



HAL
open science

Délai diagnostique du paludisme d'importation de l'enfant : étude rétrospective dans trois centres hospitaliers universitaires français

Béatrice de Pracontal

► **To cite this version:**

Béatrice de Pracontal. Délai diagnostique du paludisme d'importation de l'enfant : étude rétrospective dans trois centres hospitaliers universitaires français. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02569977

HAL Id: dumas-02569977

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02569977>

Submitted on 10 May 2021

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 D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée par

Béatrice DE PRACONTAL

Née le 27/12/1990 à Paris

**Délai diagnostique
du paludisme
d'importation
de l'enfant :
étude rétrospective
dans trois centres
hospitaliers
universitaires français**

**Thèse soutenue à Rennes
le 7 décembre 2018**

devant le jury composé de :

Sorya BELAZ

Docteur – CHU de Rennes / *examinatrice*

Christèle GRAS LE GUEN

Professeur – CHU de Nantes / *examinatrice*

Elise LAUNAY

Docteur – CHU de Nantes / *directrice de thèse*

Romain LONGUET

Docteur – CHU de Rennes / *examineur*

Patrick PLADYS

Professeur – CHU de Rennes / *Président*

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

| Nom Prénom | Sous-section CNU |
|--|---|
| ANNE-GALIBERT Marie-Dominique | Biochimie et biologie moléculaire |
| BARDOU-JACQUET Edouard | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| BELAUD-ROTUREAU Marc-Antoine | Histologie ; embryologie et cytogénétique |
| BELLISSANT Eric | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| BELOEIL Hélène | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| BENDAVID Claude | Biochimie et biologie moléculaire |
| BENSALAH Karim | Urologie |
| BEUCHEE Alain | Pédiatrie |
| BONAN Isabelle | Médecine physique et de réadaptation |
| BONNET Fabrice | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale |
| BOUDJEMA Karim | Chirurgie générale |
| BOUGET Jacques Professeur des Universités en surnombre | Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie |
| BOUGUEN Guillaume | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| BOURGUET Patrick Professeur des Universités Emérite | Biophysique et médecine nucléaire |
| BRASSIER Gilles | Neurochirurgie |
| BRETAGNE Jean-François Professeur des Universités Emérite | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| BRISSOT Pierre Professeur des Universités Emérite | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| CARRE François | Physiologie |
| CATROS Véronique | Biologie cellulaire |
| CATTOIR Vincent | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| CHALES Gérard Professeur des Universités Emérite | Rhumatologie |
| CORBINEAU Hervé | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| CUGGIA Marc | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| DARNAULT Pierre | Anatomie |
| DAUBERT Jean-Claude Professeur des Universités Emérite | Cardiologie |
| DAVID Véronique | Biochimie et biologie moléculaire |
| DAYAN Jacques (Professeur associé) | Pédopsychiatrie ; addictologie |
| DE CREVOISIER Renaud | Cancérologie ; radiothérapie |
| DECAUX Olivier | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie |
| DESRUES Benoît | Pneumologie ; addictologie |
| DEUGNIER Yves Professeur des Universités en surnombre et Consultanat | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| DONAL Erwan | Cardiologie |
| DRAPIER Dominique | Psychiatrie d'adultes ; addictologie |
| DUPUY Alain | Dermato-vénéréologie |

| | |
|--|--|
| ECOFFEY Claude | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| EDAN Gilles | Neurologie |
| FERRE Jean Christophe | Radiologie et imagerie Médecine |
| FEST Thierry | Hématologie ; transfusion |
| FLECHER Erwan | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| FREMOND Benjamin | Chirurgie infantile |
| GANDEMER Virginie | Pédiatrie |
| GANDON Yves | Radiologie et imagerie Médecine |
| GANGNEUX Jean-Pierre | Parasitologie et mycologie |
| GARIN Etienne | Biophysique et médecine nucléaire |
| GAUVRIT Jean-Yves | Radiologie et imagerie Médecine |
| GODEY Benoit | Oto-rhino-laryngologie |
| GUGGENBUHL Pascal | Rhumatologie |
| GUIGUEN Claude Professeur des Universités Emérite | Parasitologie et mycologie |
| GUILLÉ François | Urologie |
| GUYADER Dominique | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| HAEGELEN Claire | Anatomie |
| HOUOT Roch | Hématologie ; transfusion |
| HUSSON Jean-Louis Professeur des Universités Emérite | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| HUTEN Denis Professeur des Universités Emérite | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| JEGO Patrick | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; addictologie |
| JEGOUX Franck | Oto-rhino-laryngologie |
| JOUNEAU Stéphane | Pneumologie ; addictologie |
| KAYAL Samer | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| KERBRAT Pierre, RETRAITE | Cancérologie ; radiothérapie |
| LAMY DE LA CHAPELLE Thierry | Hématologie ; transfusion |
| LAVIOLLE Bruno | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| LAVOUE Vincent | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| LE BRETON Hervé | Cardiologie |
| LE GUEUT Mariannick Professeur des Universités en surnombre et consultant | Médecine légale et droit de la santé |
| LE TULZO Yves | Réanimation ; médecine d'urgence |
| LECLERCQ Christophe | Cardiologie |
| LEDERLIN Mathieu | Radiologie et imagerie Médecine |
| LEGUERRIER Alain Professeur des Universités Emérite | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| LEJEUNE Florence | Biophysique et médecine nucléaire |
| LEVEQUE Jean | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| LIEVRE Astrid | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| MABO Philippe | Cardiologie |
| MAHE Guillaume | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire |
| MALLEDANT Yannick Professeur des | Anesthésiologie-réanimation ; médecine |

| | |
|--|---|
| Universités Emérite | d'urgence |
| MENER Eric (Professeur associé) | Médecine générale |
| MEUNIER Bernard | Chirurgie digestive |
| MICHELET Christian Professeur des Universités en surnombre | Maladies infectieuses ; maladies tropicales |
| MOIRAND Romain | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| MORANDI Xavier | Anatomie |
| MOREL Vincent (Professeur associé) | Epistémologie clinique |
| MOSSER Jean | Biochimie et biologie moléculaire |
| MOURIAUX Frédéric | Ophtalmologie |
| MYHIE Didier (Professeur associé) | Médecine générale |
| ODENT Sylvie | Génétique |
| OGER Emmanuel | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| PARIS Christophe | Médecine et santé au travail |
| PERDRIGER Aleth | Rhumatologie |
| PLADYS Patrick | Pédiatrie |
| RAVEL Célia | Histologie ; embryologie et cytogénétique |
| REVEST Matthieu | Maladies infectieuses ; maladies tropicales |
| RICHARD de LATOUR Bertrand (Professeur associé) | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| RIFFAUD Laurent | Neurochirurgie |
| RIOUX-LECLERCQ Nathalie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| ROBERT-GANGNEUX Florence | Parasitologie et mycologie |
| ROPARS Mickaël | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| SAINT-JALMES Hervé | Biophysique et médecine nucléaire |
| SAULEAU Paul | Physiologie |
| SEGUIN Philippe | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| SEMANA Gilbert | Immunologie |
| SIPROUDHIS Laurent | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| SOMME Dominique | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie |
| SOULAT Louis (Professeur associé) | Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie |
| SULPICE Laurent | Chirurgie générale |
| TADIÉ Jean Marc | Réanimation ; médecine d'urgence |
| TARTE Karin | Immunologie |
| TATTEVIN Pierre | Maladies infectieuses ; maladies tropicales |
| TATTEVIN-FABLET Françoise (Professeur associé) | Médecine générale |
| THIBAUT Ronan | Nutrition |
| THIBAUT Vincent | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| THOMAZEAU Hervé | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| TORDJMAN Sylvie | Pédopsychiatrie ; addictologie |
| VERHOYE Jean-Philippe | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| VERIN Marc | Neurologie |
| VIEL Jean-François | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| VIGNEAU Cécile | Néphrologie |

VIOLAS Philippe
WATIER Eric

WODEY Eric

Chirurgie infantile
Chirurgie plastique, reconstructrice et
esthétique ; brûlologie
Anesthésiologie-réanimation ; médecine
d'urgence

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Nom Prénom

ALLORY Emmanuel (Maître de conférences
associé des universités de Médecine Générale)

AME-THOMAS Patricia

AMIOT Laurence (Baruch)

ANSEMI Amédéo

BEGUE Jean-Marc

BERTHEUIL Nicolas

BOUSSEMART Lise

CABILLIC Florian

CAUBET Alain

CHHOR-QUENIART Sidonie (Maître de
conférences associé des universités de
Médecine Générale)

DAMERON Olivier

DE TAYRAC Marie

DEGEILH Brigitte

DROITCOURT Catherine

DUBOURG Christèle

DUGAY Frédéric

EDELIN Julien

FIQUET Laure (Maître de conférences associé
des universités de Médecine Générale)

GARLANTEZEC Ronan

GOUIN Isabelle épouse THIBAUT

GUILLET Benoit

JAILLARD Sylvie

KALADJI Adrien

LAVENU Audrey

LE GALL François

LEMAITRE Florian

MARTINS Pedro Raphaël

MATHIEU-SANQUER Romain

MENARD Cédric

MOREAU Caroline

MOUSSOUNI Fouzia

NAUDET Florian

Sous-section CNU

Médecine générale

Immunologie

Hématologie ; transfusion

Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Physiologie

Chirurgie plastique, reconstructrice et
esthétique ; brûlologie

Dermato-vénéréologie

Biologie cellulaire

Médecine et santé au travail

Médecine générale

Informatique

Biochimie et biologie moléculaire

Parasitologie et mycologie

Dermato-vénéréologie

Biochimie et biologie moléculaire

Histologie ; embryologie et cytogénétique

Cancérologie ; radiothérapie

Médecine générale

Epidémiologie, économie de la santé et
prévention

Hématologie ; transfusion

Hématologie ; transfusion

Histologie ; embryologie et cytogénétique

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire

Sciences physico-chimiques et technologies
pharmaceutiques

Anatomie et cytologie pathologiques

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
clinique ; addictologie

Cardiologie

Urologie

Immunologie

Biochimie et biologie moléculaire

Informatique

Thérapeutique ; médecine d'urgence ;

| | |
|--|---|
| PANGAULT Céline | addictologie |
| RENAUT Pierric (maître de conférences associé des universités de Médecine Générale) | Hématologie ; transfusion Médecine générale |
| ROBERT Gabriel | Psychiatrie d'adultes ; addictologie |
| SCHNELL Frédéric | Physiologie |
| THEAUDIN Marie épouse SALIOU | Neurologie |
| TURLIN Bruno | Anatomie et cytologie pathologiques |
| VERDIER Marie-Clémence (Lorne) | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| ZIELINSKI Agata | Philosophie |

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Patrick PLADYS, Faculté de Médecine de Rennes

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail et de votre implication dans la formation de vos futurs pédiatres. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Madame le Professeur Christèle GRAS LE GUEN, Faculté de Médecine de Nantes

Vous avez guidé mes premiers pas en infectiologie pédiatrique. Merci de m'avoir accueillie à Nantes et orientée vers ce sujet passionnant. Aujourd'hui vous me faites l'honneur de siéger dans mon jury de thèse et d'apporter votre expérience à l'évaluation de ce travail. Veuillez recevoir ma plus profonde gratitude et mon infini respect.

