum* de l'adulte traités au CHU de Bordeaux entre janvier 2013 et août 2017 (N = 151).

Nous avons donc constaté un délai d'apyrexie médian de 18h (IQ 25-75 = 5-26). La majorité des patients étaient apyrétiques dans les 24 heures suivant la mise sous traitement (Figure 17). Dans de rares cas (4 patients), l'apyrexie n'était obtenue qu'après plusieurs jours, le plus souvent en raison d'une co-infection bactérienne. La valeur maximale était de 86h.

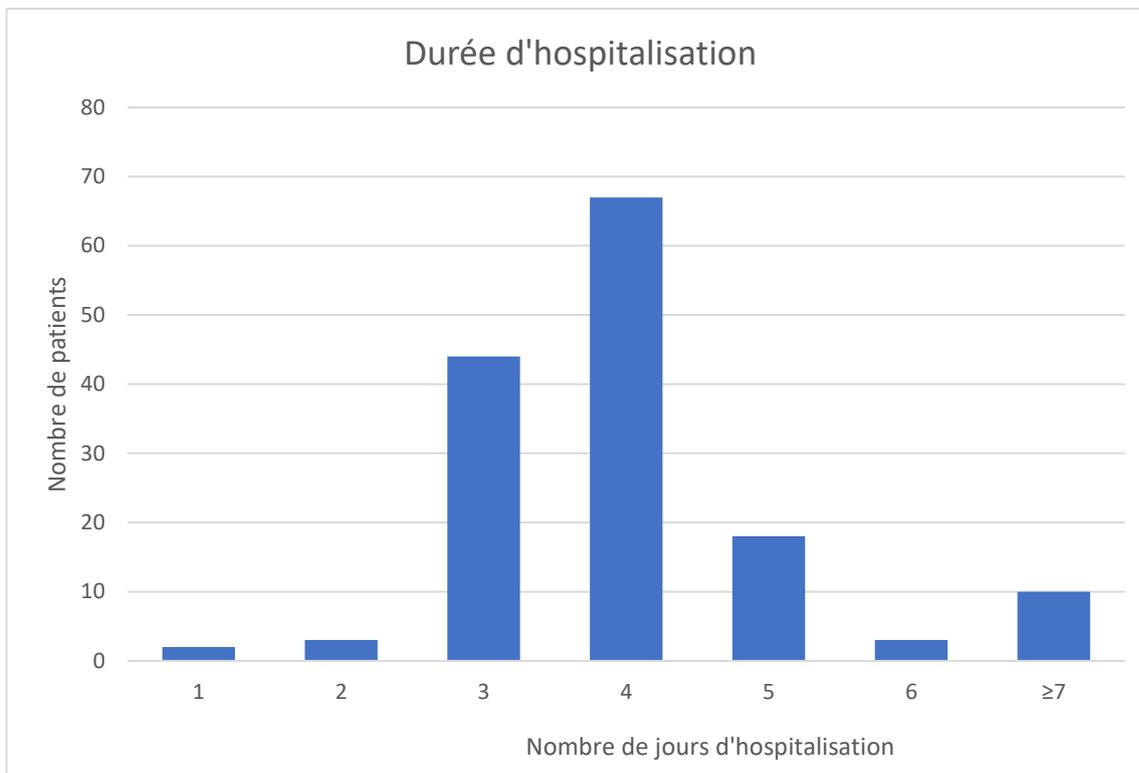


Figure 18. Répartition selon la durée d'hospitalisation en jours des patients adultes traités par CTA pour un accès palustre simple à *P. falciparum* au CHU de Bordeaux entre janvier 2013 et aout 2017.

La durée médiane d'hospitalisation était de 4 jours (IQ 25-75 = 3-4) (Figure 18). La durée maximale était de 12 jours. Chez 9 patients (5%), la parasitémie à J3 était positive (Figure 19). Pour 150 patients, elle était négative (81%). Elle n'a pas été évaluée chez 29 patients (145,7%). Le recueil des valeurs des parasitémies à J7 et J28 ont permis de constater :

- Une parasitémie à J7 systématiquement négative lorsque disponible, soit pour 109 patients (58,9%).
- Une parasitémie à J28 positive dans un seul cas (0,5%) et négative pour 109 patients (58,9%).

Cependant, chez de nombreux patients, le contrôle de la parasitémie à J7 et J28 n'était pas disponible dans le dossier médical. En effet, la donnée n'était pas retrouvée pour 79 patients à J7 (42,7%) et pour 78 patients à J28 (42%) malgré un croisement des différentes sources de données.

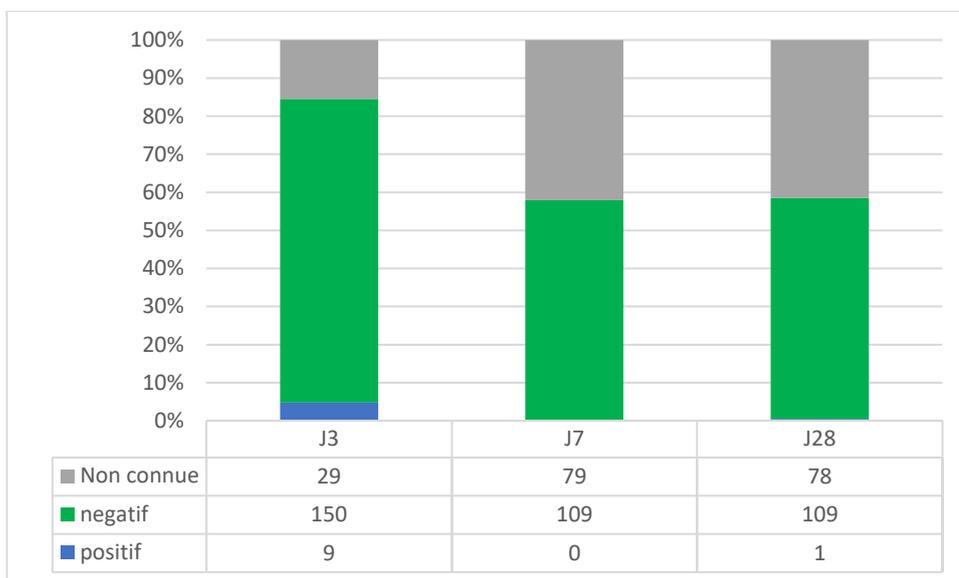


Figure 19. Suivi parasitologique chez les patients adultes traités par CTA pour un accès palustre simple à *P.falciparum* au CHU de Bordeaux entre janvier 2013 et aout 2017.

Une consultation à distance de l'épisode aigu fut prévue pour 85% des patients. Cependant, sur l'ensemble de cette cohorte, 43% des patients furent perdus de vue, c'est-à-dire n'ont pu être réévalué cliniquement lors d'une consultation à J28. A noter qu'un quart des patients furent revus en consultation à J7.

f) Rechutes parmi les patients traités par CTA pour un accès palustre simple à *P.falciparum*

Au total, une seule rechute fut retrouvée parmi tous les patients adultes traités par CTA pour un accès palustre simple à *P. falciparum* sur cette période.

i) Echec thérapeutique précoce :

En effet, aucun échec thérapeutique précoce, selon la définition OMS, n'a été constaté après traitement par CTA. Sur les 9 patients (4,8%) ayant présenté un frottis sanguin positif à J3, aucun n'était fébrile à cette date. La valeur médiane de leur parasitémie était de 0.001% (IQ 25-75 = 0,001 – 0,01), en rapport avec une guérison en cours. La molécule utilisée était la dihydroartémisinine-pipéraquline pour 7 d'entre eux, et l'arthéméther-luméfanantrine pour les 2 autres. Tous ont été traités pendant 3 jours comme prévu. Aucun de ces patients ne présentât de rechute par la suite. Un contrôle de la parasitémie à J7 était disponible pour seulement 8 d'entre eux, toujours négatif. Ils ont cependant tous effectué un contrôle à J28, également négatif dans tous les cas.

ii) *Echec tardif* :

Une seule rechute tardive a été observée dans la cohorte précédemment décrite, répondant à la définition de l’OMS de l’échec thérapeutique clinique et parasitologique tardif. En effet, cette rechute s’est accompagnée de manifestations cliniques en parallèle d’une parasitémie à nouveau détectable.

Une deuxième rechute après traitement par CTA a été constatée chez un patient qui, ayant présenté un critère de gravité à la phase initiale le classant en accès palustre grave, a cependant tout de même bénéficié d’une prise en charge identique à celle d’un accès palustre simple. Il présentait en effet au diagnostic un syndrome confusionnel motivant une surveillance en réanimation mais il reçut un traitement oral par l’association arthéméther-luméfantine.

Dans tous les cas, ils furent détectés avant la fin de la surveillance. Deux autres patients présentèrent des tableaux évocateurs de rechute à distance de la fin du suivi. Une co-infection par un deuxième agent non retrouvé lors de la prise en charge initiale, dans les 2 cas par *P.ovale*, fut cependant mise en évidence à chaque fois. Ceux-ci correspondent en fait à des accès de reviviscence à *P.ovale*, n’ayant pas été prévenus par le traitement par primaquine recommandé dans cette situation.

Le taux d’échec thérapeutique dans la population d’intérêt de l’étude, c’est-à-dire les patients adultes traités par CTA pour un accès palustre à *P.falciparum*, fut ainsi de 1,06%.

Les 2 rechutes évoquées précédemment seront décrites plus amplement dans le chapitre suivant. Nous y reporterons également l’unique rechute retrouvée parmi les accès palustres simples à *P.falciparum* traité par un autre régime thérapeutique que les CTA.

3) Description des échecs thérapeutiques après traitement par CTA

Dans la population d'intérêt de ce travail, nous avons constaté deux rechutes parmi les patients adultes traités par CTA pour un accès palustre simple à *P.falciparum*.

Nous commencerons par décrire ces rechutes, puis les autres constatées dans la cohorte et concernant notamment des accès palustres simples traités par d'autres molécules.

Patient n°1 :

La première rechute fut diagnostiquée chez un homme de 45 ans qui présenta en 2015 un accès palustre à *Plasmodium falciparum* contracté au Cameroun où il s'était expatrié pour travailler dans une organisation humanitaire. Le patient était né et avait vécu la majeure partie de sa vie en France. Il n'avait pas de comorbidité notable. Il résidait depuis plus de 1 an sur place, et ne prenait pas de prophylaxie antipaludique.

Les premiers symptômes s'étaient manifestés dans les jours suivant son retour, associant fièvre, frissons, vomissements et douleurs abdominales. Il avait tout d'abord consulté son médecin traitant et un traitement symptomatique par paracétamol avait été prescrit.

Devant la persistance des symptômes, un bilan biologique fut demandé mettant alors en évidence une parasitémie à 0,8% à *Plasmodium falciparum*. Aucun critère de gravité clinique ou biologique ne fut retrouvé. Seul une thrombopénie à 84 G/L fut constatée. Il fut hospitalisé dans un service de médecine où un traitement par dihydroartémisinine-pipéraquline fut instauré, à la dose de 4 cp/jr pour une durée de 3 jours, chez un patient pesant 75kg à l'admission.

L'évolution initiale fut satisfaisante avec une apyrexie en 58h, et un contrôle de la parasitémie négatif à J3 et J7. Il retourna à son domicile après 7 jours d'hospitalisation.

Cependant il présenta une recrudescence fébrile associée à des céphalées à 21 jours du traitement initial de l'accès palustre. Le contrôle du frottis sanguin à J28 retrouva alors une parasitémie à 0,40%,

confirmée par le PCR (qui ne retrouva pas d'autres espèces plasmodiale que *Plasmodium falciparum*).
Aucun critère de gravité ne fut mis en évidence.

Un traitement par atovaquone-proguanil pendant 3 jours lui fut alors administré permettant une régression des symptômes et la négativation de la parasitémie à J3. Le suivi parasitologique ne fut cependant pas complet car il repartit au Gabon avant le J28.

Patient n°2 :

La deuxième rechute après traitement par CTA constatée sur cette même période concernait un accès palustre à *P.falciparum* présentant un seul critère de gravité. Il s'agissait d'un homme de 70 ans d'origine française, infecté en 2013 lors d'un séjour humanitaire de plus d'un an au Burkina Faso puis au Tchad. Il avait pour antécédent un syndrome de Guillain Barré et pour comorbidité une hypertension artérielle.

Une prophylaxie par doxycycline avait été prise avec une observance partielle et un arrêt précoce le jour de son retour. Il a présenté quinze jours après son retour du Tchad un tableau associant fièvre, diarrhée et confusion. Il consultât son médecin traitant qui débuta un traitement symptomatique par antipyrétique. Devant la persistance des symptômes il finira par consulter aux urgences du CHU 4 jours plus tard.

Le bilan biologique mis alors en évidence une parasitémie à *P.falciparum* à 2,6%. Il ne présentait pas de critères biologiques de gravité mais une thrombopénie profonde à 24 G/L, une cytolyse hépatique avec des valeurs d'ASAT et ALAT à plus de trois fois la norme du laboratoire et une hyperbilirubinémie modérée à 30 $\mu\text{mol/L}$.

Devant le tableau neurologique, à type de confusion, il fut pris en charge initialement en réanimation. L'état clinique stable et l'absence de vomissement permit cependant la prise d'un traitement per os par arthéméther-luméfántrine ainsi que le transfert dans les 12h en service de médecine. Le traitement fut poursuivi pendant 3 jours.

Les accès fébriles persistèrent jusqu'à 5 jours après le début du traitement antipaludique, avec cependant un frottis sanguin à J3 négatif. Il fut gardé en hospitalisation 7 jours au total et sortit sans contrôle de la parasitémie à J7.

Il consultât de nouveau à J15 du traitement devant une récurrence fébrile à 39,6°C. Le frottis sanguin mis alors en évidence une parasitémie à *P.falciparum* à 1%.