A Madame le Docteur Sorya BELAZ, Faculté de Médecine de Rennes

Merci pour ton aide précieuse, ton regard expert et tes explications à la néophyte de tout laboratoire que j'étais. Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury, je t'en suis très reconnaissante.

A Monsieur le Docteur Romain LONGUET, Faculté de Médecine de Rennes

Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité, pour les gardes en musique et ta bonne humeur constante (même en plein hiver aux urgences pédiatriques). Merci d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse.

A Madame le Docteur Elise LAUNAY, Faculté de Médecine de Nantes

Merci d'avoir acceptée d'être ma directrice de thèse. Malgré ton emploi du temps surchargé et tes obligations multiples, tu as toujours su trouver du temps pour encadrer avec bienveillance et rigueur mon modeste travail. Merci pour tous tes conseils, corrections, remarques, relectures. Merci pour toutes tes patientes explications. Apprendre auprès de toi a été une expérience formidable, professionnellement et humainement, et j'espère vivement avoir à nouveau la chance de travailler à tes côtés. Tout mon plus grand respect et ma sincère admiration.

A Camille, Docteur LOEILE, qui m'a accompagnée dans ce travail, parfois fastidieux mais très souvent enrichissant, merci pour tes remarques et conseils.

A Nadia, Docteur MAZILLE, pour m'avoir encouragée dès le début de mon internat vers les travaux de recherche et m'avoir tant appris.

Aux formidables équipes de Parasitologie des CHU de Rennes, Nantes et Brest.

A Alison McLean, pour son tutorat et ses relectures de mes laborieuses traductions anglaises.

Aux co-internes, médecins et paramédicaux qui ont rendu certains stages si agréables.

A tous les petits patients, mon cap.

A Nini, Cilou, et tous les copains.

A mes parents, merci pour votre soutien depuis toujours, merci pour m'avoir aidée et encouragée dans tout ce que j'ai pu entreprendre, et tout ce que je n'ai pas encore entrepris.

A mon frère, qui après tant de bêtises et fous-rires partagés, me suit maintenant dans cette voie, et peut-être même dans la plus belle des spécialités !

Enfin, à Martin. Merci pour ton aide, ta constance. Pour me faire rire, me supporter, me suivre sur toutes les îles du monde... pour être ma boussole, mon tout.

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|----|
| LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES | 10 |
| 1 INTRODUCTION..... | 11 |
| 2 METHODES..... | 13 |
| 2.1 Type d'étude et population | 13 |
| 2.2 Critères de jugement | 14 |
| 2.2.1 Critère de jugement principal | 14 |
| 2.2.2 Critères de jugement secondaires | 15 |
| 2.3 Données collectées | 15 |
| 2.4 Méthodes statistiques | 16 |
| 3 RESULTATS..... | 17 |
| 3.1 Caractéristiques de la population | 17 |
| 3.2 Délai diagnostique | 20 |
| 3.3 Analyse de la relation entre délai diagnostique et devenir de l'enfant (conséquences) | 21 |
| 3.4 Analyse des déterminants du délai diagnostique | 23 |
| 4 DISCUSSION | 24 |
| 5 CONCLUSION | 28 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 29 |
| ANNEXES | 31 |

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAUX

Tableau 1. Description de la population, des séjours en zone d'endémie palustre et des signes cliniques et biologiques de l'accès

Tableau 2. Description de la prise en charge de l'accès palustre

Tableau 3. Délai diagnostique et réanimation, variables potentiellement associées à la gravité

Tableau 4. Etude des déterminants des délais diagnostiques

FIGURES

Figure 1. Diagramme de flux de l'étude

Figure 2. Répartition régionale des cas de paludisme déclarés par le réseau des correspondants du CNR du Paludisme, France métropolitaine, année 2016, n = 2452

Figure 3. Répartition régionale des cas de paludisme déclarés par le réseau des correspondants du CNR du Paludisme, France métropolitaine, années 2012 à 2015, n = 8 824 (cas totaux)

Figure 4. Pays endémiques du paludisme en 2000 et 2016 (Base de données OMS)

Figure 5. Evolution du paludisme d'importation, cas déclarés, cas estimés et nombre de voyageurs vers les zones impaludées, France métropolitaine 1996 à 2016

1 INTRODUCTION

Le paludisme est la maladie parasitaire de l'homme la plus meurtrière (1) et parmi les plus fréquentes (2) avec 216 millions de cas dans 91 pays en 2016 (Intervalle de Confiance à 95% (IC 95%) [196-263 millions]) (3,4). Il s'agit d'une infection des cellules érythrocytaires par un parasite protozoaire du genre *Plasmodium*. Les cinq espèces en cause sont *Plasmodium falciparum*, la plus fréquente et la plus à risque de maladie grave, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* (*curtisi* et *walikeri*), *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi* (5). La transmission vectorielle du parasite se fait par des moustiques femelles du genre anophèle. Si certaines espèces plasmodiales peuvent rester en dormance durant plusieurs mois (*P. vivax*, *P. ovale*) voire plusieurs années (*P. malariae*) (2,6), les symptômes apparaissent le plus souvent précocement, dans les deux mois après le retour (7). Ainsi, si le paludisme peut être envisagé dans le bilan d'une fièvre de cause inconnue, il doit être recherché systématiquement et en urgence lorsqu'un voyage en zone d'endémie palustre (ZEP) récent est retrouvé à l'interrogatoire. Le diagnostic biologique du paludisme d'importation doit associer une technique sensible permettant la mise en évidence directe du parasite (goutte épaisse, technique QBC-malaria (Quantitative Buffy Coat) ou technique d'immunochromatographie à réponse rapide) à un frottis mince (évaluation de la parasitémie et identification des espèces) afin de rendre un diagnostic dans les deux heures (8).

Entre tourisme, voyages et émigration, ces dernières années ont vu croître le nombre des échanges internationaux et celui des cas de paludisme d'importation. A différencier du paludisme autochtone, encore anecdotique en France métropolitaine (2 cas en 2016 (9)), le paludisme d'importation est défini comme une infection contractée en ZEP mais diagnostiquée au retour de voyage. Si le nombre de nouveaux cas est en baisse ces dernières années (216 millions de cas dans le monde en 2016 contre 237 en 2010 [218-278 millions]), cette endémie parasitaire mondiale reste la cause de nombreux décès avec 445 000 morts en 2016 dont 91% en Afrique (chiffre similaire à celui de 2015, 446 000 décès) (3,4). En 2016, 2 450 cas ont été déclarés au Centre National de Référence du Paludisme (CNRP) par les correspondants du réseau métropolitain. Le nombre de cas de paludisme d'importation a été estimé à environ 4 690 cas pour l'ensemble de la France métropolitaine, sans augmentation significative des cas par rapport à 2015. Comme pour les dernières années, les pays de contamination sont toujours majoritairement situés en Afrique subsaharienne (97,5%), les cas surviennent principalement chez des sujets d'origine africaine (82,2%), résidant en France ou arrivant d'Afrique, et ils sont dus en majorité à l'espèce *P. falciparum* (86,5%), stable par

rapport à l'année 2015. Le nombre et la proportion des formes graves (302, 13,1%) sont également similaires à ceux de l'année 2015 (315, 13,9%). Un total de cinq décès est déclaré, soit une létalité de 0,21% sur l'ensemble des cas (0,48% en 2015) et de 1,6% sur les formes graves, ces chiffres sont en diminution par rapport à ceux de 2015. Parmi les 302 accès graves, le sex-ratio H/F est de 1,99 ; 267 patients (88,4%) sont des adultes et 35 (13%) sont des enfants de moins de 15 ans (9). Le nombre et la proportion de cas de paludisme grave en France métropolitaine sont passés respectivement de 84 (2,13%) en 2000 à 292 (12,6%) en 2016. La tendance est ainsi à l'augmentation des cas graves entre 2000 et 2016 avec un plateau entre 12 et 14% ces 3 dernières années (9).

Les symptômes présentés chez l'enfant sont le plus souvent aspécifiques, tels que de la fièvre, au premier plan, des troubles digestifs, des céphalées, une asthénie et des myalgies. La fréquence de ces symptômes en pédiatrie peut faire errer le diagnostic si la recherche d'un voyage en ZEP n'est pas systématique dans le recueil de l'anamnèse. Un ictère, des signes hémorragiques, une défaillance cardio-respiratoire et des convulsions peuvent également être retrouvés (7,10). Les infections non traitées peuvent rapidement évoluer vers un coma, une défaillance multiviscérale et la mort (2). Cette maladie aux présentations cliniques variables, source de pièges diagnostiques, peut être cause de tableaux cliniques très sévères, notamment chez les enfants en bas âge. Parmi les déterminants des formes graves, outre l'espèce plasmodiale *P. falciparum* et l'âge inférieur à 5 ans, les délais diagnostique et thérapeutique prolongés (notamment supérieur à 24 heures pour *P. falciparum*) ont été rapportés comme pourvoyeurs de formes sévères (11). Selon les données du CNRP de 2015, le délai diagnostique d'accès palustre à *P. falciparum* est stable depuis 2006 (médiane de 3 jours, Ecart Inter-Quartile [EIQ 2 ; 6] mais aucune distinction n'est faite de la population pédiatrique (12).

Les données sur le délai diagnostique du paludisme d'importation sont rares. La dernière étude française pédiatrique date de 2006. Le délai total moyen était de 4,7 jours (médiane 4 jours, EIQ 0 ; 19), avec un délai moyen patient de 3,1 jours (médiane 3 jours, EIQ 0 ; 11) et un délai moyen médecin de 1,5 jours (médiane 0 jour, EIQ 0 ; 19) (13). L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le délai diagnostique du paludisme d'importation en France chez les enfants de moins de 18 ans, dans 3 Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) du Grand Ouest, du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2017. Nous avons ensuite analysé les déterminants multiples (géographiques, socio-économiques, biologiques, médicaux) de ce délai afin de cibler les axes de prévention et d'information pouvant permettre de le réduire.

2 METHODES

2.1 Type d'étude et population

L'étude réalisée était observationnelle descriptive, épidémiologique, multicentrique et rétrospective sur le paludisme d'importation chez les enfants et adolescents de 3 CHU de la région Grand Ouest : Nantes, Rennes et Brest. Le recueil de données a été fait de manière rétrospective sur quatre années consécutives, du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2017.

La population étudiée était constituée de tous les cas de paludisme d'importation confirmés chez les enfants de moins de 18 ans. Les patients inclus étaient ceux pour qui un diagnostic parasitologique de paludisme à *Plasmodium falciparum* avait été porté. L'âge au moment du diagnostic devait être inférieur à 18 ans. Les patients exclus étaient les adolescents âgés de plus de 18 ans et les patients dont le diagnostic de paludisme ne correspondait pas à un paludisme d'importation (par exemple un enfant vivant et contractant le paludisme en zone d'endémie, et étant en France métropolitaine de façon transitoire, pour soins ou autre). Les cas de paludisme autochtone, c'est-à-dire contracté en France métropolitaine, et les accès palustres à d'autres espèces plasmodiales que le *Plasmodium falciparum* étaient également exclus. Nous avons également exclu de cette étude les enfants ayant eu un diagnostic "fortuit" de paludisme, c'est-à-dire sans signe clinique. La population source était constituée d'enfants ou adolescents ayant consulté aux urgences ou en consultation externe des CHU participants et pour lesquels un diagnostic de paludisme d'importation a été retenu. Les dossiers des enfants soignés pour paludisme étaient retrouvés grâce aux cas déclarés par le CNRP et par le codage du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) avec des motifs d'hospitalisation correspondant aux codes CIM 10 suivant : B50, B51, B52, B53, B54 et leurs dérivés, ainsi qu'aux recueils des laboratoires de parasitologie. Les données étaient ensuite anonymisées.

La recherche d'une notion de voyage en ZEP fait partie du protocole de prise en charge habituel d'un enfant fébrile se présentant aux urgences. L'organisation des soins dans les départements concernés est telle que tout accès palustre diagnostiqué chez un enfant doit être adressé au centre hospitalier avec un service de pédiatrie le plus proche. Dans les départements du Finistère (CHU Brest), d'Ille-et-Vilaine (CHU Rennes) et de Loire Atlantique (CHU Nantes), il existe respectivement 2, 3 et 2 centres hospitaliers généraux avec une unité d'hospitalisation de pédiatrie.

2.2 Critères de jugement

2.2.1 Critère de jugement principal

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer, chez les patients présentant un paludisme d'importation aux CHU de Nantes, Rennes et Brest, le délai diagnostique entre les premiers symptômes présentés par le patient et la réalisation du diagnostic biologique positif par le frottis sanguin et la goutte épaisse (FSGE) en décrivant la part liée au retard de consultation et la part liée au système de soins. Le critère d'évaluation principal était l'intervalle de temps (en jours) entre les premiers symptômes rapportés par le patient ou sa famille et le diagnostic biologique parasitologique (« délai diagnostique total »). Les premiers symptômes considérés comme compatibles avec le début d'un accès palustre étaient la fièvre, les troubles digestifs (vomissement, diarrhée), les troubles du comportement, les céphalées intenses, les convulsions ou une altération de l'état général marquée (refus d'alimentation, asthénie intense imposant la cessation des activités). Le diagnostic parasitologique a été réalisé selon les recommandations (8) par l'examen microscopique d'un frottis sanguin et d'une goutte épaisse, mettant en évidence la présence de trophozoïtes de *Plasmodium* dans le sang périphérique. Le frottis sanguin a également permis de déterminer l'espèce plasmodiale en cause et la parasitémie, qui sont deux facteurs pronostiques de la maladie dont la connaissance est nécessaire à la mise en place du traitement adéquat. Un test de diagnostic rapide était également souvent effectué. Le moment du diagnostic était celui du résultat parasitologique positif le plus précoce lorsque les 3 techniques étaient réalisées.

Le délai diagnostique médian total était scindé en deux parties : l'intervalle de temps entre les premiers symptômes et la première consultation médicale (« délai patient ») et l'intervalle de temps entre la première consultation médicale et la confirmation diagnostique par l'examen biologique parasitologique (« délai médecin »). Du fait du caractère rétrospectif de l'étude, il n'était pas toujours possible d'obtenir de précision à l'heure près ni même à la demi-journée. Ainsi, les dates brutes en jours ont été retenues comme limites permettant de calculer les délais. Si un enfant consultait au petit matin, le jour noté était le même que s'il avait consulté en fin de journée. Un retard au diagnostic médical était défini comme un délai de plus d'une journée entre la première consultation et le diagnostic parasitologique.

2.2.2 Critères de jugement secondaires

Les objectifs secondaires et les critères d'évaluation correspondants étaient :

- de mesurer le délai thérapeutique, évalué par l'intervalle de temps en heures entre le diagnostic microbiologique et le début du traitement (première dose de traitement).
- d'évaluer l'impact du délai diagnostique sur la gravité de la maladie (admission en réanimation, diagnostic de paludisme grave) en comparant les médianes des délais selon le devenir de l'enfant (hospitalisation en réanimation et forme grave). L'accès palustre grave de l'enfant était défini selon les critères OMS 2015 (14,15) par la présence des critères de gravité cliniques suivants : coma (défini par un score de Glasgow <11), troubles de conscience (définis par un score de Glasgow compris entre 10 et 15), convulsions répétées (>1 par 24 heures), prostration, syndrome de détresse respiratoire, ictère, défaillance cardio-circulatoire (définie comme une pression artérielle systolique <60mmHg chez l'enfant de moins de 5 ans, et <80mmHg chez l'enfant de plus de 5 ans), saignement anormal, œdème pulmonaire (radiologique), hémoglobinurie macroscopique ; et des critères de gravité biologiques suivants : hypoglycémie (<2.2mmol/L), acidose métabolique (bicarbonates <15mmol/L, BE<-10), acidémie (pH<7,35), anémie profonde (<5g/dL), hyperlactatémie (>5mmol/L), hyperparasitémie > 10%, insuffisance rénale (diurèse <12mL/kg/24h ou créatininémie augmentée pour l'âge), hyperbilirubinémie > 50µmol/L.
- d'évaluer les déterminants du délai diagnostique en étudiant l'association entre des variables candidates (antécédents de paludisme, âge de l'enfant, variables socio-démographiques, clinico-biologiques) et le délai diagnostique.

2.3 Données collectées

Les paramètres d'évaluation étaient recueillis de façon rétrospective par deux investigateurs (BDP, interne en pédiatrie au CHU de Rennes et CL, assistante en pédiatrie au CHU de Brest) à partir des cas identifiés, en allant consulter les dossiers dans chaque centre hospitalier après leur mise à disposition par les archives. Des compléments d'information avaient pu être obtenus grâce aux logiciels des différents centres traçant le parcours de soins de chaque enfant. Les registres du Centre du Voyageur International (CVI) de Nantes et de Rennes avaient également été compulsés en cas de mention d'une consultation préalable au voyage. Les évaluateurs du temps de diagnostic n'étaient pas en aveugle des caractéristiques des participants.

2.4 Méthodes statistiques

La population a été décrite avec des pourcentages et leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%), des moyennes et écart-types (ET) ou médianes et écarts interquartiles (EIQ) (25-75^{ème} percentile). Le délai diagnostique médian total était évalué (distribution non normale par définition car variable censurée à gauche) ainsi que les délais médians « patient » et « médecin ». Etant donné le caractère rétrospectif du recueil, la précision de mesure du délai diagnostique était limitée du fait de l'absence d'heure précise des premiers symptômes. Ainsi le délai diagnostique a été mesuré par unité de 1 jour. Pour le délai thérapeutique, l'heure du diagnostic parasitologique et de l'administration du traitement était notifiée dans les dossiers, permettant une évaluation plus précise, en heures. Une analyse de la fréquence du retard diagnostique, défini comme un délai diagnostique supérieur à un jour, était également effectuée. La fréquence de ce retard était exprimée en pourcentage avec IC 95%. L'étude de l'association entre sévérité de l'accès (selon les critères OMS et admission en réanimation) et délai était réalisée de façon univariée par test de Mann-Whitney. L'analyse des déterminants du délai médian était faite par une analyse univariée par calcul du coefficient de corrélation rho de Spearman pour les variables quantitatives et test de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis pour les variables qualitatives puis éventuellement par une analyse multivariée par une régression linéaire multiple.