Le patient fut réhospitalisé et reçut un traitement par quinine IV initialement, relayé après 48 heures par atovaquone-proguanil devant un tableau de cinchonisme. La parasitémie sera contrôlée négative à J3, et l'apyrexie obtenue en 72 heures.

Il n'avait effectué dans l'intervalle aucun nouveau voyage en zone tropicale. Un prélèvement sanguin a été envoyé au CNR du paludisme région Sud lors de l'accès palustre initial pour confirmation et antipalugramme. Aucune coïnfection n'avait été retrouvée. Le test de sensibilité in vitro était non interprétable, ne permettant pas de déterminer si la souche présentait une sensibilité diminuée aux CTA.

Ce cas semble donc correspondre à un authentique échec clinique et thérapeutique tardif sous CTA, selon la définition de l'OMS.

Il présenta certes un critère de gravité à la prise en charge initiale mais limité à une confusion, chez un patient par ailleurs âgé, fébrile et déshydraté. Il fut traité par CTA seul et sa prise en charge en réanimation ne s'est limitée qu'à quelques heures pour surveillance et réhydratation. Il nous semble donc légitime de le prendre en compte comme une rechute d'un accès palustre à *P.falciparum* sous CTA tout comme le premier patient rapporté dans cette cohorte.

Au total, sur les 188 patient traités par CTA pour un accès palustre à *P.falciparum* nous constatons 2 échecs cliniques et thérapeutiques tardifs selon la définition de la SPILF soit un taux de rechute dans notre cohorte de 1,0 % .

4) Autres échecs thérapeutiques suspecté parmi les patients pris en charge pour un accès palustre simple

Un dernier cas de rechute après traitement fut évoqué. Il ne concernait pas un patient traité par CTA en première intention :

Patient n° 3 :

Ce dernier cas de récurrence après traitement reste par ailleurs plus discutable. En effet, celui-ci correspond à une rechute précoce quelques jours après un premier traitement antipaludique administré partiellement.

Le patient était un homme de 23 ans d'origine espagnole, militaire de la légion étrangère, ayant contracté une infection à *Plasmodium falciparum* lors d'une mission de 3 mois au Mali. Un chimioprophylaxie par doxycycline lui avait été prescrite mais l'observance en avait été mauvaise.

Il avait été pris en charge initialement à Madrid pour un tableau fébrile évoluant depuis 5 jours, associé à des arthro-myalgies, des diarrhées et des vomissements. Le frottis sanguin initial retrouvait une parasitémie à 1%. Aucun critère de gravité n'avait été noté.

Un traitement par atovaquone-proguanil avait été prescrit mais stoppé après 24 heures par le patient. De retour en France, il avait consulté 13 jours après le diagnostic devant la récurrence du tableau fébrile. Le frottis était revenu négatif mais la PCR confirma l'infection à *Plasmodium falciparum*, sans autres espèce plasmodiale.

Un traitement par dihydroartémisinine-pipéraquline fut alors instauré en ambulatoire, le patient ayant refusé l'hospitalisation. Il sera par la suite perdu de vue.

Au vu de l'anamnèse, il nous semble licite de ne pas considérer ce cas comme un échec thérapeutique mais plutôt une récurrence précoce suite à la mauvaise observance du traitement initial.

B. Modélisation coût-efficacité comparative de différentes stratégies de suivi chez les patients adultes traités par CTA pour un accès palustre simple à *P.falciparum* en succès clinique et parasitologique à J3

Résultats principaux

Pour une population simulée de 10 000 personnes traitées par CTA pour un accès palustre simple à *Plasmodium falciparum*, 3 mois après le traitement, la morbi-mortalité (probabilité de décès et morbidité imputable à la rechute) suite à une rechute tardive de l'accès initial reste très faible. Elle est néanmoins légèrement plus élevée pour le scénario A « absence de suivi parasitologique systématique ». Comparativement, le scénario B « application des recommandations de suivi en conditions réelles » permet d'éviter 0,74 DALYs. Le scénario C « application optimale des recommandations » permet quant à lui d'éviter 0,16 DALYs par rapport au précédent. Le coût du suivi et de la prise en charge des 10 000 patients simulés est de 710 992 euros pour le scénario A « absence de suivi parasitologique systématique », 1 694 486 euros pour le scénario B « application des recommandations de suivi en conditions réelles » et de 1 910 375 Euros pour Le scénario C « application optimale des recommandations ». Aucune des stratégies n'est dominée par rapport à une autre mais l'ICER des scénarii B et C comparativement au scénario A est de 1 334 936 €/DALY évité soit environ 36 fois le PIB par habitant de la France en 2017 (source : Fond Monétaire International). La stratégie de suivi parasitologique systématique après traitement n'est donc pas coût-efficace dans le contexte français même si l'on retient un seuil de coût-efficacité conservateur équivalent à 3 fois le PIB par habitant pour l'ICER, soit 110 400 €/DALY évité (Tableau 6).

Tableau 6 Mortalité, Disability Adjusted Life Years (DALYS), coût et rapport coût-efficacité relatif des différents scénarii concernant la stratégie de suivi après un accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* traité par CTA (10,000 patients simulés, contexte du paludisme d'importation en France métropolitaine).

	Probabilité de décès à 3 mois (pour 10 000)	DALYs	DALYs évités	Coûts	Coût incrémental (Euros)	Coût par DALY évité (Euros/DALY)
Scénario A	4,147	2053,64	0,00	710 992	-	-
Scénario B	4,141	2052,91	0,74	1 694 486	983 494	1 334 936
Scénario C	4,140	2052,75	0,90	1 910 375	215 889	1 334 936

- A : « absence de suivi parasitologique systématique ».
- B : « application des recommandations de suivi en conditions réelles »
- C : « application optimale des recommandations »

Analyse de sensibilité univariante

Nos résultats étaient très sensibles aux variations des coûts d’hospitalisation mais ceux-ci étant connus avec précision (existence d’une base de tarification consensuelle au niveau national) nous avons considéré que l’impact de cette variabilité sur la robustesse du modèle était finalement négligeable. En revanche, les résultats se sont avérés très sensibles à la proportion d’échec parasitologique tardif (donc asymptomatique) parmi tous les échecs, ainsi qu’à la probabilité d’échec global. Ils étaient également influencés dans une moindre mesure par les variations de la probabilité d’échec clinique sévère en cas d’échec clinique tardif (c’est-à-dire symptomatique) et de la probabilité de décès en cas d’échec clinique sévère (Figure 20).

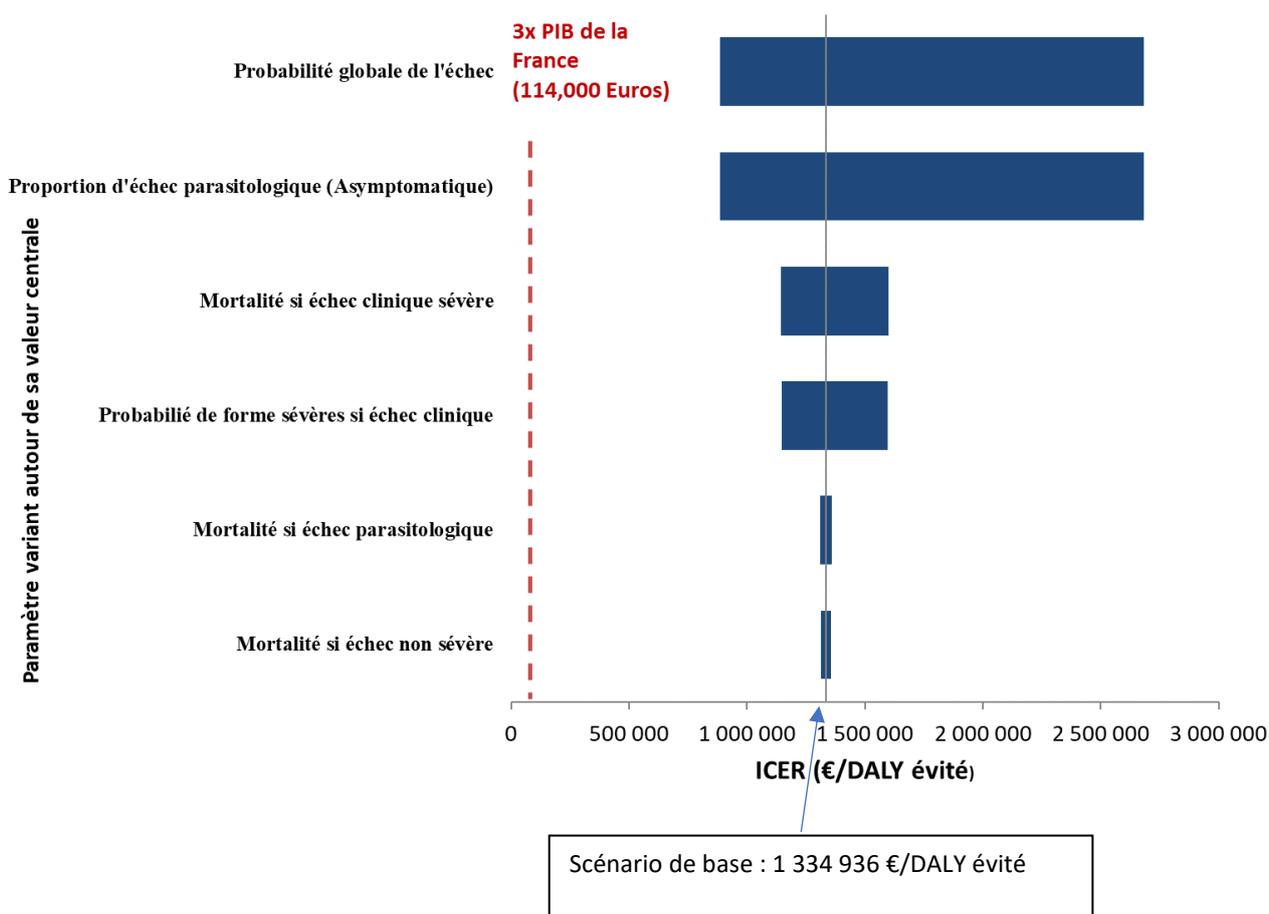


Figure 20 : Analyse de sensibilité univariante. Pour chaque ligne est indiqué le paramètre que l’on fait varier de +/- 50 % par rapport à la valeur centrale considérée dans la modélisation. Les barres horizontales indiquent l’amplitude de la variation de l’ICER des scénarios B et C vs. A qui en résulte.

Analyse de sensibilité : Variation de la probabilité globale d'échec

Le Tableau 7 montre le détail du calcul des ICERs comparant les scénarii B et C au scénario A selon la probabilité globale d'échec tardif. Lorsque cette dernière atteint 40 %, les scénarii B et C deviennent coûts-efficace par rapport au scénario A, l'ICER étant alors inférieur au PIB par habitant pour la France. Si l'on retient un seuil plus conservateur de 3 fois le PIB par habitant, les scénarii B et C deviennent coût-efficace lorsque la probabilité globale d'échec tardif atteint 20 % (Tableau 7).

Tableau 7 : Impact de la variation de la probabilité globale d'échec tardif sur le ratio cout-efficacité incrémental (ICER) du scénario B comparativement au scénario A (10 000 patients simulés). Les lignes en gris clair correspondent aux situations où B est coût-efficace par rapport à A (ICER < 3 PIB par habitant) et les lignes en gris foncé aux situations où B est très coût-efficace par rapport à A (ICER < 1 PIB par habitant).

Probabilité globale d'échec	DALYs	Coût (€)	ICER (€/DALY évité)	Coût-efficacité
0,10%	2001	1 020 641	17 944 027	-
0,20%	2005	1 073 332	8 966 140	-
0,30%	2009	1 126 023	5 973 511	-
0,40%	2013	1 178 714	4 477 196	-
0,50%	2018	1 231 406	3 579 407	-
0,60%	2022	1 284 097	2 980 882	-
0,70%	2026	1 336 788	2 553 363	-
0,80%	2030	1 389 479	2 232 724	-
0,90%	2035	1 442 170	1 983 339	-
1,00%	2039	1 494 861	1 783 830	-
2,00%	2081	2 021 772	886 041	-
3,00%	2124	2 548 684	586 778	-
4,00%	2166	3 075 595	437 147	-
5,00%	2208	3 602 506	347 368	-
6,00%	2251	4 129 418	287 515	-
7,00%	2293	4 656 329	244 764	-
8,00%	2336	5 183 240	212 700	-
9,00%	2378	5 710 151	187 761	-
10,00%	2420	6 237 063	167 810	-
20,00%	2844	11 506 175	78 031	+
30,00%	3269	16 775 288	48 105	+
40,00%	3693	22 044 401	33 142	++
50,00%	4117	27 313 513	24 164	++
60,00%	4541	32 582 626	18 179	++
70,00%	4965	37 851 738	13 904	++
80,00%	5389	43 120 851	10 697	++

Tableau 8 : Impact de la variation de la probabilité globale d'échec sur le ratio de coût-efficacité incrémental des scénarii B et C par rapport à A (10 000 patients simulés, contexte du paludisme d'importation en France métropolitaine).

	Probabilité de décès (pour 10000)	DALYs	Coût (€)	ICER (€/DALY évité)
Probabilité globale d'échec = 20%				
Scenario A	10,41	2 855,27	10 664 880	-
Scenario B	10,32	2 844,49	11 506 175	78 031
Scenario C	10,30	2 841,80	11 716 499	78 031
Probabilité globale d'échec = 80%				
Scenario A	30,52	5 431,94	42 659 520	-
Scenario B	30,19	5 388,81	43 120 851	10 697
Scenario C	30,10	5 378,03	43 236 184	10 697

A : « absence de suivi parasitologique systématique ».

B : « application des recommandations de suivi en conditions réelles »

C : « application optimale des recommandations »

Analyse de sensibilité : variation de la proportion d'échec parasitologique parmi tous les échecs tardifs

Les scénarii B et C ne sont pas coût-efficaces par rapport au scénario A lorsque la proportion d'échec parasitologique est inférieure à 12 % (Tableau 9). A partir de ce seuil, ils deviennent coût-efficaces, toutes choses étant égales par ailleurs (ICER < 3 PIB par habitant) (Tableau 10).