3 RESULTATS

3.1 Caractéristiques de la population

Du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2017, 79 patients répondaient aux critères d'éligibilité de l'étude, dont 52 patients à Nantes, 18 à Rennes et 9 à Brest. Dix-sept patients ont été exclus. Un devant une erreur de codage, un devant une erreur de diagnostic, 3 étaient en voyage en France lors du diagnostic mais résidaient en ZEP et un patient avait été traité en externe sans aucune information médicale ou biologique disponible sur le CHU. Nous avons également exclu les 9 patients présentant un accès causé par une espèce plasmodiale autre que *Plasmodium falciparum* et les 2 patients dont le diagnostic était fortuit, fait à l'occasion d'un bilan systématique mais ne présentant pas de symptôme (Figure 1). Parmi les 62 patients participant effectivement à l'étude, il y avait une proportion équivalente de garçons et de filles. L'âge médian au diagnostic était de 10 ans [EIQ 5 ; 14]. Près de la moitié des patients étaient nés en ZEP. Un antécédent personnel de paludisme était retrouvé pour 16 enfants et un seul cas de récurrence était rapporté dans cette étude (Tableau 1).

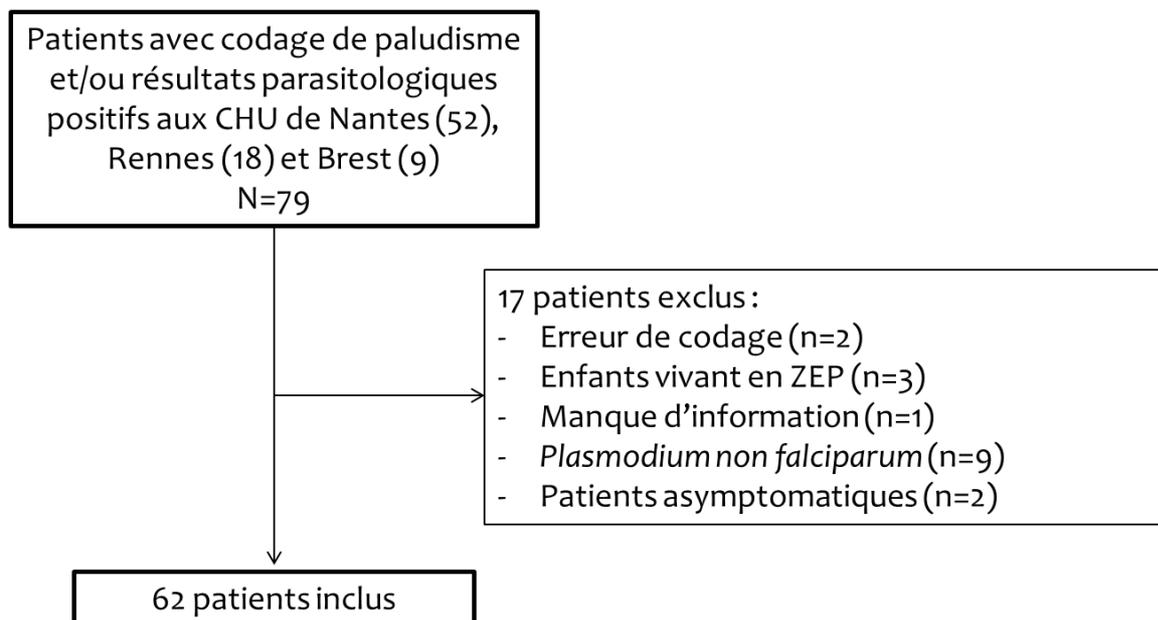


Figure 2. Diagramme de flux de l'étude

Le voyage avait exclusivement lieu en Afrique de l'Ouest et Afrique Centrale, le plus souvent pendant la saison des pluies (92%). Les trois principaux pays visités étaient par ordre de fréquence la Côte d'Ivoire, la République Centrafricaine et le Cameroun. La durée médiane du séjour était de 165 jours [EIQ 42 ; 3650] pour l'ensemble des enfants et de 45 jours pour les enfants non migrants [EIQ 30 ; 60]. Seize patients (26%) avaient eu une consultation spécifique avant le départ dont 8 au Centre du Voyageur International (CVI) du CHU de Nantes (Tableau 1). Une chimioprophylaxie avait été prescrite pour 15 enfants. Les molécules prescrites étaient de l'atovaquone/proguanil pour 6 patients, de la méfloquine pour 2 patients et de la doxycycline pour 7 patients. Un enfant avait reçu une ordonnance pour un traitement de réserve par atovaquone/proguanil. L'observance au traitement était souvent médiocre. Onze enfants (18%) avaient pris leur chimioprophylaxie de façon irrégulière, 1 enfant (2%) l'avait prise régulièrement durant le séjour mais avec un arrêt prématuré dès le retour et seulement 1 enfant (2%) déclarait une prise adéquate de la prophylaxie. Concernant la prise en charge, 54 (soit 87%) des enfants avaient été hospitalisés dont 6 en réanimation. La majorité des enfants étaient traités par voie orale avec une association contenant un dérivé d'artémisinine (Tableau 2).

Tableau 1. Description de la population, des séjours en zone d'endémie palustre et des signes cliniques et biologiques de l'accès

| | Total N=62 |
|---|-------------------|
| Caractéristiques des enfants | |
| Age en années, médiane (EIQ) | 10 (5 ; 14) |
| Sex-ratio | 1:1 |
| Antécédents de paludisme, n (%), n=33 | 16 (48) |
| Pays de naissance en ZEP, n (%), n=49 | 30 (61) |
| Distance domicile - CHU en km, médiane (EIQ) | 5 (2,7 ; 8,5) |
| Caractéristiques du séjour | |
| Raison voyage, n (%), n=55 | |
| Visite aux familles | 27 (49) |
| Immigration | 25 (45) |
| Tourisme | 2 (4) |
| Région du voyage, n (%) | |
| Afrique de l'Ouest | 31 (50) |
| Afrique Centrale | 31 (50) |
| Durée du séjour en jours, médiane (EIQ) | 165 (42 ; 3650) |
| Consultation avant voyage, n (%), n=37 | 16 (43) |
| Prise de chimioprophylaxie, n (%), n=42 | 14 (33) |
| Mesures de lutte anti-vectorielle, n (%), n=23 | 6 (26) |
| Symptomatologie, n (%) | |
| Fièvre | 54 (87) |
| Asthénie | 37 (60) |
| Diarrhée ou vomissements | 37 (60) |
| Céphalées | 32 (52) |
| Douleurs abdominales | 7 (11) |
| Arthralgies ou myalgies | 5 (8) |
| Frissons | 5 (8) |
| Ictère | 4 (6) |
| Signes biologiques | |
| Parasitémie en % d'hématies parasitées, médiane (EIQ) | 0,93 (0,1 ; 3,1) |
| Bilirubinémie en $\mu\text{mol/L}$, médiane (EIQ) | 18 (12 ; 25) |
| Hémoglobininémie en g/dL, médiane (EIQ) | 11,3 (9,9 ; 12,6) |
| Taux de plaquettes en G/L, moyenne (ET) | 120 (70 ; 212) |
| Espèce plasmodiale, n (%) | |
| <i>P. falciparum</i> | 59 (95) |
| <i>P. falciparum</i> + <i>P. ovale</i> | 3 (5) |
| Forme de l'accès palustre, n (%) | |
| Simple sans vomissement | 28 (45) |
| Simple avec vomissements | 23 (37) |
| Grave | 11 (18) |

Le calcul des pourcentages était réalisé selon le nombre N total de patients ou bien selon n, le nombre de patients pour lequel l'information était renseignée.

CHU : Centre Hospitalier Universitaire, EIQ : écart interquartile, ET : écart type, ZEP : zone d'endémie palustre

Tableau 2. Description de la prise en charge de l'accès palustre

| | Total N=62 |
|--|---------------|
| Lieu 1ère consultation, n (%) | |
| Médecine de ville | 36 (58) |
| Hospitalier | 26 (42) |
| Délai diagnostique total en jours, médiane (EIQ) | 2,5 (1 ; 5) |
| Délai diagnostique patient en jours, médiane (EIQ) | 2 (1 ; 4) |
| Délai diagnostique médecin en jours, médiane (EIQ) | 0 (0 ; 1) |
| Délai thérapeutique en heures, médiane (EIQ) | 4,1 (2,4 ; 7) |
| Hospitalisation, n (%) | 54 (87) |
| Hospitalisation en réanimation n (%) | 6 (10) |
| Durée d'hospitalisation, médiane en jours (EIQ) | 2,5 (1 ; 3) |
| Voie du traitement, n (%) | |
| Intraveineuse | 12 (19) |
| Per os | 50 (81) |
| Traitement, n (%) | |
| Artéméther/luméfantrine | 23 (37) |
| Arténimol/pipéraquline | 19 (31) |
| Artésunate | 12 (19) |
| Atovaquone/proguanil | 7 (11) |
| Méfloquine | 1 (2) |

EIQ : écart interquartile

3.2 Délai diagnostique

Le délai diagnostique total médian était de 2,5 jours [EIQ 1 ; 5] avec une moyenne de 4,6 jours (ET 5,9 jours). Le délai diagnostique patient médian était de 2 jours [EIQ 1 ; 4] avec une moyenne de 3,9 jours (ET 5,9 jours) et le délai diagnostique médecin médian était de 0 jour [EIQ 0 ; 1] (c'est-à-dire que la première consultation médicale et le diagnostic parasitologique avait eu lieu le même jour) avec une moyenne de 0,8 jour (ET 1,8 jours). Cinquante-neuf enfants, soit 95% des patients (IC95% [89-100]), étaient pris en charge avec un retard diagnostique, c'est à dire avaient eu un délai de plus d'un jour entre les premiers symptômes et le diagnostic parasitologique. Quarante-six patients, soit 74% (IC95% [62-86]), avaient un délai diagnostique de plus de 2 jours. En effet, si 3 patients avaient été diagnostiqués le jour-même, 13 d'entre eux l'ont été le lendemain. Tous les patients graves présentaient un retard au diagnostic. Dix-neuf patients, soit 31% (IC95% [19-43]), présentaient un délai diagnostique médecin supérieur à un jour, pouvant aller jusqu'à 10 jours. Enfin, le délai thérapeutique retrouvé dans notre étude était de 4,1 heures [EIQ 2,4 ; 7].