Tableau 9 : Impact de la variation de la proportion d'échec parasitologique parmi tous les échecs sur le ratio cout-efficacité incrémental (ICER) du scénario B comparativement au scénario A (10 000 patients simulés). Les lignes en gris correspondent aux situations où B est coût-efficace par rapport à A (ICER < 3 PIB par habitant).

Proportion d'échec parasitologique	DALYs	Coût (€)	ICER (€/DALY évité)	Coût-efficacité
0,10%	2054	1702275	13455083	-
0,20%	2053	1701410	6721668	-
0,30%	2053	1700544	4477196	-
0,40%	2053	1699679	3354960	-
0,50%	2053	1698813	2681619	-
0,60%	2053	1697948	2232724	-
0,70%	2053	1697082	1912086	-
0,80%	2053	1696217	1671606	-
0,90%	2053	1695351	1484567	-
1,00%	2053	1694486	1334936	-
2,00%	2052	1685831	661594	-
3,00%	2051	1677176	437147	-
4,00%	2051	1668522	324923	-
5,00%	2050	1659867	257589	-
6,00%	2049	1651212	212700	-
7,00%	2048	1642558	180636	-
8,00%	2048	1633903	156588	-
9,00%	2047	1625248	137884	-
10,00%	2046	1616593	122921	-
11,00%	2046	1607939	110678	-
12,00%	2045	1599284	100476	+
13,00%	2044	1590629	91844	+
14,00%	2043	1581974	84444	+
15,00%	2043	1573320	78031	+
16,00%	2042	1564665	72420	+
17,00%	2041	1556010	67469	+
18,00%	2040	1547355	63068	+

Tableau 10 : Impact de la variation de la proportion d'échec parasitologique sur le ratio de coût-efficacité incrémental des scénarii B et C par rapport à A (10 000 patients simulés, contexte du paludisme d'importation en France métropolitaine).

	Probabilité de décès (pour 10 000)	DALYs	Coût (€)	ICER (€ /DALY évité)
Probabilité d'échec parasitologique = 12 %				
Scenario A	4,15	2 053,64	710 992	-
Scenario B	4,08	2 044,80	1 599 284	100 476
Scenario C	4,06	2 042,86	1 794 275	100 476
Probabilité d'échec parasitologique = 18 %				
Scenario A	4,15	2 053,64	710 992	-
Scenario B	4,04	2 040,38	1 547 355	63 068
Scenario C	4,02	2 037,47	1 730 947	63 068

IV. DISCUSSION

Ce travail fut donc divisé en deux parties. La description des accès palustres simples à *P.falciparum* traités par CTA et suivis au CHU de Bordeaux de 2013 à 2017, puis un travail de modélisation coût-efficacité du suivi de ces patients nourri des observations faites dans notre cohorte. Nous discuterons dans un premier temps les observations faites dans notre cohorte en faisant un parallèle avec les éléments publiés dans le rapport du CNR paludisme 2017 concernant les accès palustres simples à *P.falciparum*, données de référence reflétant d'un point de vue national les caractéristiques des patients pris en charge pour un accès palustre. Nous discuterons ensuite des quelques cas d'échecs constatés dans notre cohorte. Enfin, nous discuterons du modèle coût-efficacité que nous avons développé, ainsi que des différents scénari testés à l'aide de celui-ci. Ce dernier point permettra d'ouvrir la discussion afin d'envisager de nouvelles hypothèses pouvant être le point de départ de travaux ultérieurs.

A. Comparaison des données de notre cohorte avec celles du CNR

Peu de données sont disponibles concernant les accès palustres simples d'importation en France métropolitaine. La principale source d'information reste les données de surveillance passive du centre national de référence (CNR) du paludisme qui publie de façon annuelle un rapport à partir des cas qui lui sont déclarés via son réseau de correspondants. Cette surveillance du paludisme en France repose en effet sur des déclarations volontaires de cas par un réseau de partenaires comprenant des cliniciens et des biologistes d'hôpitaux métropolitains et d'outre-mer. En 2016, 84 centres hospitaliers civils, ainsi que 5 centres hospitaliers militaires ont ainsi déclaré 2 452 cas (6), correspondant à la moitié des cas annuels estimés de paludisme. Ces données permettent cependant d'appréhender les caractéristiques épidémiologiques, biologiques et cliniques des accès palustres d'importation en France ainsi que de leur prise en charge et son évolution depuis les années 2000. Cette source reste une référence en termes

d'épidémiologie du paludisme. Ainsi, nous avons voulu comparer les données recueillies dans notre cohorte à celles publiées par le CNR dans son dernier rapport datant de 2017.

Sur le plan clinique, on constate un taux similaire de formes asymptomatiques, d'environ 1%, mais plus de formes sévères dans la cohorte des patients pris en charge au CHU de Bordeaux (23 %) par rapport aux statistiques du CNR (14 %) (Tableau 11).

Tableau 11. Caractéristiques cliniques et délai diagnostique comparatifs entre le rapport du CNR 2017 et la cohorte de patients adultes traités pour un accès palustre à *P.falciparum* au CHU de Bordeaux entre 2013 et 2017.

Formes cliniques	<u>Données du CNR</u>	<u>Données Bordeaux</u>
	Proportion (%)	Proportion (%)
Asymptomatique	1	1
Simple avec vomissement	22	26
Simple sans vomissement	63	51
Graves	14	23
<hr/>		
Délai diagnostique (jours)	Médiane (IIQ)	Médiane (IIQ)
	3 (2-6)	4 (2-7)

IIQ : intervalle interquartile

Concernant le suivi parasitologique après traitement nous constatons une plus grande disponibilité des données de suivi à J7 et J28 dans notre cohorte (Tableau 12), sans pouvoir déterminer la part relative d'une meilleure observance du suivi par les patients à Bordeaux d'une part et du biais d'information lié à la sous-déclaration de ce type de données au CNR d'autre part.

Tableau 12. Données du suivi parasitologique après traitement des accès palustres à *P.falciparum* issues du rapport annuel du CNR paludisme pour l'année 2016 et comparées aux données du CHU de Bordeaux de 2013 à 2017 (tous types de traitements).

Réponse thérapeutique		<u>Données du CNR</u>	<u>Données Bordeaux</u>
dans les accès a <i>P.falciparum</i>		Proportion (%)	Proportion (%)
J3	Positif	8,6	3,5
	Négatif	31,7	82,8
	Non fait ou inconnu	59,7	15,8
J7	Positif	0,5	0
	Négatif	26,2	60,6
	Non fait ou inconnu	73,3	41,4
J28	Positif	0,2	0,5
	Négatif	18	57,6
	Non fait ou inconnu	81,9	43,4

CTA : combinaison thérapeutique à base de dérivé de l'artémisinine, CNR : centre national de référence

Tous traitements confondus, nous constatons tout d'abord un taux de parasitémie positive à J3 plus bas dans notre cohorte à 3,45% quand il est rapporté à 8,6% par le CNR. La majorité, soit 82,8% des patients, sont négatifs à J3 du traitement, contre 31,7% seulement pour le CNR avec là encore un probable biais lié à une sous déclaration du suivi au centre de référence du paludisme. Pour le suivi à J7 et J28, 40% environ des informations sont manquantes dans notre cohorte contre environ le double dans le rapport du CNR. Nous constatons que dans les accès à *P.falciparum*, tous traitement confondus, les proportions de frottis positifs à J7 et J28 restent très faible dans nos données comme dans celles du CNR.

B. Analyse des rechutes tardives dans la cohorte de patients adultes traités pour un accès palustre simple à *P. falciparum* au CHU de Bordeaux

1) Données du rapport annuel du CNR paludisme de 2017

Le CNR décrit dans son rapport 2017 les échecs constatés parmi les cas déclarés d'accès palustre à *P.falciparum* (6) . Il rapporte notamment 4 cas d'échecs cliniques et parasitologiques tardifs (ECPT) parmi 263 patients traités par arthéméther-luméfantrine. Ces patients ont présenté une récurrence des symptômes amenant à un contrôle plus précoce de la parasitémie, finalement effectué entre J19 et J22. Aucun n'a présenté de critère de gravité. Ils avaient par ailleurs tous des parasitémies négatives à J7 du début du second traitement. Le rapport note également que sur les 95 patients ayant effectués un contrôle à J3, 14 avaient un frottis positif soit 14,7% d'entre eux, soit 5,3% de tous les patients traités par arthéméther-luméfantrine. De même, parmi les 475 accès palustres à *P. falciparum* traités par dihydroartémisinine-pipéraquline, seul 1 échec clinique et parasitologique tardif a été rapporté, chez un patient qui présentait un frottis sanguin positif à J28 (à 0,1%) dans un contexte de recrudescence fébrile. Là encore, un contrôle de la parasitémie à J7 du début du second traitement s'est avéré négatif. Parmi tous les accès palustres simples à *P.falciparum* traités par CTA déclarés au CNR en 2017 on constatait donc un taux d'ECPT de 0,6%. Fait notable, aucun des patients traités par CTA pour un accès palustre simple à *P. falciparum* n'a présenté d'EPT. Tous les patients ayant connu un échec tardif étaient symptomatiques.

La chimiosensibilité à la dihydroartémisinine-pipéraquline a pu être testée sur 365 souches transmises au CNR en 2016. Une sensibilité diminuée à cette molécule fut constatée dans 3% des cas et une sensibilité intermédiaire pour 6% des isolats.

Parmi les autres accès palustres rapportés en 2017 au CNR et traités par un traitement n'appartenant pas à la classe des CTA, seul un autre cas d'échec clinique et parasitologique tardif a été noté, chez un patient ayant reçu l'association atovaquone-proguanil.

2) Données issue d'autres publications

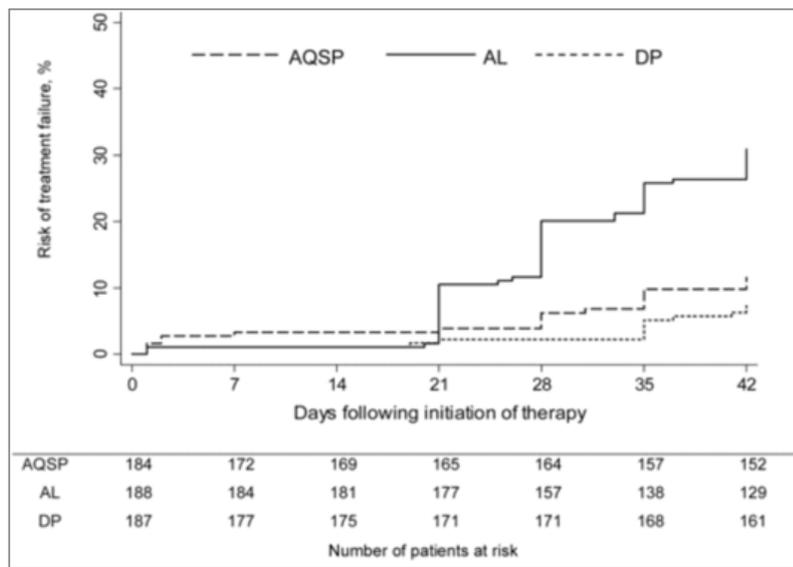
Dans la littérature médicale disponible on constate que le taux d'échec après traitement par CTA dans les accès à *Plasmodium falciparum* est faible. Les premières études évaluant l'efficacité des CTA ont mis en évidence des taux de guérison élevés et très peu d'échecs thérapeutiques dans un contexte où le suivi parasitologique était systématique. Ce fut le cas dans l'étude de Krudsood et al. menée en Thaïlande en 2003, qui montrait un taux de guérison de 97% après traitement par arthéméther-luméfantrine (45).

Plus spécifiquement sur le paludisme d'importation, plusieurs études ont rapporté des résultats similaires, par exemple sur une cohorte de patients européens et colombiens en 2008 (46), où un taux de guérison de 96% était rapporté après traitement par cette même combinaison. De même, lors de l'étude MALTHER sur une cohorte multicentrique de 504 patients européens pris en charge entre 2003 et 2009, un taux de guérison de 97% fut constaté toujours avec l'association arthéméther-luméfantrine (34). On constate également peu d'échecs dans la littérature concernant l'autre CTA disponible en France, c'est-à-dire la dihydroartémisinine-pipéraquline. Dès les premières études, un taux d'efficacité thérapeutique élevé fut constaté. Ce fut le cas dans les premières cohortes de patients adultes traités pour un accès à *P.falciparum* en Thaïlande, en 2004, où le taux de guérison était évalué à 98,3% (59), et en 2005 où il atteignait 99% (60). Une étude multicentrique publiée en 2011 avait comparé l'efficacité des associations dihydroartémisinine-pipéraquline à l'arthéméther-luméfantrine dans le traitement d'accès palustres à *P.falciparum* en Afrique subsaharienne. Des taux d'efficacité élevés étaient constatés, respectivement de 99,5% et 98,9%. Peu d'échecs tardifs étaient rapportés : 1 seul parmi les 197 patients traités par dihydroartémisinine-pipéraquline et 2 parmi les 187 autres traités par l'arthéméther-luméfantrine, soit des taux d'échec respectifs de 0,5% et 1,06% (43). Plus récemment, une étude menée au Soudan entre 2015 et 2016 portant sur 148 patients traités pour un accès palustre simple (61) dont 75 patients ayant reçu un traitement par dihydroartémisinine-pipéraquline mis en évidence 1 seul échec clinique et parasitologique tardif soit un taux de 1,8% (95% CI 0,0–9,7%), et ce malgré une surveillance répétée du frottis sanguin (à J2, 3, 7, 14, 21, 28, 35) associée à la PCR pour différencier une rechute d'une nouvelle infection. Le taux de guérison était donc de 98,2% (95% CI 90,3–100%). Seul 18 des patients furent perdus de vue.

Nous constatons dans notre cohorte de patients traités par CTA pour un accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* au CHU de Bordeaux des taux d'échec comparables à ceux publiés dans le rapport annuel 2017 du CNR ainsi qu'à ceux disponibles dans la littérature internationale. Ces taux n'excèdent jamais les 2 % quel que soit le travail considéré.

Enfin dans notre recueil nous avons constaté des rechutes s'accompagnant systématiquement de signes cliniques (aucun échec parasitologique tardif). Ces échecs survenaient au-delà de J15 et avant J28. Ce constat est en accord avec les données rapportées par le CNR au niveau national en 2017 concernant les patients ayant rechuté après un traitement par CTA. Dans la littérature, on retrouve la même notion avec, dans les études réalisant des suivis parasitologiques systématiques des rechutes survenant le plus souvent après J15. Pour exemple l'étude de Zongo et al. au Burkina Faso publiée en 2007 dont est issue la Figure 21 comparant l'efficacité de plusieurs combinaisons d'antipaludiques, notamment l'artéméther-luméfantrine et la dihydroartémisinine-pipéraquline (62).

Les données issues de notre recueil nous ont donc amené à nous questionner sur les modalités de suivi post-thérapeutique à l'aune du changement récent des recommandations de prise en charge du paludisme d'importation (SPILF) privilégiant les CTA en première intention dans les accès palustre simple.



From: Randomized Comparison of Amodiaquine plus Sulfadoxine-Pyrimethamine, Artemether-Lumefantrine, and Dihydroartemisinin-Piperaquine for the Treatment of Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria in Burkina Faso
 Clin Infect Dis. 2007;45(11):1453-1461. doi:10.1086/522985
 Clin Infect Dis | © 2007 Infectious Diseases Society of America

Figure 21. Distribution des rechutes en fonction du temps chez les patients traités par amodiaquine-sulfadoxine-pyriméthamine, artéméther-luméfántrine et dihydroartémisinine-pipéraqúine dans l'étude de Zongo et al. au Burkina Faso.

C. Synthèse des observations issue de l'analyse de la cohorte de patient traité par CTA pour un accès palustre à *P.falciparum* au CHU de Bordeaux

Ce travail a permis d'étudier en vie réelle de la prise en charge du paludisme simple d'importation dans un centre hospitalo-universitaire de France métropolitaine. Il a notamment pour intérêt de décrire une cohorte de patients traités par CTA, traitement privilégié en première intention dans les recommandations nationales depuis peu mais déjà retenu comme traitement de référence dans notre centre depuis de nombreuses années. Ce travail rétrospectif, portant sur un intervalle de temps relativement étendu mais récent, a permis l'inclusion d'un grand nombre de patients. Peu de cohortes aussi importantes ont été publiées ces dernières années sur ce sujet. Peu de données sont notamment disponibles concernant l'accès palustre simple, en particulier depuis la mise à disposition des CTA en pratique courante dans les pays n'appartenant pas aux zones d'endémie.

De cette cohorte, plusieurs observations peuvent être tirées. Le paludisme d'importation reste une maladie encore fréquente en France métropolitaine, du fait de l'augmentation croissante du nombre de voyageurs et des mouvements de population et ce malgré la réduction importante du fardeau du paludisme dans les pays d'endémie au cours des quinze dernières années.

La majorité des patients ayant contracté le paludisme dans notre cohorte ont été infectés lors d'un séjour en Afrique subsaharienne. Le motif de voyage le plus souvent rapporté était la visite à de la famille ou à des proches. En effet, la majeure partie de nos patients avaient des origines et des proches vivant dans des pays d'endémie palustre. Cela correspond aux observations publiées notamment dans le rapport du CNR et dans la littérature médicale. Cette population est donc celle à privilégier dans les stratégies de préventions ciblées notamment par les biais des consultations de médecine générale. Le reste des patients pris en charge était majoritairement des touristes. Très peu de militaires ont été recensés parmi cette cohorte, mais cela s'explique possiblement par une prise en charge impliquant préférentiellement le service de santé des armées.

On retrouve également un taux de patient déclarant une prophylaxie correctement prise très faible, en accord avec la plupart des travaux portant sur le sujet. Là encore, les campagnes de prévention et l'éducation des voyageurs se rendant dans les zones d'endémie restent primordiales. Les professionnels de santé, notamment les médecins traitants, ont un rôle majeur à jouer, étant le plus souvent sollicité par le patient avant son départ.

Par ailleurs, il semble important de répéter que, lors du retour d'un voyage en zone d'endémie, la présence d'un tableau clinique fébrile doit faire évoquer en premier lieu le diagnostic de paludisme. Cette situation doit amener à faire réaliser systématiquement un frottis sanguin et goutte épaisse en urgence afin d'éliminer ce diagnostic, comme préconisé maintenant depuis de nombreuses années par toutes les recommandations. La détection précoce de l'infection et son traitement rapide permettant une évolution favorable dans la grande majorité des cas. Dans notre cohorte, le délai diagnostique était proche de celui retrouvé dans le rapport 2017 du CNR, avec une valeur médiane de 4 jours entre le début des symptômes

et le diagnostic positif d'accès palustre. Là encore, l'éducation des voyageurs avant le départ, mais également la formation des médecins généralistes et des urgentistes reste le meilleur moyen de réduire ce délai.

Nous avons observé un taux de forme sévère un peu plus important que celui rapporté par le CNR. Ceci doit être nuancé par le caractère monocentrique de l'étude, dans un CHU, établissement de dernier recours centralisant notamment les cas les plus sévères de paludisme. On peut donc légitimement envisager un biais de sélection. Le taux de létalité reste cependant faible, inférieur à 1 % avec seulement 2 décès observés en 5 ans.

Pour les autres paramètres, des valeurs similaires à celles publiées dans le rapport annuel du CNR ont été constatées. On retrouve notamment la prépondérance des accès à *Plasmodium falciparum*, mais également une part non négligeable d'accès à *P.ovale* et *P.vivax*, ainsi que des infections impliquant deux espèces. L'âge moyen au moment de l'accès palustre était dans les deux cas d'environ 38 ans, en accord avec les éléments de la littérature. Population étant probablement plus sujette à voyager, elle semble être la cible à privilégier dans les politiques de santé publique actuelle et future, notamment vis-à-vis des actions de prévention.

Sur le plan thérapeutique, on constate une adéquation de la prise en charge thérapeutique avec les recommandations nationales les plus récentes préconisant le traitement par CTA en première intention. Cette classe thérapeutique est en effet devenue quasiment la seule prescrite dans l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* au CHU de Bordeaux. Cela se retrouvera probablement à l'échelle nationale dans le prochain rapport du CNR mais reflète bien une évolution des pratiques faisant suite aux préconisations de l'OMS entérinées au niveau national par la SPILF avec quelques années de décalage.

En accord avec les données de la littérature, ainsi qu'avec celles du CNR, un taux faible d'échec thérapeutique a été observé, notamment sur la population d'intérêt de l'étude c'est-à-dire les accès palustres simples de l'adulte traité par CTA. Cela confirme l'efficacité de cette classe qui favorise par ailleurs une prise en charge ambulatoire des cas les plus simples de par son schéma thérapeutique court, son efficacité rapide et sa bonne tolérance.

Ce travail reflète l'application de la stratégie de suivi parasitologique systématique dans la vie réelle et met en exergue une observance médiocre des recommandations une fois terminée la phase aiguë de la maladie et le traitement initial de l'accès palustre. La part de patients réalisant effectivement les bilans de contrôle apparaît faible. On peut cependant légitimement évoquer un biais de mémorisation, à la suite d'une perte d'information non retranscrite dans le dossier médical ou non communiquée au médecin responsable du suivi. Certains patients ayant en effet probablement effectué ces bilans sans que ceux-ci ont été communiqué au médecin ayant pris en charge l'accès palustre. Cependant, l'impact potentiel de ce biais semble faible car la prescription de ces bilans émane généralement d'un médecin de notre équipe qui en est le destinataire direct. Tous les dossiers informatiques et papier ayant été consultés, l'absence de bilan de suivi signifie très probablement qu'il n'a tout simplement pas été réalisé par le patient. De même, de nombreux patients n'ont pas honoré leur rendez-vous de suivi systématique à J28.

Cependant, malgré cette faible observance, le taux d'échec effectivement constaté en vie réelle reste très faible et en accord avec ceux rapportés dans la littérature. Cela conforte le choix des CTA comme traitement de première intention de l'accès palustre simple à *P.falciparum*.

Par ailleurs, plusieurs éléments dans la littérature tendent à mettre en évidence un délai d'au moins 15 jours entre le traitement initial et la rechute. Celle-ci se manifestant le plus souvent par une récurrence de symptomatologie clinique amenant à anticiper la réalisation de la parasitémie de contrôle théoriquement prévu au J28. Cela fut effectivement constaté pour les rares cas de rechutes retrouvées dans notre recueil. Aucune rechute sous la forme d'accès palustres sévère n'a cependant été constatée.

On peut donc légitimement se poser la question de la pertinence du schéma de suivi parasitologique systématique actuellement recommandé pour les accès palustres sans critère de gravité traités par les molécules ayant à l'heure actuelle la meilleure efficacité, les CTA.

D. Nouvelles perspectives apportées par la modélisation coût-efficacité

Nous avons choisi de comparer le rapport coût-efficacité de 3 stratégies de suivi dont une rompant avec les recommandations actuelles de suivi parasitologique systématique à J7 et J28 et proposant un suivi basé uniquement sur la clinique.

Cette dernière hypothèse nous semblait légitimement envisageable du fait de l'efficacité élevée des traitements CTA de première ligne. Par ailleurs, les observations sur les rechutes mise en évidence dans ce travail, mais également dans la littérature, ont permis de constater la présence de symptômes cliniques systématiquement associés aux rechutes et leur déphasage par rapport au suivi parasitologique systématique proposé à J7 et J28.

Le suivi, tel qu'il est préconisé actuellement dans les recommandations avec 2 parasitémiés de contrôle paraît intuitivement être la plus coûteuse des stratégies. Ceci est confirmé par le modèle que nous proposons, la différence de coût globale étant tout à fait significative (plus du simple au double entre les scénarii A et B). Dans le même temps, l'avantage offert par le suivi parasitologique systématique en termes de morbi-mortalité est ténu, en tout cas sous notre hypothèse basale fondée sur nos observations et les données du CNR. Il en résulte un ICER des scénarii B et C par rapport à A très élevé, de plus de 30 fois le PIB par habitant de la France en 2017 par DALY évité. Même si l'on retient un seuil de coût-efficacité conservateur de 3 fois le PIB par DALY évité le maintien d'un suivi parasitologique systématique à J7 et J28 apparaît 10 fois trop cher pour le bénéfice apporté en termes de morbi-mortalité.

Ce résultat mérite d'être nuancé à la lumière de plusieurs faits. Tout d'abord, en raison de l'incertitude persistante concernant l'estimation de certains paramètres introduits dans le modèle. Ainsi, compte tenu du faible nombre de rechutes rapportées, que ce soit dans notre cohorte ou dans les rapports du CNR, il est difficile d'estimer avec précision le taux de rechute global après traitement par CTA, la proportion d'échec parasitologique parmi tous les échecs, la probabilité de forme sévère en cas d'échec clinique et la mortalité en cas d'échec clinique sévère. Or, on l'a vu, ces paramètres qui sont les plus susceptibles d'influencer la robustesse des résultats. Il serait donc nécessaire de les étudier sur un très large effectif, par exemple dans le cadre d'une cohorte prospective à l'échelle européenne, afin d'en obtenir une estimation précise. Une

analyse de sensibilités multi-variables (que nous n'avons pu mener faute de temps) serait également un moyen d'améliorer la fiabilité des résultats obtenus. Elle sera menée ultérieurement afin de mieux comprendre les interactions entre ces différents paramètres. Enfin, on peut souligner le fait qu'avec seulement 4500 cas d'accès palustres d'importation par an selon les estimations du CNR les sommes en jeu si l'on décide de maintenir malgré tout le suivi parasitologique systématique ne sont pas si important à l'échelle de la France. Néanmoins, on peut aussi réfuter cet argument en proposant par exemple d'allouer les sommes qui pourraient être économisées à l'amélioration de la prévention du risque palustre chez les voyageurs à risque (prise en charge partielle des chimioprophylaxie par l'assurance maladie...).

Conclusion

Le paludisme d'importation reste une pathologie à l'incidence non négligeable. Sa prise en charge a progressivement évolué ces dernières années jusqu'aux recommandations actuelles éditées par la SPILF préconisant l'utilisation des combinaisons thérapeutiques dérivés de l'artémisinine en premier intention dans les accès palustres simples.

Notre travail a permis dans un premier temps de décrire une cohorte de patients adultes traités pour un accès palustre simple à *P.falciparum* par cette classe thérapeutique au CHU de Bordeaux entre 2013 et 2017. Il en est ressorti des données épidémiologiques concordantes avec celle publié par le CNR paludisme dans son dernier rapport de 2017. L'observation du suivi tel qu'il se fit en conditions réelles nous a permis d'aboutir à plusieurs constats. Tout d'abord un faible taux d'échec thérapeutique, évalué à 1%, fut mis en évidence sur la période. Toutes furent symptomatiques et furent diagnostiqués entre les points de contrôle parasitologiques préconisés. Ensuite, une mauvaise observance des contrôles parasitologiques systématiques à J7 et J28 a été objectivée. Nombreux furent ainsi les patients qui dans les suites de la prise en charge initiale ne réalisèrent pas les bilans biologiques prescrits.