3.3 Analyse de la relation entre délai diagnostique et devenir de l'enfant (conséquences)

Nous avons comparé les délais entre les enfants ayant présenté un accès simple et ceux ayant présenté un accès grave, en nous intéressant à de potentiels facteurs confondants tels que l'âge ou la durée du séjour. Pour les patients ayant présenté des accès simples, le délai diagnostique total médian était de 2 jours [EIQ 1 ; 5], le délai diagnostique patient médian de 2 jours [EIQ 1 ; 3,5] et le délai diagnostique médecin médian de 0 jour [EIQ 0 ; 1]. En ce qui concernait les patients graves, le délai diagnostique total médian était de 4 jours [EIQ 2 ; 5], le délai diagnostique patient médian de 2 jours [EIQ 1 ; 4] et le délai diagnostique médecin médian de 0 jour [EIQ 0 ; 3]. Il n'y avait pas de différence significative retrouvée entre ces 2 groupes de patients, graves et non graves, pour le délai diagnostique médian total ($p=0,39$).

Par ailleurs, aucune différence significative n'a été mise en évidence pour l'âge (médiane de 10 ans chez les patients non graves [EIQ 5 ; 13], 10 ans également chez les patients graves [EIQ 7 ; 16], $p=0,62$) ou la durée du séjour (médiane de 365 jours chez les patients non graves [EIQ 35 ; 3650] et de 60 jours chez les patients graves [EIQ 45 ; 3285], $p=0,67$).

Aucun des enfants n'étant cliniquement grave dès les premiers symptômes (pas de trouble de conscience initial, pas de détresse respiratoire ni défaillance hémodynamique), nous avons étudié plus spécifiquement les patients ayant nécessité d'être hospitalisés en service de réanimation, en comparant à nouveau ces mêmes facteurs. Six patients ont été hospitalisés en réanimation. Pour ces 6 patients, le délai diagnostique total médian était de 6 jours [EIQ 5 ; 14], le délai diagnostique patient médian était de 3 jours [EIQ 2 ; 11] et le délai diagnostique médecin médian était de 2,5 jours [EIQ 0 ; 4]. L'analyse du délai diagnostique médian total mettait en évidence une différence significative ($p=0,02$) entre les patients hospitalisés ($n=6$) ou non ($n=56$) en réanimation (6 jours [EIQ 5 ; 14] versus 2 jours [EIQ 1 ; 4]). Il existait une différence significative pour le délai diagnostique médecin (2,5 jours [EIQ 0 ; 4] versus 0 jours [EIQ 0 ; 1], $p=0,02$) mais sans différence significative en ce qui concerne le délai diagnostique patient ((3 jours [EIQ 2 ; 11] versus 2 jours [EIQ 1 ; 4], $p=0,15$). Les groupes de patients hospitalisés en réanimation ou non ont été également comparés sur des facteurs potentiellement associés à la gravité tels que l'âge et la durée du séjour (approximateur de l'immunisation), (Tableau 3). Aucune différence significative n'a été démontrée mais un court voyage en ZEP semblait associé à une hospitalisation en réanimation alors qu'un séjour prolongé en ZEP tendait à être lié à des tableaux moins sévères. Nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre délai diagnostique et âge de l'enfant.

Tableau 3. Délai diagnostique et réanimation, variables potentiellement associées à la gravité

| | Hospitalisation en réanimation n=6 | Prise en charge autre qu'en réanimation n= 56 | p value* (analyse univariée) |
|--|---------------------------------------|--|---------------------------------|
| Age médian en années (EIQ) | 13,5 (8 ; 16) | 10 (4,5 ; 13,5) | 0,21 |
| Durée du séjour en jours, médiane (EIQ) | 43 (14 ; 60) | 365 (45 ; 3650) | 0,07 |
| Délai diagnostique total en jours, médiane (EIQ) | 6 (5 ; 14) | 2 (1 ; 4) | 0,02 |
| Délai diagnostique patient en jours, médiane (EIQ) | 3 (2 ; 11) | 2 (1 ; 4) | 0,16 |
| Délai diagnostique médecin en jours, médiane (EIQ) | 2,5 (0 ; 4) | 0 (0 ; 1) | 0,02 |

* chi2, T-fischer ou Mann-Whitney

n est le nombre de patients pour lequel l'information était renseignée.

EIQ : écart interquartile

3.4 Analyse des déterminants du délai diagnostique

La distance entre le domicile et le CHU et le délai diagnostique total étaient corrélés de façon positive avec un coefficient de corrélation Spearman ρ à 0,29 ($p=0,02$) (Tableau 4). Lorsque la première consultation était hospitalière, le délai diagnostique médian total était significativement plus court, de 1 jour [EIQ 0,5 ; 1,5] contre 3 jours [EIQ 2 ; 6] lorsque la première consultation avait lieu en médecine de ville ($p=0,04$). Nous n'avons mis en évidence aucune autre association statistique entre le délai diagnostique et l'âge de l'enfant ou la raison du voyage. Au vu du faible nombre de données renseignées, les associations entre le délai diagnostique total et la consultation pré-voyage ($n=37$) d'une part et les antécédents personnels ($n=33$) ou familiaux ($n=14$) de paludisme d'autre part n'ont pu être étudiées.

Tableau 4. Etude des déterminants des délais diagnostiques

| Variabiles quantitatives* | ρ | p |
|----------------------------------|--------------------------|----------|
| Age de l'enfant | -0,11 | 0,37 |
| Distance du chu | 0,29 | 0,02 |

| Variabiles qualitatives ** | Délai diagnostique total médian, en jours | p |
|-----------------------------------|--|----------|
| Raison du voyage | | |
| Visite famille | 3 (1 ; 7) | 0,39 |
| Immigration | 3 (2 ; 4) | |
| Tourisme | 1,5 (1 ; 2) | |
| Lieu de la première consultation | | |
| Médecine de ville | 3 (2 ; 6) | 0,04 |
| Hospitalier | 1 (0,5 ; 1,5) | |

* coefficient rho de Spearman

** délai médian en jours avec écart interquartile, comparaison par test Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis

4 DISCUSSION

Délai diagnostique du paludisme d'importation et association avec la sévérité

Le délai diagnostique du paludisme d'importation en pédiatrie reste encore très long avec une médiane de 2,5 jours [EIQ 1 ; 5]. Le délai diagnostique "patient" médian était de 2 jours [EIQ 1 ; 4] et le délai diagnostique "médecin" médian de moins de 1 jour (médiane à 0 jour, [EIQ 0 ; 1]). Quatre-vingt-quinze pourcents de la population étudiée, soit 59 patients, avaient un diagnostic parasitologique plus de un jour après les premiers symptômes. Nous avons mis en évidence dans notre étude que les enfants admis en réanimation avaient un délai diagnostique plus long que ceux non admis en réanimation, 6 jours [EIQ 5 ; 14] versus 2 jours [EIQ 1 ; 4], respectivement ($p=0,02$).

L'étude de 2006 menée par Chalumeau et al, montrait un délai diagnostique total moyen de 4,7 jours (médiane 4 jours), un délai patient moyen de 3,1 jours (médiane 3 jours) et un délai médecin moyen de 1,5 jours (médiane 0 jour) (13). Nos délais moyens étaient donc du même ordre que ceux décrits en 2006. En 2010, Dubos et al. publiaient une étude réalisée dans le nord de la France de 2000 à 2006 (16). Ils rapportaient un délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de paludisme d'importation de 3,9 jours (médiane de 2 jours). Trente-et-un pourcent des diagnostics avaient été obtenus plus d'un jour après la première consultation médicale. Un retard diagnostique d'un jour ou plus (OR 3,2, IC 95%, 1,2-8,8, $p=0,02$) était significativement et indépendamment associé au paludisme grave. Plus récemment, une étude rétrospective sur 16 ans (1997-2013) réalisée à Toronto sur le paludisme d'importation chez 107 enfants a mis en évidence un délai de mise sous traitement de 2 jours ou plus dans un tiers des cas (médiane 1 jour, maximum 23 jours) (17). Évaluée en France sur un essai multicentrique chez 55 enfants hospitalisés en soins intensifs pour accès palustre grave de 2006 à 2012, la durée des symptômes avant l'admission a été estimée à 4 jours (médiane), versus 2 jours chez les accès palustres simples de 110 enfants pris en charge aux urgences pédiatriques (10). Une étude londonienne de 2002 sur le paludisme d'importation chez 249 enfants évaluait une médiane de mise sous traitement à 4 jours après le début des symptômes (18).

Déterminants du délai diagnostique

Dans notre étude, de même que dans la littérature, les résultats montrent un délai patient supérieur au délai médecin et soulignent l'importance d'une information simple et systématique des familles. Le nombre d'enfants immigrants est en constante augmentation,

avec de nombreux cas de paludisme recensés. Il semble indispensable de mettre en place des mesures afin que ces enfants et leurs familles puissent accéder à une information claire et loyale quant au risque de paludisme. La difficulté de la barrière de la langue s'ajoutant souvent, le risque de retard diagnostique par retard à la consultation semble majoré. Par ailleurs le nombre des voyages pour rendre visite aux familles et proches ne cesse d'augmenter. Sanchez et al., en 2017, avaient montré que la majorité des cas de paludisme diagnostiqués en Europe ces dernières années avait lieu chez des patients vivant en zone non endémique et voyageant pour rendre visite à leurs familles et amis dans leurs pays d'origine (19). Seulement 26% des enfants visitant leur famille avaient pris une chimioprophylaxie avec 6% de bonne observance. Il paraît donc pertinent de cibler cette population à risque de voyageurs visitant leur famille pour les conseils de prévention avant voyage. Nous avons mis en évidence dans cette étude que le lieu de la première consultation avait une influence sur le délai diagnostique médian, significativement plus court, 1 jour [EIQ 0,5 ; 1,5] lorsque la première consultation avait lieu d'emblée à l'hôpital contre 3 jours [EIQ 2 ; 6] en médecine de ville ($p=0,04$). Cela pourrait s'expliquer par des protocoles de prise en charge de l'enfant fébrile systématisés en milieu hospitalier, accompagnés d'un accès direct à un plateau technique développé permettant des explorations complémentaires spécialisées rapidement (8). De même, une faible distance entre le domicile et le CHU était corrélée à un délai diagnostique significativement plus rapide, aisément expliqué par l'accès facilité aux soins et examens diagnostiques nécessaires. Par ailleurs, nous avons constaté que les patients admis en réanimation avaient voyagé sur de courts séjours ; à l'inverse les patients moins sévères, n'ayant pas nécessité d'hospitalisation en réanimation, présentaient des durées de séjour en ZEP prolongées. Cela pourrait s'expliquer par l'immunité partielle acquise lors d'une exposition régulière au paludisme (comme les habitants de ZEP).

Limites

Nous avons restreint notre étude à 3 centres de l'Ouest de la France. Il pourrait être intéressant d'inclure des centres d'Ile de France et du bassin méditerranéen afin d'élargir l'échantillon et comparer les délais diagnostiques dans des régions de plus forte prévalence de la maladie. (Figure 2 en annexe). Cela permettrait peut-être de mettre en évidence des délais plus courts, une pathologie fréquemment rencontrée étant volontiers plus évoquée et recherchée. Le recrutement en centre universitaire aurait également pu induire un biais de recrutement des formes les plus graves et donc des enfants avec les délais diagnostiques les plus longs. L'identification des cas a été la plus exhaustive possible via les cas déclarés au

centre national de référence du paludisme et le codage des dossiers PMSI. Il persiste toutefois un risque de sous-estimation du nombre total de cas si les enfants étaient hospitalisés en centre hospitalier périphérique, en clinique, ou encore si la déclaration au CNRP n'était pas correctement réalisée. En effet, le paludisme (hors paludisme autochtone) n'étant pas une maladie à déclaration obligatoire en France métropolitaine, il y a un risque supplémentaire de biais de recrutement. Du fait du caractère rétrospectif de notre étude, certaines données n'ont pu être collectées car non consignées à l'époque dans le dossier médical, ce qui a limité notre étude des déterminants des délais diagnostiques (comme par exemple le niveau socio-économique ou le niveau d'étude pour le délai patient ou des variables trop peu renseignées comme les antécédents ou la consultation pré-voyage). Le recueil rétrospectif a également limité la précision des délais ; les dates et heures exactes de début des symptômes n'étant pas renseignées dans les dossiers, une approximation à la journée a été réalisée. Toutefois, les règles de mesure ont été les mêmes pour tous les enfants limitant ainsi le risque de biais. Enfin, nos effectifs étaient assez restreints et, si nous n'avons pu mettre ici en évidence d'association significative entre l'hospitalisation en réanimation et les déterminants potentiels étudiés (l'âge, la durée du séjour), celle-ci mériterait d'être explorée sur une cohorte plus importante.

Implications pratiques : améliorer le délai diagnostique du paludisme d'importation

L'étude pédiatrique de Chalumeau et al. en 2006 avait mis en exergue certains facteurs déterminants du délai tels que les connaissances, informations reçues et habitudes de consultation des parents, les compétences des praticiens, la performance des tests diagnostiques, l'organisation du système de santé et son accessibilité (13). L'accès aux soins comme facteur majeur du délai a également été démontré dans d'autres études, notamment pour les populations immigrantes et arrivant en zone non-endémique (17). D'autres études rapportent que l'origine géographique (s'appariant à notre « distance du CHU »), l'espèce plasmodiale et la durée entre retour de voyage et apparition des symptômes (20), l'automédication (mise en évidence dans 70% des cas, entraînant un retard diagnostique), l'insuffisance des campagnes d'information sur le paludisme et des aides sociales (21) peuvent être impliquées dans le délai diagnostique. Notre étude n'a pas permis de mettre en avant des déterminants du délai patient mais au vu de la littérature il semble primordial de cibler la population des voyageurs visitant leur famille. Les compagnies aériennes pourraient avoir un rôle à jouer dans la transmission de messages incitant à la consultation aux urgences en cas de fièvre dans les 3 mois suivant le retour d'une ZEP. Par ailleurs, on constate une

modification dans la population source ces dernières années avec notamment la hausse de l'émigration et des voyages, amenant de nouvelles questions quant aux déterminants du délai. Ainsi il pourrait être utile pour une étude future, de s'intéresser à d'autres variables telles que la barrière de la langue, l'accès aux soins (sécurité sociale, mutuelle, ressources financières), le niveau socio-culturel, l'isolement (mineurs isolés), l'état des connaissances sur le paludisme et le vécu de la maladie. Notre étude a mis en évidence une proportion importante d'enfants immigrants atteints de paludisme (45%), proportion supérieure à ce qui était retrouvé auparavant dans la littérature (22% seulement dans l'étude de Williams et al (18)) et concordante avec l'augmentation retrouvée également dans des études plus récentes (47% au Canada (17)). Cette modification n'est pas dénuée de conséquence, ces patients souvent isolés n'ont que peu accès au système de soins et à une information sur les signes et risques du paludisme, pouvant majorer le délai diagnostique et la gravité d'un accès potentiel. Ainsi de nouveaux axes de prévention ayant pour cibles ces populations semblent primordiaux. Cela pourrait passer par la formation et l'information des associations et travailleurs sociaux, pouvant relayer des messages simples aux enfants et à leurs familles ; tels que « la fièvre peut être signe de paludisme », « le paludisme peut être grave », « la fièvre doit faire consulter aux Urgences ».

Nous avons constaté dans notre étude que le délai médical était plus long lorsque la première consultation était extrahospitalière. Cette augmentation du délai peut être liée à des considérations logistiques (bilan fait en ville au lieu d'adresser l'enfant à l'hôpital allongeant le délai de réalisation du FGSE) ou à une méconnaissance du diagnostic. En effet, le paludisme en France est une maladie rare pour les médecins généralistes (1 cas estimé par médecin généraliste tous les 3 ans d'après Boutin et al. (22)). De plus, sur le plan théorique, seuls quelques médecins ont suivi une formation en médecine du voyage ou en médecine tropicale (23,24). Ainsi, il est aisé de comprendre l'impact de ces facteurs sur la probabilité de diagnostic erroné ou tardif face à cette maladie (Chalumeau et al., 2006 (13)). Une piste de travail pourrait être la généralisation de la formation à la médecine tropicale ou tout du moins aux arboviroses, avec le paludisme au premier plan mais sans négliger la dengue, le chikungunya et le zika. Il pourrait s'agir par exemple d'intégrer cela aux sessions de Formation Médicale Continue et de valoriser celles déjà existantes au vu du nombre croissant de ces pathologies importées. Il pourrait également être envisagé l'adaptation des logiciels des professionnels de santé avec la question systématique du voyage en ZEP en cas de fièvre, l'ajout de messages clefs et la proposition de protocoles.

5 CONCLUSION

Le délai diagnostique de paludisme d'importation reste long en France exposant à un risque majoré d'admission en réanimation. Des progrès peuvent être réalisés afin de diminuer ce délai. Le délai patient pourrait être raccourci en améliorant la prévention auprès des familles grâce par exemple à une consultation pédiatrique spécifique avant le voyage et des rappels automatiques de consultation en cas de fièvre au retour (message envoyé par les compagnies aériennes par exemple ou encore messages affichés dans les aéroports). Ce délai pourrait également être amélioré par l'information et l'accès aux soins des enfants migrants. Le délai médical pourrait être raccourci par une orientation préférentielle des enfants avec une fièvre au retour de voyage, vers les services d'urgences.

BIBLIOGRAPHIE

1. Paris L, Thellier M, Faussart A, Danis M, Groupe hospitalier La Pitié Salpêtrière. Service de parasitologie mycologie. Paris. FRA. Épidémiologie mondiale des maladies parasitaires : Maladies parasitaires. Rev Prat. 2007;57(2):131–6.
2. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. Malaria. Lancet Lond Engl. 2014 Feb 22;383(9918):723–35.
3. BEH hors-série - Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2018 [Internet]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2018/BEH-hors-serie-Recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2018>
4. OMS | Rapport sur le paludisme dans le monde 2017 [Internet]. Available from: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2017/report/fr/>
5. Sutherland CJ, Tanomsing N, Nolder D, Oguike M, Jennison C, Pukrittayakamee S, et al. Two nonrecombining sympatric forms of the human malaria parasite Plasmodium ovale occur globally. J Infect Dis. 2010 May 15;201(10):1544–50.
6. Whitty CJM, Chiodini PL, Laloo DG. Investigation and treatment of imported malaria in non-endemic countries. BMJ. 2013 May 21;346:f2900.
7. Halbert J, Shingadia D, Zuckerman JN. Fever in the returning child traveller: approach to diagnosis and management. Arch Dis Child. 2014 Oct;99(10):938–43.
8. Évaluation des actes de diagnostic biologique des infections à Plasmodium HAS - Service évaluation des actes professionnels - Décembre 2016 [Internet]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/argumentaire_paludisme.pdf
9. Rapport Annuel d'activité 2017. Centre national de référence du Paludisme - année d'exercice 2016.
10. Laneeaux J, Dager S, Pham L-L, Naudin J, Faye A, Gillet Y, et al. Retrospective study of imported falciparum malaria in French paediatric intensive care units. Arch Dis Child. 2016 Nov;101(11):1004–9.
11. Mornand P, Verret C, Minodier P, Faye A, Thellier M, Imbert P, et al. Severe imported malaria in children in France. A national retrospective study from 1996 to 2005. PloS One. 2017;12(7):e0180758.
12. Rapport d'activités 2012-2016 - Dossier de candidature – Volet scientifique – CNR Paludisme 2017-2021.pdf.
13. Chalumeau M, Holvoet L, Chéron G, Minodier P, Foix-L'Hélias L, Ovetchkine P, et al. Delay in diagnosis of imported Plasmodium falciparum malaria in children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006 Mar;25(3):186–9.
14. OMS Organisation mondiale de la santé. La prise en charge du paludisme grave - guide pratique. 3ème édition [Internet]. [cited 2018 Nov 6]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/87012/9789242548525_fre.pdf;jsessionid=BA87DCFB23988BE86AFF4D8BDA5C291B?sequence=1
15. Pilly E, Épaulard O, Le Berre R, Tattevin P, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). ECN.Pilly: maladies infectieuses et tropicales : préparation ECN, tous les items d'infectiologie. 2017.