Ces éléments ainsi que des observations similaires retrouvées dans la littérature nous ont amené à nous questionner sur la stratégie de suivi après traitement actuellement recommandée. Nous avons donc proposé un modèle permettant de comparer le rapport coût-efficacité de différentes stratégies de suivi post-thérapeutique. Les résultats issus de cette modélisation confirment notre hypothèse de travail et suggèrent que le maintien d'un suivi parasitologique systématique à J7 et J28 chez les patients dont la parasitémie est devenue indétectable à J3 d'un traitement par CTA pour un accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* n'est pas coût-efficace. Les économies réalisées si l'on décide de supprimer ce suivi parasitologique systématique pourraient être utilisées pour contribuer au financement d'autres mesures de lutte contre le paludisme d'importation telles que la prise en charge partielle des chimioprophylaxies antipaludiques. La robustesse du modèle que nous proposons mériterait néanmoins d'être confirmée par la réalisation d'une analyse de sensibilité multi-variables et sa validité améliorée par la collecte de paramètres d'entrée plus précis au moyen d'une étude observationnelle de grande ampleur.

Bibliographie

1. Miller LH, Good MF, Milon G. Malaria pathogenesis. *Science*. 24 juin 1994;264(5167):1878-83.
2. John Whitfield. Portrait of a serial killer : Nature News [Internet]. 2002. Disponible sur: <http://www.nature.com.docelec.u-bordeaux.fr/news/2002/021001/full/news021001-6.html>
3. Schlagenhauf P. Malaria: from prehistory to present. *Infect Dis Clin*. 1 juin 2004;18(2):189-205.
4. WHO | World malaria report 2017 [Internet]. WHO. [cité 24 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2017/en/>
5. WHO | World Malaria Report 2016 [Internet]. WHO. [cité 24 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/en/>
6. rapport_activites_cnr_paludisme_2016.pdf [Internet]. [cité 24 juin 2018]. Disponible sur: http://cnrpaludisme-france.org/docs/rapport_activites_cnr_paludisme_2016.pdf
7. Alker AP, Lim P, Sem R, Shah NK, Yi P, Bouth DM, et al. PFMDR1 AND IN VIVO RESISTANCE TO ARTESUNATE-MEFLOQUINE IN FALCIPARUM MALARIA ON THE CAMBODIAN–THAI BORDER. *Am J Trop Med Hyg*. 1 avr 2007;76(4):641-7.
8. Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S, et al. Spread of Artemisinin Resistance in *Plasmodium falciparum* Malaria. *N Engl J Med*. 31 juill 2014;371(5):411-23.
9. Sharma AM, Amin M, Syed W, Gnanabakthan N, Orellana C, Sharma N, et al. Therapeutic Failure in Returning Traveler With *Falciparum* Malaria Treated With Artemether-Lumefantrine: First Reported Case Report in United States. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 1 déc 2015;2(suppl_1). Disponible sur: http://academic.oup.com/ofid/article/2/suppl_1/1610/2634210
10. Gobbi F, Buonfrate D, Menegon M, Lunardi G, Angheben A, Severini C, et al. Failure of dihydroartemisinin-piperaquine treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in a traveller coming from Ethiopia. *Malar J*. 3 nov 2016;15(1):525.
11. Roseau JB, Pradines B, Paleiron N, Vedy S, Madamet M, Simon F, et al. Failure of dihydroartemisinin plus piperaquine treatment of *falciparum* malaria by under-dosing in an overweight patient. *Malar J*. 20 sept 2016;15:479.
12. Lu F, Culleton R, Zhang M, Ramaprasad A, von Seidlein L, Zhou H, et al. Emergence of Indigenous Artemisinin-Resistant *Plasmodium falciparum* in Africa. *N Engl J Med*. 9 mars 2017;376(10):991-3.
13. WHO | Global report on insecticide resistance in malaria vectors: 2010–2016 [Internet]. WHO. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241514057/en/>
14. WHO | Global plan for insecticide resistance management in malaria vectors [Internet]. WHO. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/gpirm/en/>
15. Multiple reports of locally-acquired malaria infections in the EU [Internet]. [cité 24 juin 2018]. Disponible sur: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/RRA-Malaria-EU-revised-September-2017_0.pdf
16. Georges S. Situation du paludisme sur l'Oyapock [Internet]. Disponible sur: http://www.ors-guyane.org/wp-content/uploads/2017/01/PEP_Guyane_2017-01-palu.pdf

17. Surveillance du paludisme . Guyane Bulletin périodique : janvier à juin 2018 [Internet]. 2018. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/148589/540632/version/103/file/pe_palud_guyane_160718.pdf
18. Santé Publique France. Situation épidémiologique du paludisme à Mayotte Point épidémiologique - N° 52 au 28 juin 2018 [Internet]. 2018. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Points-epidemiologiques/Tous-les-numeros/Ocean-Indien/2018/Surveillance-du-paludisme-a-Mayotte.-Point-epidemiologique-au-28-juin-2018>
19. Cullen KA, Mace KE, Arguin PM, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Malaria Surveillance - United States, 2013. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC* 2002. 4 mars 2016;65(2):1-22.
20. Tatem AJ, Jia P, Ordanovich D, Falkner M, Huang Z, Howes R, et al. The geography of imported malaria to non-endemic countries: a meta-analysis of nationally reported statistics. [Httpwwwem-Premiumcomdocelec.u-bordeauxfrdatarevues14733099unassignS1473309916303267](http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/1090197/resultatrecherche/1/complSearch) [Internet]. 23 oct 2016; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/1090197/resultatrecherche/1/complSearch>
21. CNR paludisme. Rapport annuel d'activité CNR paludisme 2015 [Internet]. 2015. Disponible sur: http://cnrpaludisme-france.org/docs/rapport_activites_cnr_paludisme_2014.pdf
22. Baromètre OMT du tourisme mondial 2017 [Internet]. [cité 30 juin 2018]. Disponible sur: https://www.lemoci.com/wp-content/uploads/2016/09/UNWTO-Barom17-04_August_Statistical_Annex_fr.pdf
23. Malaria - Annual Epidemiological Report for 2015 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2018. Disponible sur: <http://ecdc.europa.eu/en/publications-data/malaria-annual-epidemiological-report-2015>
24. Groupe recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse, de Langue Française. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation Mise à jour 2017 des RPC 2007. 2017.
25. Cox FE. History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. *Parasit Vectors*. 2010;3(1):5.
26. OMS. Chimiothérapie du paludisme. 1984.
27. SPILF. Conference de consensus SPILF : prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. 1999.
28. Rouveix B. Effets indésirables des antimalariques, cardiotoxicité exclue. *Médecine Mal Infect*. 1 déc 1999;29:S326-32.
29. Neghina R, Iacobiciu I, Neghina AM, Marincu I. Malaria, a Journey in Time: In Search of the Lost Myths and Forgotten Stories. *Am J Med Sci*. 1 déc 2010;340(6):492-8.
30. Tu Y. Artemisinin—A Gift from Traditional Chinese Medicine to the World (Nobel Lecture). *Angew Chem Int Ed*. 55(35):10210-26.
31. van Vugt M, Looareesuwan S, Wilairatana P, McGready R, Villegas L, Gathmann I, et al. Artemether-lumefantrine for the treatment of multidrug-resistant *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1 sept 2000;94(5):545-8.
32. Tilve GH, Sane SP, Dalvi SS, Chogle AR, Gathmann I, Kshirsagar NA, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, comparative safety, and efficacy trial of oral co-artemether versus oral chloroquine in the treatment of acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in adults in India. *Am J Trop Med Hyg*. 1 mars 2000;62(3):402-8.

33. Von S, Bojang K, Jones P, Jaffar S, Pinder M, Obaro S, et al. A randomized controlled trial of artemether/benflumetol, a new antimalarial and pyrimethamine/sulfadoxine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in African children. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;58(5):638-44.
34. Bouchaud O, Mühlberger N, Parola P, Calleri G, Matteelli A, Peyerl-Hoffmann G, et al. Therapy of uncomplicated falciparum malaria in Europe: MALTHER – a prospective observational multicentre study. *Malar J.* 22 juin 2012;11:212.
35. Bruneel F, Tubach F, Mira J-P, Houze S, Gibot S, Huisse M-G, et al. Imported falciparum malaria in adults: host- and parasite-related factors associated with severity. The French prospective multicenter PALUREA cohort study. *Intensive Care Med.* oct 2016;42(10):1588-96.
36. Vareil M, Tuaille E, Ménard F, Leyssene D, Farbos S, Jaouen A, et al. Apports des combinaisons à base d'artémisinine dans le paludisme d'importation. [Httpwwwem-Premiumcomdocelec-Bordeauxfrdatarevues0399077Xv47i4sSS0399077X1730389X](http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/1123452/resultatrecherche/23) [Internet]. 25 mai 2017; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/1123452/resultatrecherche/23>
37. Noedl H, Se Y, Schaecher K, Smith BL, Socheat D, Fukuda MM. Evidence of Artemisinin-Resistant Malaria in Western Cambodia. *N Engl J Med.* 11 déc 2008;359(24):2619-20.
38. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyo AP, Tarning J, et al. Artemisinin Resistance in Plasmodium falciparum Malaria. *N Engl J Med.* 30 juill 2009;361(5):455-67.
39. Phyo AP, Nkhoma S, Stepniewska K, Ashley EA, Nair S, McGready R, et al. Emergence of artemisinin-resistant malaria on the western border of Thailand: a longitudinal study. *The Lancet.* 26 mai 2012;379(9830):1960-6.
40. WHO | Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria (archived) [Internet]. WHO. [cité 1 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/whohtmrmb200350/en/>
41. CDC-Centers for Disease Control and C-C for DC and. CDC - Malaria - Diagnosis & Treatment (United States) - Treatment (U.S.) - Guidelines for Clinicians (Part 2) [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/clinicians2.html
42. Lalloo DG, Shingadia D, Bell DJ, Beeching NJ, Whitty CJM, Chiodini PL. UK malaria treatment guidelines 2016. *J Infect.* juin 2016;72(6):635-49.
43. Yavo W, Faye B, Kuete T, Djohan V, Oga SA, Kassi RR, et al. Multicentric assessment of the efficacy and tolerability of dihydroartemisinin-piperaquine compared to artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in sub-Saharan Africa. *Malar J.* 20 juill 2011;10:198.
44. Sow D, Ndiaye J-L, Sylla K, Ba MS, Tine RCK, Faye B, et al. [Evaluation of the efficacy and safety of three 2-drug combinations for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Senegal: artesunate-amodiaquine, dihydroartemisinin-piperaquine, and artemether-lumefantrine]. *Med Sante Trop.* mars 2016;26(1):45-50.
45. Krudsood S, Chalermrut K, Pengruksa C, Srivilairit S, Silachamroon U, Treeprasertsuk S, et al. Comparative clinical trial of two-fixed combinations dihydroartemisinin-naphthoquine-trimethoprim (DNP®) and artemether-lumefantrine (Coartem®/Riamet®) in the treatment of acute uncomplicated falciparum malaria in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2003;34(2):316-21.
46. Hatz C, Soto J, Nothdurft HD, Zoller T, Weitzel T, Loutan L, et al. Treatment of acute uncomplicated falciparum malaria with artemether-lumefantrine in non-immune populations: A safety, efficacy, and pharmacokinetic study. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(2):241-7.
47. Noedl H, Se Y, Schaecher K, Smith BL, Socheat D, Fukuda MM. Evidence of Artemisinin-Resistant Malaria in Western Cambodia. *N Engl J Med.* 11 déc 2008;359(24):2619-20.

48. Changes in the Treatment Responses to Artesunate-Mefloquine on the Northwestern Border of Thailand during 13 Years of Continuous Deployment [Internet]. Disponible sur: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0004551>
49. Jansen FH, Lesaffre E, Penali LK, Zattera M-JG, Die-Kakou H, Bissagnene E. Assessment of the relative advantage of various artesunate-based combination therapies by a multi-treatment Bayesian random-effects meta-analysis. *Am J Trop Med Hyg.* déc 2007;77(6):1005-9.
50. Code de la santé publique - Article L1121-1. Code de la santé publique.
51. Délibération n° 2018-155 du 3 mai 2018 portant homologation de la méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine, des études et évaluations dans le domaine de la santé (MR-004).
52. Insee. Statistique de mortalité annuelle 2017 [Internet]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/en/statistiques/2555227?sommaire=2382613>).
53. WHO. WHO | Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY) [Internet]. WHO. 2010. Disponible sur: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/
54. WHO | National tools [Internet]. WHO. Disponible sur: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/tools_national/en/
55. CHU Bordeaux. Guide de tarification du CHU de Bordeaux 2018 [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.chu-bordeaux.fr/CHU-de-Bordeaux/Publications-l%C3%A9gales/Guide-de-la-tarification/Guide-de-la-tarification-2018.pdf/>
56. TNB : Recherche par chapitre [Internet]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm//chapitre/index_chap.php?p_ref_menu_code=1&p_site=AMELI
57. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
58. CCAM en ligne - CCAM [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php>
59. Randomized, Controlled Dose-Optimization Studies of Dihydroartemisinin-Piperaquine for the Treatment of Uncomplicated Multidrug-Resistant Falciparum Malaria in Thailand | The Journal of Infectious Diseases | Oxford Academic [Internet]. Disponible sur: <https://academic-oup-com.docelec.u-bordeaux.fr/jid/article/190/10/1773/2191561>
60. Tangpukdee N, Krudsood S, Thanachartwet W, Chalermrut K, Pengruksa C, Srivilairit S, et al. AN OPEN RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF ARTEKIN® VS ARTESUNATE-MEFLOQUINE IN THE TREATMENT OF ACUTE UNCOMPLICATED FALCIPARUM MALARIA. *SOUTHEAST ASIAN J TROP MED PUBLIC Health.* 2005;36(5):7.
61. Mohamed AO, Abdel Hamid MM, Mohamed OS, Elkando NS, Suliman A, Adam MA, et al. Efficacies of DHA-PPQ and AS/SP in patients with uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in an area of an unstable seasonal transmission in Sudan. *Malar J.* 20 avr 2017;16:163.
62. Zongo I, Dorsey G, Rouamba N, Dokomajilar C, Séré Y, Rosenthal PJ, et al. Randomized Comparison of Amodiaquine plus Sulfadoxine-Pyrimethamine, Artemether-Lumefantrine, and Dihydroartemisinin-Piperaquine for the Treatment of Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria in Burkina Faso. *Clin Infect Dis.* 1 déc 2007;45(11):1453-61.