16. Dubos F, Dauriac A, El Mansouf L, Courouble C, Aurel M, Martinot A, et al. Imported malaria in children: incidence and risk factors for severity. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010 Feb;66(2):169–74.
17. Evans AB, Kulik D, Banerji A, Boggild A, Kain KC, Abdelhaleem M, et al. Imported pediatric malaria at the hospital for sick children, Toronto, Canada: a 16 year review. *BMC Pediatr* [Internet]. 2014 Dec [cited 2018 Jul 5];14(1). Available from: <http://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-14-251>
18. Williams JP, Chitre M, Sharland M. Increasing Plasmodium falciparum malaria in southwest London: a 25 year observational study. *Arch Dis Child*. 2002 Jun;86(6):428–30.
19. Sánchez BS, Tato LMP, Martín SG, Pérez E, Grasa C, Valderrama S, et al. Imported malaria in children in Madrid, Spain, 2007-2013. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 Jul;35(6):348–53.
20. Bastaki H, Carter J, Marston L, Cassell J, Rait G. Time delays in the diagnosis and treatment of malaria in non-endemic countries: A systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2018 Feb;21:21–7.
21. Sonkong K, Chaiklieng S, Neave P, Suggaravetsiri P. Factors affecting delay in seeking treatment among malaria patients along Thailand-Myanmar border in Tak Province, Thailand. *Malar J*. 2015 Jan 7;14:3.
22. Boutin J-P, Pradines B, Pagès F, Legros F, Rogier C, Migliani R. [Epidemiology of malaria]. *Rev Prat*. 2005 Apr 30;55(8):833–40.
23. Loutan L. Malaria: still a threat to travellers. *Int J Antimicrob Agents*. 2003 Feb;21(2):158–63.
24. Smith LA, Jones C, Meek S, Webster J. Review: Provider practice and user behavior interventions to improve prompt and effective treatment of malaria: do we know what works? *Am J Trop Med Hyg*. 2009 Mar;80(3):326–35.

ANNEXES

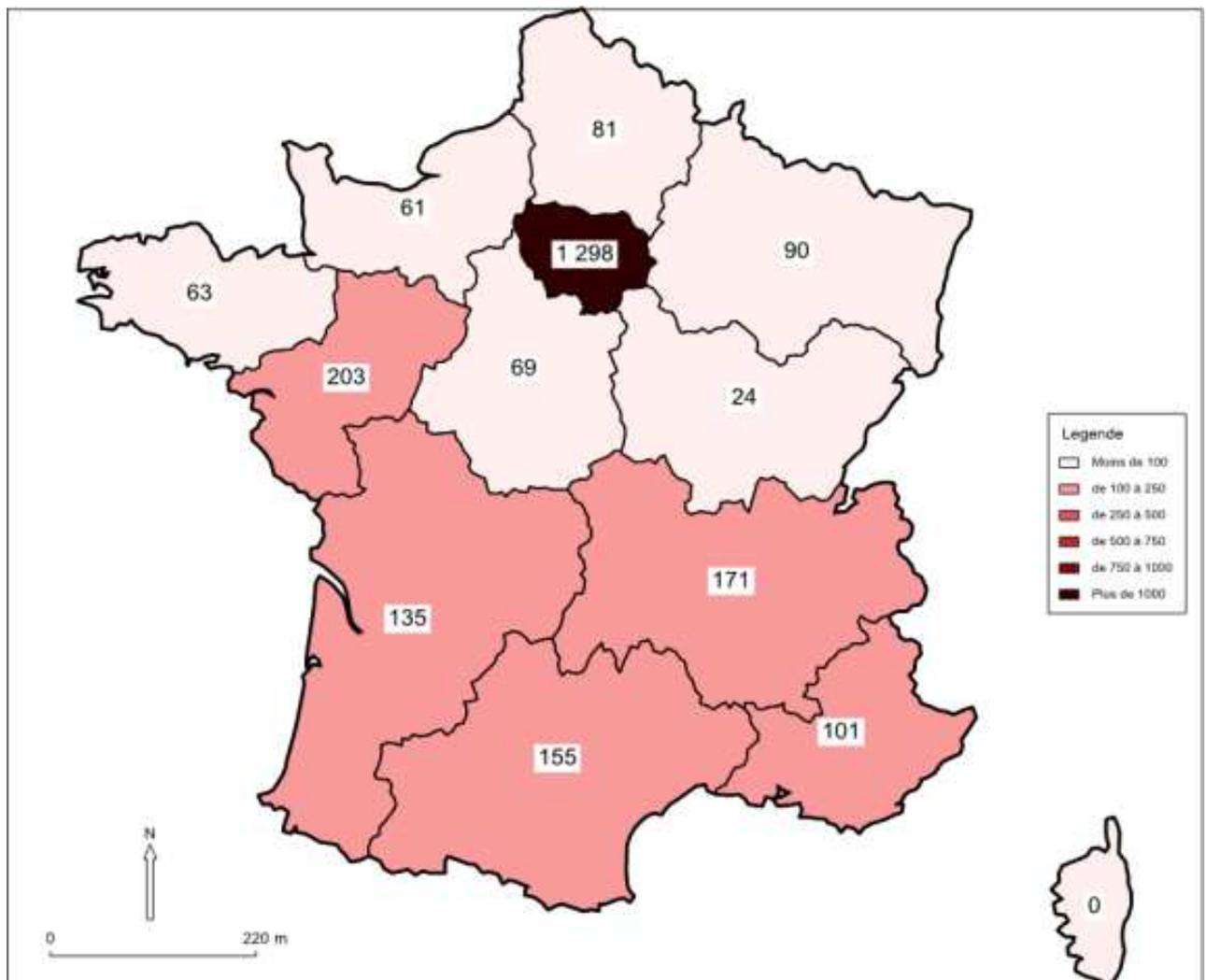


Figure 2. Répartition régionale des cas de paludisme déclarés par le réseau des correspondants du CNR du Paludisme, France métropolitaine, année 2016, n = 2452 (9)

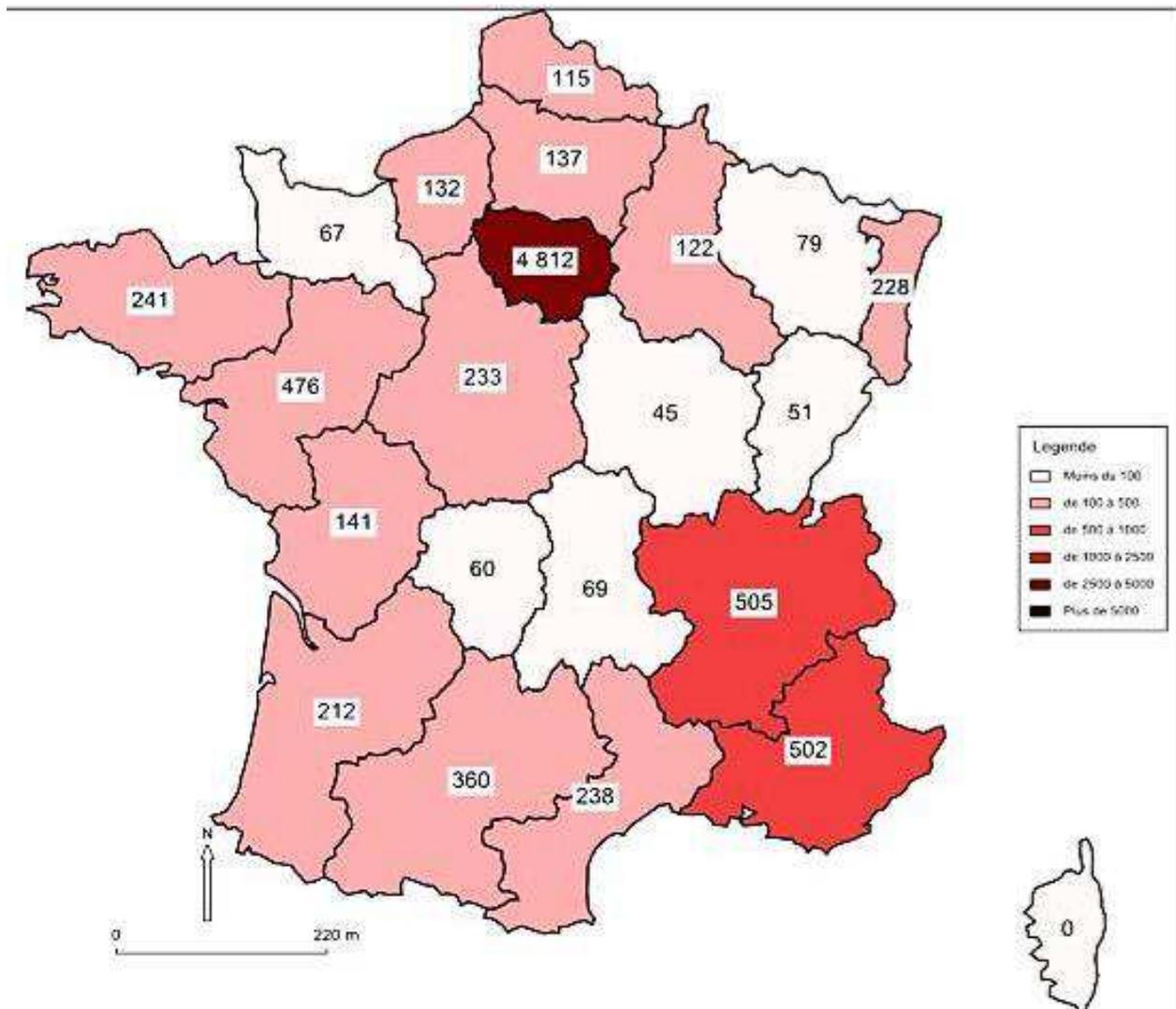


Figure 3. Répartition régionale des cas de paludisme déclarés par le réseau des correspondants du CNR du Paludisme, France métropolitaine, années 2012 à 2015, n = 8 824 (cas totaux) (12)