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION PRONOSTIQUE ET CRITERES D'ACCES PALUSTRE GRAVE (SPILF, RECOMMANDATIONS 2017).....	53
TABLEAU 2 : DONNEES DE MORBIDITE ET DE MORTALITE RETENUES POUR LE MODELE DE DECISION.	62
TABLEAU 3 : DONNEES DE COUTS (EN EUROS) POUR LE MODELE.....	63
TABLEAU 4. CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS PRIS EN CHARGE POUR UN ACCES PALUSTRE NON COMPLIQUE A <i>P. FALCIPARUM</i> DE L'ADULTE TRAITÉ PAR CTA AU CHU DE BORDEAUX, 2013-2017.....	70
TABLEAU 5. PARAMETRES BIOLOGIQUES A LA PRISE EN CHARGE DES ACCES PALUSTRES SIMPLES A <i>P. FALCIPARUM</i> DE L'ADULTE TRAITES PAR CTA AU CHU DE BORDEAUX DE JANVIER 2013 A NOVEMBRE 2017.	77
TABLEAU 6 MORTALITE, DISABILITY ADJUSTED LIFE YEARS (DALYS), COUT ET RAPPORT COUT-EFFICACITE RELATIF DES DIFFERENTS SCENARII CONCERNANT LA STRATEGIE DE SUIVI APRES UN ACCES PALUSTRE SIMPLE A <i>PLASMODIUM FALCIPARUM</i> TRAITÉ PAR CTA (10,000 PATIENTS SIMULES, CONTEXTE DU PALUDISME D'IMPORTATION EN FRANCE METROPOLITAINE).	88
TABLEAU 7 : IMPACT DE LA VARIATION DE LA PROBABILITE GLOBALE D'ECHEC TARDIF SUR LE RATIO COUT-EFFICACITE INCREMENTAL (ICER) DU SCENARIO B COMPARATIVEMENT AU SCENARIO A (10 000 PATIENTS SIMULES). LES LIGNES EN GRIS CLAIR CORRESPONDENT AUX SITUATIONS OU B EST COUT-EFFICACE PAR RAPPORT A A (ICER < 3 PIB PAR HABITANT) ET LES LIGNES EN GRIS FONCE AUX SITUATIONS OU B EST TRES COUT-EFFICACE PAR RAPPORT A A (ICER < 1 PIB PAR HABITANT).....	90
TABLEAU 8 : IMPACT DE LA VARIATION DE LA PROBABILITE GLOBALE D'ECHEC SUR LE RATIO DE COUT-EFFICACITE INCREMENTAL DES SCENARII B ET C PAR RAPPORT A A (10 000 PATIENTS SIMULES, CONTEXTE DU PALUDISME D'IMPORTATION EN FRANCE METROPOLITAINE).	91
TABLEAU 9 : IMPACT DE LA VARIATION DE LA PROPORTION D'ECHEC PARASITOLOGIQUE PARMIS TOUS LES ECHECS SUR LE RATIO COUT-EFFICACITE INCREMENTAL (ICER) DU SCENARIO B COMPARATIVEMENT AU SCENARIO A (10 000 PATIENTS SIMULES). LES LIGNES EN GRIS CORRESPONDENT AUX SITUATIONS OU B EST COUT-EFFICACE PAR RAPPORT A A (ICER < 3 PIB PAR HABITANT).....	92
TABLEAU 10 : IMPACT DE LA VARIATION DE LA PROPORTION D'ECHEC PARASITOLOGIQUE SUR LE RATIO DE COUT-EFFICACITE INCREMENTAL DES SCENARII B ET C PAR RAPPORT A A (10 000 PATIENTS SIMULES, CONTEXTE DU PALUDISME D'IMPORTATION EN FRANCE METROPOLITAINE).	93
TABLEAU 11. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET DELAI DIAGNOSTIQUE COMPARATIFS ENTRE LE RAPPORT DU CNR 2017 ET LA COHORTE DE PATIENTS ADULTES TRAITES POUR UN ACCES PALUSTRE A <i>P.FALCIPARUM</i> AU CHU DE BORDEAUX ENTRE 2013 ET 2017.	95
TABLEAU 12. DONNEES DU SUIVI PARASITOLOGIQUE APRES TRAITEMENT DES ACCES PALUSTRES A <i>P.FALCIPARUM</i> ISSUES DU RAPPORT ANNUEL DU CNR PALUDISME POUR L'ANNEE 2016 ET COMPAREES AUX DONNEES DU CHU DE BORDEAUX DE 2013 A 2017 (TOUS TYPES DE TRAITEMENTS)....	96
TABLEAU 13: PARAMETRES NECESSAIRE A LA MISE AU POINT DU MODELE REPRESENTANT LE SUIVI DES ACCES PALUSTRE SIMPLE DE L'ADULTE TRAITÉ PAR CTA.....	115
TABLEAU 14 : COUT DES EXAMENS PARACLINIQUES NECESSAIRE A LA PRISE EN CHARGE D'UN ACCES PALUSTRE	116
TABLEAU 15 : COUT DES EXAMENS PARACLINIQUES NON BIOLOGIQUES NECESSAIRES A LA PRISE EN CHARGE DES ACCES PALUSTRES	116
TABLEAU 16 : COUT DES CONSULTATIONS ET FORFAIT JOURNALIER D'HOSPITALISATION SELON LE SERVICE (COUT POUR LE CHU DE BORDEAUX)	117
TABLEAU 17 : COUT DES PRINCIPAUX TRAITEMENTS ANTIPALUDIQUES	117
TABLEAU 18 : LISTES DES ACTES NECESSAIRES AU SUIVI DES ACCES PALUSTRES SIMPLES A <i>P,FALCIPARUM</i> EN 2018,	118
TABLEAU 19 : LISTE DES ACTES NECESSAIRES A LA PRISE EN CHARGE DES RECHUTES PARASITOLOGIQUES DES ACCES PALUSTRES SIMPLE A <i>P ,FALCIPARUM</i> EN 2018,.....	119
TABLEAU 20 : LISTE DES ACTES NECESSAIRES POUR LA PRISE EN CHARGE DE RECHUTE CLINIQUE NON SEVERE ET DE RECHUTE CLINIQUE GRAVE D'ACCES PALUSTRES A <i>PLASMODIUM FALCIPARUM</i> EN 2018,	120

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1. CYCLE DU <i>PLASMODIUM</i> (CDC – MALARIA - ABOUT MALARIA - BIOLOGY) HTTPS://WWW.CDC.GOV/MALARIA/IMAGES/GRAPHS/LIFE_CYCLE/MALARIA_LIFECYCLE_1.GIF	11
FIGURE 2: DEFINITION DE LA REPONSE AU TRAITEMENT ANTIPALUDIQUE (JANSEN ET AL., 2007).....	46
FIGURE 3 : ARBRE DE DECISION	59
FIGURE 4. ESPECES PLASMODIALES IMPLIQUEES DANS LES ACCES PALUSTRES NON COMPLIQUES PRIS EN CHARGE AU CHU DE BORDEAUX ENTRE JANVIER 2013 ET AOUT 2017.	66
FIGURE 5. ESPECES PLASMODIALES IMPLIQUEES DANS LES ACCES PALUSTRES NON COMPLIQUES DE L'ADULTE PRIS EN CHARGE AU CHU DE BORDEAUX ENTRE JANVIER 2013 ET AOUT 2017.	67
FIGURE 6 : DIAGRAMME DE FLUX REPRESENTANT LA REPARTITION DES ACCES PALUSTRES SELON L'ESPECE, LA SEVERITE ET LE TYPE DE TRAITEMENT ANTIPALUDIQUE SUR LA PERIODE DE L'ETUDE, DE JANVIER 2013 A AOUT 2017.....	68
FIGURE 7. REPARTITION DES ACCES PALUSTRES NON COMPLIQUES A <i>PLASMODIUM FALCIPARUM</i> DE L'ADULTE TRAITES PAR CTA SELON L'ORIGINE GEOGRAPHIQUE DES PATIENTS.....	69
FIGURE 8. PAYS D'INFECTION PARMIS LES PATIENTS ADULTES PRIS EN CHARGE POUR UN ACCES PALUSTRE NON COMPLIQUE A <i>PLASMODIUM FALCIPARUM</i> TRAITÉ PAR CTA AU CHU DE BORDEAUX ENTRE JANVIER 2013 ET AOUT 2017	71
FIGURE 9 : REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU MOTIF DU VOYAGE PARMIS LES PATIENTS ADULTES TRAITES PAR CTA POUR UN ACCES PALUSTRE NON COMPLIQUE A <i>P. FALCIPARUM</i> AU CHU DE BORDEAUX ENTRE JANVIER 2013 ET AOUT 2017.	72
FIGURE 10. TYPE DE CHIMIOPROPHYLAXIE UTILISEE PARMIS LES ADULTES TRAITES PAR CTA POUR UN ACCES PALUSTRE SIMPLE A <i>P. FALCIPARUM</i> AU CHU DE BORDEAUX ENTRE JANVIER 2013 ET AOUT 2017.	73
FIGURE 11 : TYPE DE PREMIER RECOURS MEDICAL PARMIS LES ADULTES TRAITES PAR CTA POUR UN ACCES SIMPLE A <i>P. FALCIPARUM</i> AU CHU DE BORDEAUX ENTRE JANVIER 2013 ET AOUT 2017.....	74
FIGURE 12 : TRAITEMENT PROBABILISTE DEBUTE AVANT DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE CHEZ LES PATIENTS ADULTES TRAITES PAR CTA POUR UN ACCES SIMPLE A <i>P. FALCIPARUM</i> AU CHU DE BORDEAUX DE JANVIER 2013 A AOUT 2017.	75
FIGURE 13 : REPARTITION DES SIGNES CLINIQUES RAPPORTES AU DIAGNOSTIC CHEZ LES PATIENTS ADULTES TRAITES PAR CTA POUR UN ACCES PALUSTRE SIMPLE A <i>P. FALCIPARUM</i> AU CHU DE BORDEAUX ENTRE JANVIER 2013 ET AOUT 2017.....	76
FIGURE 14. PARASITEMIE AU DIAGNOSTIC (J0) CHEZ LES ADULTES TRAITES PAR CTA POUR UN ACCES PALUSTRE SIMPLE A <i>P. FALCIPARUM</i> AU CHU DE BORDEAUX ENTRE JANVIER 2013 ET AOUT 2017.....	76
FIGURE 15. TAUX DE PLAQUETTES AU DIAGNOSTIC PARMIS LES PATIENTS ADULTES TRAITES PAR CTA POUR UN ACCES SIMPLE A <i>P. FALCIPARUM</i> AU CHU DE BORDEAUX ENTRE JANVIER 2013 ET AOUT 2017.	78
FIGURE 16. REPARTITION DES TRAITEMENTS REÇUS EN PREMIERE INTENTION SUR L'ENSEMBLE DES ACCES PALUSTRES SIMPLES A <i>P. FALCIPARUM</i> DE L'ADULTE PRIS EN CHARGE AU CHU DE BORDEAUX ENTRE JANVIER 2013 ET AOUT 2017.....	79
FIGURE 17. DELAI CONSTATE ENTRE LA PREMIERE PRISE DE CTA ET L'APYREXIE PARMIS LES 185 ACCES PALUSTRES SIMPLES A <i>P. FALCIPARUM</i> DE L'ADULTE TRAITES AU CHU DE BORDEAUX ENTRE JANVIER 2013 ET AOUT 2017 (N = 151).....	80
FIGURE 18. REPARTITION SELON LA DUREE D'HOSPITALISATION EN JOURS DES PATIENTS ADULTES TRAITES PAR CTA POUR UN ACCES PALUSTRE SIMPLE A <i>P. FALCIPARUM</i> AU CHU DE BORDEAUX ENTRE JANVIER 2013 ET AOUT 2017.....	81
FIGURE 19. SUIVI PARASITOLOGIQUE CHEZ LES PATIENTS ADULTES TRAITES PAR CTA POUR UN ACCES PALUSTRE SIMPLE A <i>P. FALCIPARUM</i> AU CHU DE BORDEAUX ENTRE JANVIER 2013 ET AOUT 2017.....	82
FIGURE 20 : ANALYSE DE SENSIBILITE UNIVARIABLE. POUR CHAQUE LIGNE EST INDIQUE LE PARAMETRE QUE L'ON FAIT VARIER DE +/- 50 % PAR RAPPORT A LA VALEUR CENTRALE CONSIDEREE DANS LA MODELISATION. LES BARRES HORIZONTALES INDIQUENT L'AMPLITUDE DE LA VARIATION DE L'ICER DES SCENARIOS B ET C VS. A QUI EN RESULTE.	89
FIGURE 21. DISTRIBUTION DES RECHUTES EN FONCTION DU TEMPS CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAS AMODIAQUINE-SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE, ARTEMETHER-LUMEFANTRINE ET DIHYDROARTEMISININE-PIPERAQUINE DANS L'ETUDE DE ZONGO ET AL. AU BURKINA FASO.	100
FIGURE 22 : REPARTITION MENSUELLE DES ACCES PALUSTRES A <i>P. FALCIPARUM</i> DE L'ADULTE TRAITÉ PAR CTA AUX CHU DE BORDEAUX ENTRE JANVIER 2013 ET AOUT 2017.	113
FIGURE 23 : PYRAMIDE DES AGES, REPRESENTANT LA REPARTITION SELON LE SEXE ET L'AGE DES PATIENTS ADULTES TRAITES POUR UN ACCES PALUSTRE A <i>P. FALCIPARUM</i> AU CHU DE BORDEAUX ENTRE JANVIER 2013 ET AOUT 2017.	113
FIGURE 24: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU RESULTAT DES FROTTS SANGUINS LORS DU SUIVI DES ADULTES TRAITES PAR CTA POUR UN ACCES PALUSTRE A <i>P. FALCIPARUM</i> AUX CHU DE BORDEAUX ENTRE JANVIER 2013 ET AOUT 2017.....	114

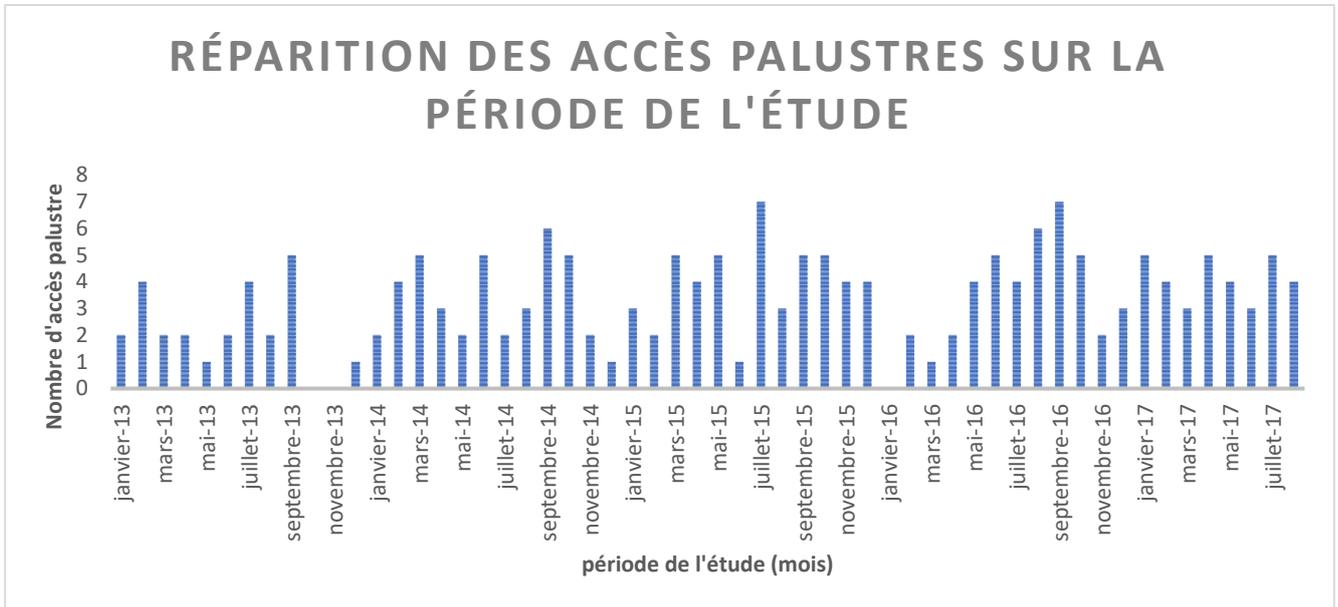


Figure 22 : Répartition mensuelle des accès palustres à *P.falciparum* de l'adulte traité par CTA aux CHU de Bordeaux entre janvier 2013 et aout 2017.

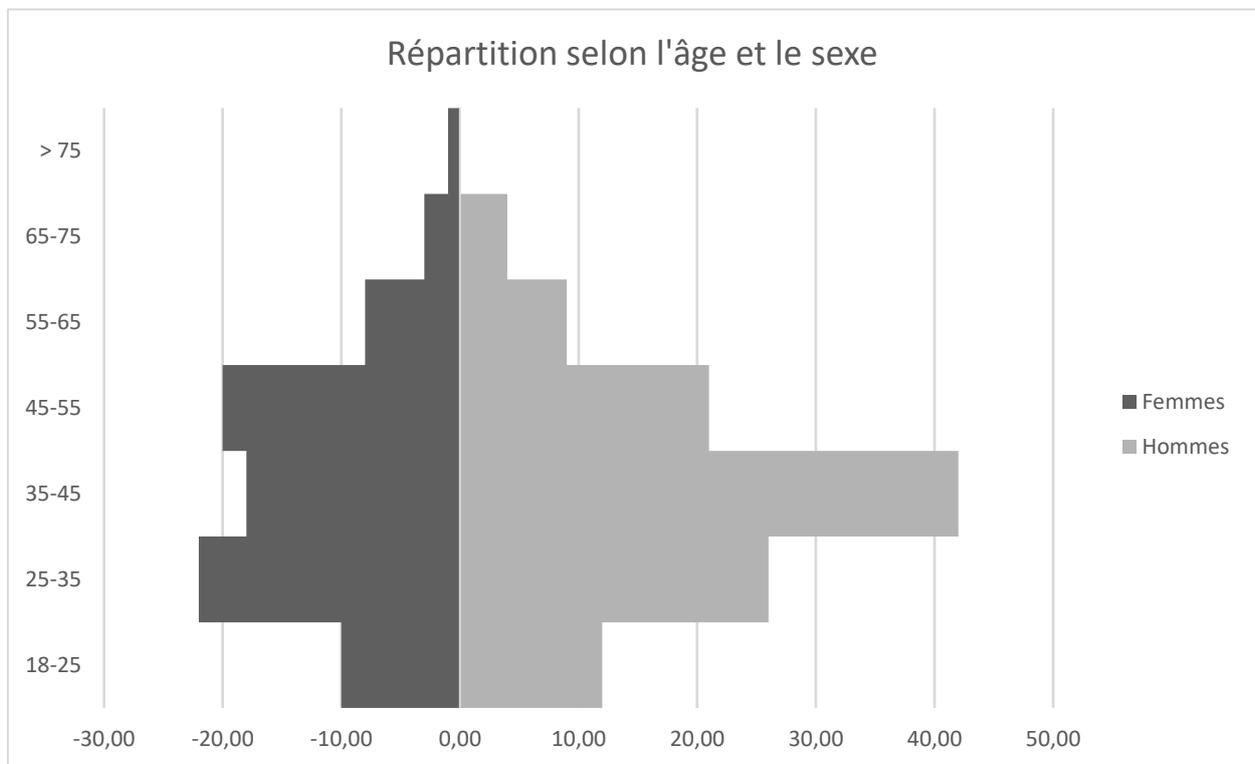


Figure 23 : Pyramide des âges, représentant la répartition selon le sexe et l'âge des patients adultes traité pour un accès palustre à *P.falciparum* au CHU de Bordeaux entre janvier 2013 et aout 2017.

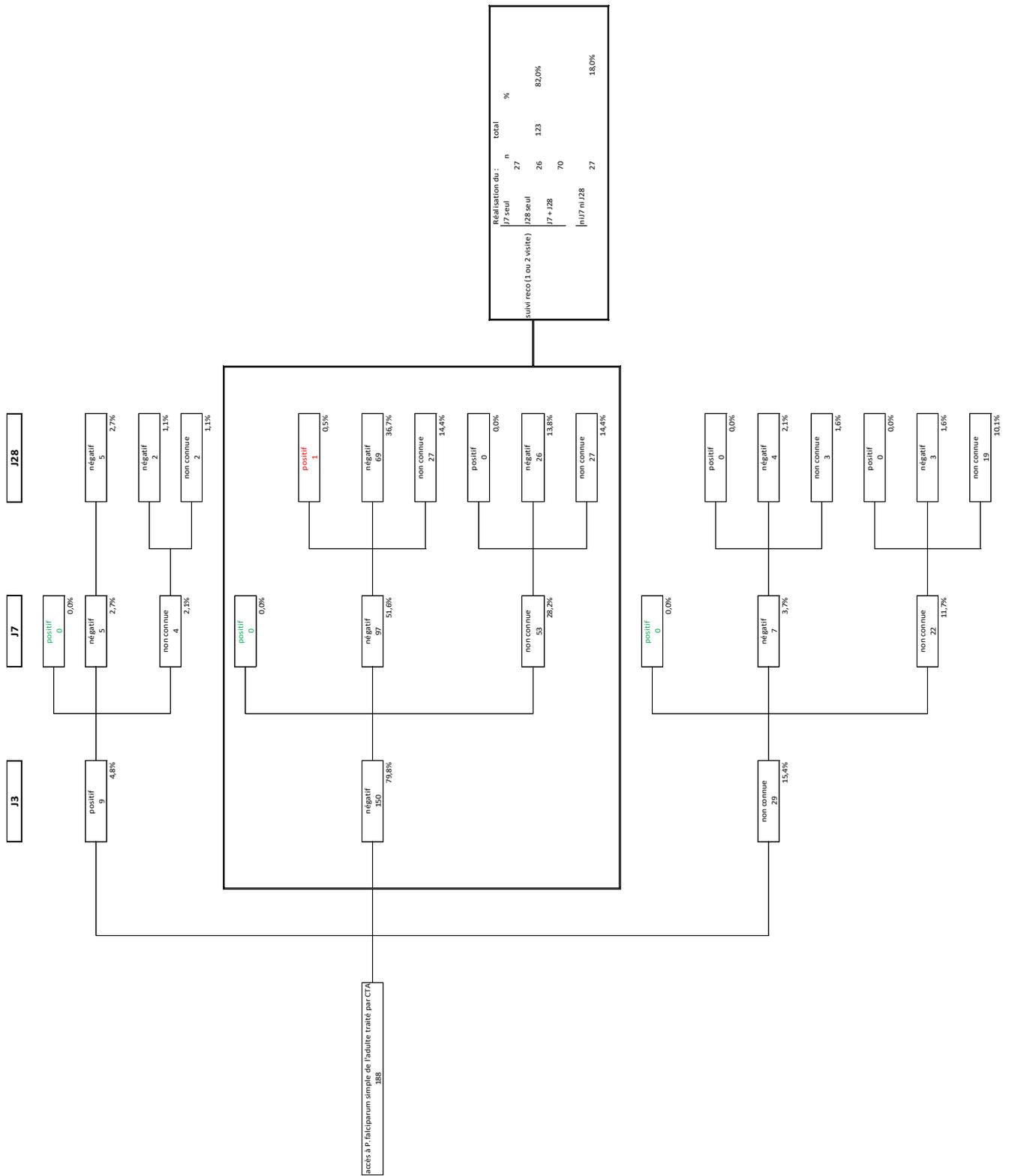


Figure 24: Répartition des patients en fonction du résultat des frottis sanguins lors du suivi des adultes traité par CTA pour un accès palustre à P.falciparum aux CHU de Bordeaux entre janvier 2013 et aout 2017.

Tableau 13: Paramètres nécessaire à la mise au point du modèle représentant le suivi des accès palustre simple de l'adulte traité par CTA

catégorie	Nom	définition	unité	source	valeur centrale
Morbidity	Taux de sévérité	proportion de patient présentant un tableau d'accès palustre grave	pourcentage	CNR 2017	14,4
	taux de létalité dans les formes graves	proportion de décès parmi les patients traité pour un accès palustre grave	pourcentage	cohorte Bordeaux CNR 2017 cohorte Bordeaux	20,39 1,6 3,83
DALYs pour un accès palustre non sévère		morbimortalité engendrée par la survenue d'un accès palustre non sévère, ce paramètre combine les années de vie perdues du fait d'une mortalité prématurée et celles qui le sont du fait des années vécues sans être en pleine santé	années de vie perdu pour 100 000 cas	OMS	0,18408
		morbimortalité engendrée par la survenue d'un accès palustre sévère, ce paramètre combine les années de vie perdues du fait d'une mortalité prématurée et celles qui le sont du fait des années vécues sans être en pleine santé	années	OMS	0,4723375
DALYs pour un accès palustre sévère			années	CNR cohorte Bordeaux	40 40
	âge moyen au moment de l'accès palustre		années	OMS	82,05
Efficacité du traitement	taux d'échec thérapeutique précoce	proportion de patient présentant un tableau clinique persistant à J3	pourcentage	CNR 2017 (tous traitements)	0,2
				CNR 2017 (CTA)	0
Taux d'échec parasitologique tardif		proportion de patient présentant une parasitémie de nouveau positive entre J7 et J28 sans symptômes associés	pourcentage	cohorte Bordeaux	0
				CNR 2017 (tous traitements)	0,4
Taux d'échec clinique et parasitologique tardif			pourcentage	CNR 2017 (CTA)	0
				cohorte Bordeaux	0
Proportion de patient présentant un récurrence des symptômes et une parasitémie positive à J7			pourcentage	CNR 2017 (tous traitements)	0,3
				CNR 2017 (CTA)	0,68
Suivi	Proportion de patient ayant réalisé un contrôle à J7 uniquement	proportion de patient ayant réalisé un contrôle à J7 uniquement	pourcentage	cohorte Bordeaux	1
				CNR 2017	8,4
Proportion de patient ayant réalisé un contrôle à J28 uniquement		proportion de patient ayant réalisé un contrôle à J28 uniquement	pourcentage	cohorte Bordeaux	18
				CNR 2017	0,2
Proportion de patient ayant réalisé une parasitémie de contrôle à J7 et J28		proportion de patient ayant réalisé une parasitémie de contrôle à J7 et J28	pourcentage	cohorte Bordeaux	17,3
				CNR 2017	17,9
Proportion de patients n'ayant fait aucun contrôle parasitologique (ni à J7 ni à J28)		proportion de patient n'ayant fait aucun suivi parasitologique	pourcentage	cohorte Bordeaux	46,7
				CNR 2017	73,5
			pourcentage	cohorte Bordeaux	18

Liste des différents examens et prestations nécessaires au suivi des accès palustres simples et à la prise en charge d'éventuelles rechutes, en accord avec les recommandations actuelles (tableau n°14, 15 et 16)

Tableau 14 : Coût des examens paracliniques nécessaire à la prise en charge d'un accès palustre