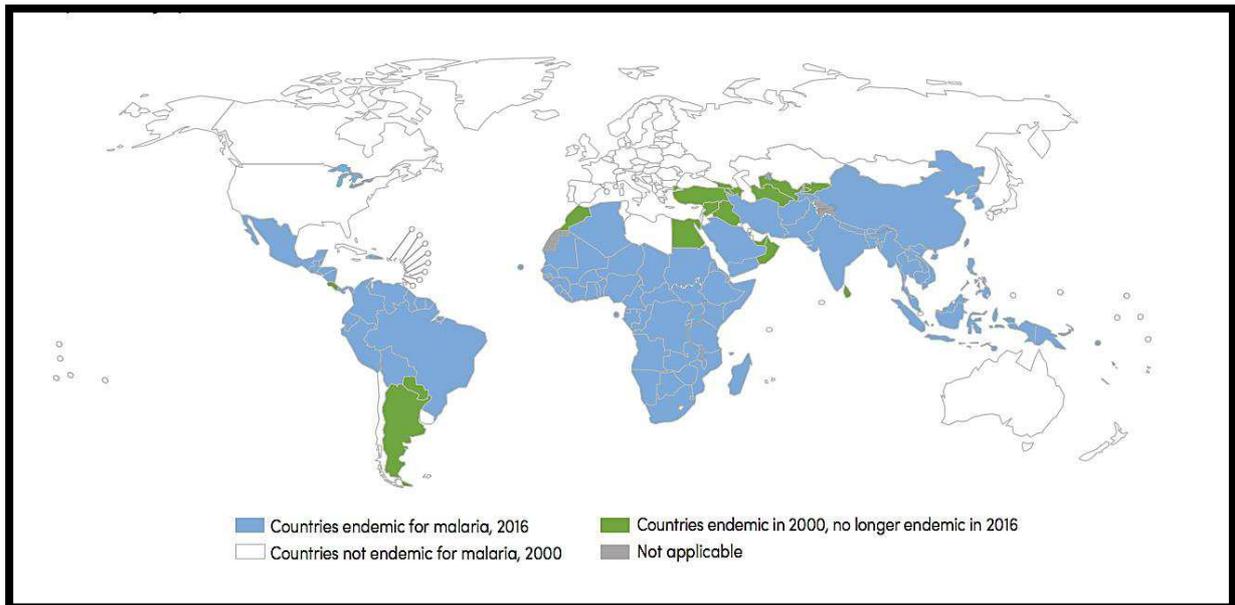


Figure 4. Pays endémiques du paludisme en 2000 et 2016 (Base de données OMS (4))

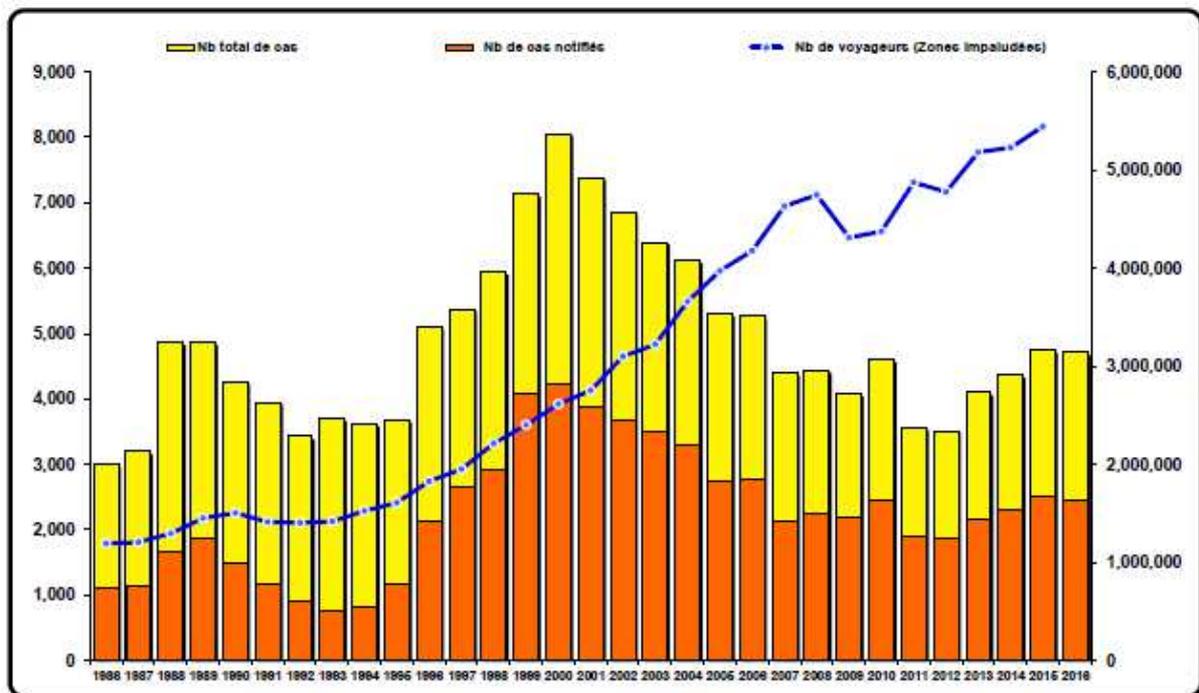


Figure 5. Evolution du paludisme d'importation, cas déclarés, cas estimés et nombre de voyageurs vers les zones impaludées, France métropolitaine 1996 à 2016 (9)

DE PRACONTAL Béatrice - Délai diagnostique du paludisme d'importation de l'enfant : étude rétrospective dans trois centres hospitaliers universitaires français.

34 feuilles, 4 illustrations, 1 graphique, 4 tableaux, 30 cm. Thèse : Médecine ; Rennes 1 ; 2018 ; N°

Le paludisme d'importation est en hausse sur la dernière décennie en France. Selon le centre national de référence, le délai diagnostique reste élevé avec une médiane de 3 jours mais les données spécifiques et récentes restent rares en pédiatrie. L'objectif de notre étude était d'évaluer le délai diagnostique entre les premiers symptômes et la réalisation du diagnostic par frottis sanguin goutte épaisse des patients de moins de 18 ans présentant un paludisme d'importation dans 3 centres hospitaliers universitaires français à Nantes, Rennes et Brest et de rendre compte de la part patient et de la part médecin dans ce délai ainsi que la fréquence du retard diagnostique, défini par un délai total supérieur à un jour. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le délai thérapeutique, l'association entre sévérité et délai diagnostique ainsi que les déterminants généraux du délai médian. Etude épidémiologique, observationnelle, descriptive, multicentrique et rétrospective sur 4 ans de janvier 2014 à décembre 2017. Tous les patients de moins de 18 ans présentant un diagnostic parasitologique de paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* ont été inclus. Le délai diagnostique médian du paludisme d'importation en pédiatrie était de 2,5 jours [Ecart interquartile -EIQ- 1 ; 5]. Le délai diagnostique patient médian était de 2 jours [EIQ 1 ; 4] et le délai diagnostique médecin médian de moins de 1 jour (0 jour [EIQ 0 ; 1]). Quatre-vingt-quinze pourcents de la population étudiée, soit 59 patients, étaient pris en charge avec un retard diagnostique. Les accès graves concernaient 18% (11/62) des patients. Le délai diagnostique médian total des patients hospitalisés en réanimation était de 6 jours [EIQ 5 ; 14] et de 2 jours [EIQ 1 ; 4] pour ceux hospitalisés dans les autres unités ($p=0,02$). Le délai diagnostique était significativement plus court lorsque la première consultation était hospitalière ($p=0,04$). Le délai diagnostique du paludisme d'importation dans notre étude restait long avec une médiane de 2,5 jours principalement du fait d'un délai de recours aux soins trop long. Ce délai était significativement associé à un risque plus élevé d'admission en réanimation. La réduction du délai passe par une meilleure information des familles et par une orientation systématique aux urgences des enfants fébriles en retour de voyage.

Imported malaria in France has increased over the past decade. According to the national reference center, time-to-diagnosis remains high with 3 days median but recent specific data in pediatrics is scarce. Study objective was to assess time-to-diagnosis from first symptoms to diagnosis obtained by finding *Plasmodium* trophozoites in thick and/or thin blood smears in patients under 18 years old with imported malaria in 3 French university hospitals: Nantes, Rennes and Brest. To analyze patient and doctor contribution to delay as well as the frequency of late diagnosis, defined as a delay longer than one day. Secondary objectives were to assess the therapeutic delay, correlation between severity and diagnostic delay together with the general determinants of median delay. Epidemiological, observational, descriptive, multicenter and retrospective 4-year long study from January 2014 to December 2017. All patients under 18 years old with a parasitological diagnosis of *Plasmodium falciparum* imported malaria were included. The median diagnostic delay of imported malaria in children was 2,5 days (range 1 ; 5). The median patient diagnostic delay was 2 days (range 1 ; 4) and the median doctor diagnostic delay was less than 1 day (range 0 ; 1). Ninety-five percent of the studied population, i.e. 59 patients, were case-managed with late diagnosis. Severe cases concerned 18% (11/62) of the patients. The median time-to-diagnosis of patients admitted to pediatric intensive care units was 6 days (range 5 ; 14) and 2 days (range 1 ; 4) for those admitted to other wards ($p=0,02$). Time-to-diagnosis was significantly shorter when the first consultation was in a hospital ($p=0,04$). Time-to-diagnosis of imported malaria in our study remained long with a median of 2,5 days, mainly due to patients' delaying medical consultation. Such delay was significantly correlated with higher risk of ICU (intensive care unit) admission. Rapid case-management requires families to be better informed of risks and systematic ER case-management of all pyretic children returning from endemic malaria areas.

Rubrique de classement : ÉPIDÉMIOLOGIE

Mots-clés : Paludisme d'importation pédiatrique, Délai diagnostique, Optimisation des soins

Keywords : Imported pediatric malaria, Time-to-diagnosis, Emergency room, Endemic malaria

Président : Monsieur Patrick PLADYS

JURY :
 Assesseurs : Mme Elise LAUNAY [directrice de thèse]
 Mme Christèle GRAS LE GUEN [examinatrice]
 Mme Sorya BELAZ [examinatrice]
 Mr Romain LONGUET [examinateur]