<i>Examens biologiques</i>	<i>Cotation</i>	<i>Prix de l'acte (euros)</i>
<i>Frottis sanguin/goutte épaisse</i>	100B	27
<i>NFS, plaquettes</i>	27B	7,29
<i>Ionogramme sanguin (Na, K, Cl)</i>	12 B	3,24
<i>Iono complet (+ CO2, prot)</i>	23B (en urgence : 50 B)	6,21 (en urgence : 13,5)
<i>Créatinine, urée</i>	7B	1,89
<i>ASAT, ALAT</i>	10B	2,7
<i>PAL</i>	6B	1,62
<i>GGT</i>	6B	1,62
<i>Bilan hépatique (trans, PAL, GGT)</i>	70B	18,9
<i>Bilirubine</i>	8B	2,16
<i>LDH</i>	7B	1,89
<i>Lactate</i>	7B	1,89
<i>Glycémie</i>	5B	1,35
<i>HCO3</i>	6B	1,62
<i>GDS</i>	75B	20,25
<i>CRP</i>	9B	2,43
<i>Albumine</i>	6B	1,62
<i>Haptoglobine</i>	20 B	5,4
<i>PCT</i>	80B	21,6
<i>betaHCG</i>	65B	17,55
<i>Coag (TP,TCA, plaquette)</i>	48B	12,96
<i>Réticulocyte</i>	20B	5,4
<i>Autres examens paracliniques</i>		

Source : Table Nationale de Biologie, Assurance maladie

NFS : numération formule sanguine, prot : protide, iono : ionogramme, ASAT : aspartate aminotransférase, ALAT : alanine aminotransférase, PAL : phosphatase alcaline, GGT : gamma glutamyl transpeptidase, trans : transaminase, LDH : lactate déshydrogénase, GDS : gaz du sang, CRP : C reactive proteine, PCT : procalcitonine, betaHCG : Hormone chorionique gonadotrope humaine, Coag : coagulation, ECG : électrocardiogramme

Tableau 15 : Coût des examens paracliniques non biologiques nécessaires à la prise en charge des accès palustres

<i>Examens paracliniques</i>	<i>Prix de l'acte (euros)</i>
<i>ECG</i>	14,26
<i>Radiographie pulmonaire</i>	21,28

Source : Classification commune des actes médicaux (CCAM)

Tableau 16 : Coût des consultations et forfait journalier d'hospitalisation selon le service (coût pour le CHU de Bordeaux)

<i>Consultation</i>	<i>Coût (euros)</i>
<i>Médecine générale</i>	25
<i>Maladie infectieuse</i>	25
<i>Forfait accueil et traitement des urgences (ATU)</i>	25,32
<hr/>	
<i>Hospitalisation</i>	(Forfait journalier)
<i>Service de médecine</i>	1196,0
<i>Service de réanimation</i>	2 561,0

Source : Guide de tarification du CHU de Bordeaux 2018

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

Tableau 17 : Coût des principaux traitements antipaludiques

Médicament	Prix unitaire (1 boîte)	Schéma posologique	Coût du traitement complet
Eurartesim	37,40 (12cp)	4cpx 1/jr pendant 3 jrs	37,4
Riamet	37,40 (24cp)	6x4cp	37,4
Malarone	26,49 (12cp)	4cpx 1/jr pendant 3 jrs	26,49
Atovaquone-proguanil (générique)	22,15	4cpx 1/jr pendant 3 jrs	22,15
Quinine PO	35,47 (9cp)	1cp/8h pendant 7 jrs soit 21 cp (2,3 boîtes)	106,41 (3 boîtes)
Malacef	90 (1 flacons)	Complet : 7 jours soit 9 doses (flacon) Partiel (48h)	810 360

Source : Base de données publiques des médicaments (ANSM) <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>

PO : per os, ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Tableau 18 : Listes des actes nécessaires au suivi des accès palustres simples à P.falciparum en 2018,

	Liste des actes	coût par acte	coût total
Suivi avec une seule parasitémie de contrôle	Consultation médical	25€	77,11 €
	<u>Bilan sanguin de suivi :</u>		
	Frottis sanguin / goutte épaisse	27,00 €	
	bilan standard (NFS, plaquettes, Transaminase, Bilirubine, ionogramme sanguin, urée, créatinine, CRP), réticulocyte	25,11 €	
Suivi avec 2 parasitémie de contrôle	Consultation médical	25€	129,22 €
	<u>Bilan sanguin de suivi J7 :</u>		
	Frottis sanguin / goutte épaisse	27,00 €	
	bilan standard (NFS, plaquettes, Transaminase, Bilirubine, ionogramme sanguin, urée, créatinine, CRP), réticulocyte	25,11 €	
	<u>Bilan sanguin de suivi J28:</u>		
	Frottis sanguin / goutte épaisse	27,00 €	
	bilan standard (NFS, plaquettes, Transaminase, Bilirubine, ionogramme sanguin, urée, créatinine, CRP), réticulocyte	25,11 €	

NFS : numération formule sanguin, CRP : C reactive proteine

Tableau 19 : Liste des actes nécessaires à la prise en charge des rechutes parasitologiques des accès palustres simple à P ,falciparum en 2018,

	Liste des actes	Coût par acte	coût total	
Rechute parasitologique	Consultation médicale	25,00 €	335,8 €	
	<u>Bilan sanguin initiale :</u>			
	Frottis sanguin / goutte épaisse	27,00 €		
	bilan standard : NFS, plaquettes, Transaminase, bilirubine, ionogramme sanguin, urée, créatinine, CRP, TP,TCA	26,73 €		
	<u>Critères biologiques de gravité associés :</u>			
	glycémie	1,35 €		
	Lactate	1,89 €		
	HCO3	1,62 €		
	Bilirubine	2,16 €		
	ECG	14,26 €		
	Traitement de la rechute : malarone	26,49 €		
	<u>Bilan J3</u>			
	Consultation médicale	25,00 €		
	Frottis sanguin / goutte épaisse	27,00 €		
	bilan standard (NFS, plaquettes, Transaminase, Bilirubine, ionogramme sanguin, urée, créatinine, CRP), réticulocyte	25,11 €		
	glycémie	1,35 €		
	HCO3	1,62 €		
	<u>Reprise du suivi d'un accès palustre (contrôle à J7 + J28) (cf tableau 18)</u>	129,22 €		

NFS : numération formule sanguin, CRP : C reactive proteine, TP : temps de thrombine, TCA : temps de céphaline activé

Tableau 20 : Liste des actes nécessaires pour la prise en charge de rechute clinique non sévère et de rechute clinique grave d'accès palustres à Plasmodium falciparum en 2018,

	Liste des actes	Coût par acte	coût total
Rechute clinique non sévère	Consultation médicale	25,00 €	4 997,08 €
	<u>Bilan sanguin initiale :</u>		
	Frottis sanguin / goutte épaisse	27,00 €	
	bilan standard (NFS, plaquettes, ionogramme sanguin, urée, créatinine, CRP, Transaminase, TP , TCA)	26,73 €	
	<u>Critères biologiques de gravité associés :</u>		
	glycémie	1,35 €	
	lactate	1,89 €	
	HCO3	1,62 €	
	bilirubine	2,16 €	
	Hospitalisation (4 jours)	4 784,00 €	
<u>Reprise du suivi d'un accès palustre (contrôle à J7 + J28) (cf tableau 18)</u>		129,22 €	
Rechute clinique grave :	Consultation médicale	25,00 €	8 924,97 €
	<u>Bilan sanguin initiale :</u>		
	Frottis sanguin / goutte épaisse	27,00 €	
	bilan standard (NFS, plaquettes, ionogramme sanguin, urée, créatinine, CRP, Transaminase, TP , TCA)	26,73 €	
	<u>Critères biologiques de gravité associés :</u>		
	glycémie	1,35 €	
	lactate	1,89 €	
	HCO3	1,62 €	
	bilirubine	2,16 €	
	Hospitalisation en réanimation (2 jr)	5 122,00 €	
	Hospitalisation en médecine (3j)	3 588,00 €	
	<u>Traitement :</u>		
	en réanimation : Artesunate		
	relais par malarone		
<u>Reprise du suivi d'un accès palustre (contrôle à J7 + J28) (cf tableau 18)</u>		129,22 €	

NFS : numération formule sanguin, CRP : C reactive proteine, TP : temps de thrombine, TCA : temps de céphaline activé

SERMENT MÉDICAL D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Introduction - Le paludisme d'importation reste en France un problème de santé publique du fait d'une incidence en réaugmentation et de la mortalité évitable dont il est encore à l'origine. La prise en charge de l'accès palustre simple repose depuis les dernières recommandations de 2017 sur l'utilisation en première intention d'une combinaison thérapeutique à base de dérivé de l'artémisinine (CTA), classe thérapeutique à la fois très efficace et bien tolérée. Malgré un faible taux d'échec, un suivi parasitologique post-thérapeutique systématique demeure recommandé.

Matériel et méthodes - Notre avons dans un premier temps constitué et décrit une cohorte rétrospective des patients traités au CHU de Bordeaux entre janvier 2013 et août 2017 pour un accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* par une association de la classe des CTA. La deuxième partie de ce travail consistât en une modélisation coût-efficacité comparative de plusieurs stratégies de suivi post-thérapeutique, sur la base d'éléments recueillis dans notre cohorte et de données disponibles dans la littérature.

Résultats - Un total de 188 accès palustres non compliqués à *Plasmodium falciparum* traités par CTA fut enregistré parmi les 322 accès palustres pris en charge dans notre centre sur la période d'étude. Un taux d'échec tardif très faible (1%) fut constaté. Pour 42% et 41,5% des patients aucun résultat n'était disponible pour les contrôles parasitologiques préconisés à J7 à J28 respectivement. Seul 82% des patients réalisèrent au moins un des deux contrôles parasitologiques préconisés.

Trois stratégies de suivi post-thérapeutique furent comparées du point de vue coût-efficacité chez des patients dont la parasitémie était indétectable à J3 d'un traitement par CTA : A) la réalisation d'un suivi parasitologique systématique à J7 et J28 tels que recommandés, B) la même stratégie pondérée par l'observance constatée en conditions réelles dans notre cohorte, C) une stratégie alternative ne reposant que sur un repérage clinique des rechutes tardives, sans aucun suivi parasitologique systématique. Dans des conditions réalistes proches de celles de notre cohorte, le modèle proposé suggère que les stratégies B et C ne sont pas coût-efficaces avec un ICER de 1 334 936 €/DALY évité comparativement à la stratégie A. La stratégie de contrôle parasitologique systématique à J7 et J28 telle qu'actuellement recommandée ne semble donc pas se justifier dans le contexte du recours aux CTA, traitements hautement efficaces. Ce constat est resté valable au terme de l'analyse de sensibilité que nous avons conduite, sous réserve que le taux de rechute globale reste inférieur à 20 % ou que la proportion d'échec parasitologiques (asymptomatiques) parmi tous les échecs tardifs reste en deçà de 12 %.

Conclusion - Ce travail permis une description des accès palustres simple à *Plasmodium falciparum* traités par CTA entre 2013 et 2017 dans notre centre et a mis en exergue l'adhérence perfectible aux recommandations de suivi parasitologique systématique à J7 et J28 dans un contexte où le taux d'échec tardif est faible. La modélisation coût-efficacité des différentes stratégies de suivi post-thérapeutique apporte un nouvel éclairage et conforte notre hypothèse en montrant que le maintien d'un suivi parasitologique systématique à J7 et J28 n'est pas coût-efficace. Des travaux complémentaires restent nécessaires pour améliorer la précision et la validité du modèle proposé.

Mots-clefs : Paludisme d'importation, *Plasmodium falciparum*, CTA, coût-efficacité, suivi parasitologique

Summary

Introduction – Imported malaria remains a public health issue in France due to a re-increasing incidence and persistent preventable fatalities. Uncomplicated malaria treatment relies on oral artemisinin-based combination therapy (ACT) as recommended by the national guidelines updated in 2017. ACT are both very efficient and well tolerated. Despite a very low failure rate when used to treat uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria, systematic post-therapeutic parasitological follow-up is still recommended.

Materials and Methods – First of all, we set-up and described a retrospective cohort constituted of all the patients admitted in Bordeaux Teaching Hospital for *Plasmodium falciparum* uncomplicated malaria between January 2013 and August 2017 and treated with oral ACT. Then, we have built a cost-effectiveness model to compare different post-therapeutic follow-up strategies, using input variables from our cohort and, when available, from scientific literature.

Results – Overall, 188 uncomplicated *Plasmodium falciparum* episodes treated with ACT were found among the 322 malaria cases managed in our center over the study period. Treatment failure rate was very low (1%). No post-therapeutic parasitological control result was found for 42% and 41,5% of the patients namely at day 7 and day 28 post-treatment. Only 82% of the patients performed at least one of the two recommended post-therapeutic parasitological controls.

Three post-therapeutic follow-up strategies were compared regarding cost-effectiveness in patients with undetectable parasitemia at day 3 post-treatment with ACT: A) systematic parasitological follow-up at day 7 and day 28 as recommended, B) application of the same strategy in real life conditions taking into account adherence rates found in our cohort, C) an alternative strategy with no systematic post-therapeutic parasitological follow-up. We found that the recommended strategy with systematic parasitological follow-up at day 7 and day 28 is not only the most expensive but is also not cost-effective with an Incremental Cost-Effectiveness Ratio of 1 334 936 €/DALY averted. Sensitivity analysis did not change this result as long as treatment failure rate was not exceeding 20 % or the proportion of parasitological failure (among all failures) was not exceeding 12 %.

Conclusion – This work allowed us to describe uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria episodes treated with oral ACT in our center between January 2013 and August 2017. We highlighted poor adherence to recommended post-therapeutic parasitological follow-up at day 7 and day 28. Moreover, the proposed model suggested that systematic parasitological follow-up at day 7 and day 28 post-treatment with ACT was not cost-effective. Further studies are necessary to reinforce both the precision and the validity of this model.

Keywords: Imported malaria, *Plasmodium falciparum*, ACT, cost-effectiveness, parasitological follow-up