

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2008

THESE N° 3345 / 1

**LE PALUDISME D'IMPORTATION
EN LIMOUSIN
1995-2007**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le vendredi 19 Décembre 2008

par

Pierre MALLET

Né le 26 octobre 1980 à Limoges (Haute-Vienne)

JURY

Monsieur DREYFUSS Gilles, Professeur..... Président
Mademoiselle DARDÉ Marie-Laure, Professeur, Praticien Hospitalier..... Directrice de thèse
Monsieur BUXERAUD Jacques, Professeur..... Juge
Monsieur CIPIERRE Thierry, Docteur en Pharmacie..... Juge



MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BILLET Frabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUEE A LA THERAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHEMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel ANGLAIS

ATER A MI-TEMPS

GIRY Karine
Sce de Pharmacie Galénique
(du 01/09/2008 au 31/08/2009)

Remerciements

A Monsieur le Professeur Gilles DREYFUSS, Professeur de Parasitologie à la Faculté de Pharmacie, pour le grand honneur que vous me faites en acceptant la Présidence de cette Thèse. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma respectueuse reconnaissance.

A Mademoiselle le Professeur Marie-Laure DARDÉ, Chef du Service de Parasitologie-Mycologie, Directrice de cette Thèse, pour m'avoir inspiré ce travail et en avoir guidé sa réalisation. Votre gentillesse, votre disponibilité et votre efficacité m'ont été d'une aide précieuse. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD, Professeur de Chimie Thérapeutique à la Faculté de Pharmacie, pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de juger cette thèse. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma gratitude.

A Monsieur Thierry CIPIERRE, Docteur en Pharmacie, pour m'avoir fait l'honneur d'être présent dans ce jury et pour avoir participé à ma formation professionnelle. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma considération et de mon amitié.

A mes parents, en témoignage de ma très grande affection, que ce travail soit la reconnaissance de votre soutien,

A ma sœur, pour ta gentillesse et tes conseils,

A mes Grands-mères et à ma Tante, merci pour votre affection et votre gentillesse,

A mes amis, merci pour avoir été toujours là durant ses longues années d'études, aussi bien pour partager les bon moments, que pour me soutenir dans les moments les plus difficiles,

A mes chers disparus qui sont toujours auprès de moi,

Je dédie ce travail.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	2
CHAPITRE 1: LE PALUDISME D'IMPORTATION.....	5
CHAPITRE 2: ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DU PALUDISME D'IMPORTATION EN LIMOUSIN 1995-2007.....	50
CHAPITRE 3: DISCUSSION.....	123
CONCLUSION.....	153
BIBLIOGRAPHIE.....	156
TABLE DES FIGURES.....	160
TABLES DES TABLEAUX.....	166
TABLES DES MATIÈRES.....	170

INTRODUCTION

Le paludisme est une parasitose due à des hématozoaires du genre *Plasmodium* transmis par des moustiques femelles du genre *Anopheles*. Cette parasitose chez l'homme se manifeste par une maladie fébrile et hémolysante qui constitue un fléau mondial. Le paludisme est la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde. On estime à plus de deux milliards le nombre d'hommes soumis au risque palustre et à plus d'un million le nombre de décès annuels parmi les habitants des régions intertropicales.

La maladie est considérée comme éradiquée en Europe depuis les années cinquante malgré quelques épisodes de paludisme autochtone sporadiques en Corse et en Italie. La quasi-totalité des paludismes diagnostiqués en France métropolitaine ont été contractés lors d'un déplacement hors de France et constitue le paludisme d'importation.

La surveillance épidémiologique du paludisme d'importation en France métropolitaine repose sur un réseau de laboratoires volontaires à dominante hospitalière qui notifie chacun des cas diagnostiqués, puis les transmet au Centre National de Référence du Paludisme. Ce centre regroupe, analyse annuellement ces résultats et les diffuse par la suite. Chacun des cas de paludisme d'importation est notifié sur un formulaire commun à tous les laboratoires. Y sont reportées, les données épidémiologiques, parasitologiques, prophylactiques et la prise en charge thérapeutique.

La région Limousin, par l'intermédiaire du Service de Parasitologie du CHU de Limoges, a déclaré au Centre National de Référence du Paludisme, 215 cas de paludisme d'importation soit une moyenne de 16,6 cas par an, entre 1995 et 2007.

L'objectif de cette thèse sera d'analyser ces différents cas, d'en évaluer l'évolution épidémiologique, de comparer les constatations obtenues aux données nationales pour cette même période.

Dans un premier temps, nous exposerons les principales composantes du paludisme d'importation et les attitudes prophylactiques adaptées à sa prévention. Nous étudierons ensuite, par le biais d'une étude épidémiologique, les cas diagnostiqués en Limousin et traités au CHU de Limoges durant la période 1995-2007. En dernier lieu, une discussion prendra

place autour d'une analyse comparative avec les cas diagnostiqués au niveau national et des aspects économiques de la prévention et du traitement de cette parasitose en France.

CHAPITRE 1 :
LE PALUDISME D'IMPORTATION

I L'accès palustre

Le prodrome à toute impaludation est la piqûre du patient par une anophèle porteuse dans ses glandes salivaires, de *Plasmodium*.

Les symptômes survenant lors de l'infection sont secondaires à la schizogonie érythrocytaire c'est-à-dire à la multiplication du parasite au niveau des hématies. La phase exo-érythrocytaire du cycle de développement du parasite est asymptomatique. La phase de développement hépatique du *Plasmodium* peut durer 6,5 jours chez *P. falciparum* jusqu'à plusieurs mois pour *P. vivax* et *P. ovale*. En effet, dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, une schizogonie hépatique retardée suite au réveil des hypnozoïtes, peut entraîner la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs mois après la piqûre du moustique.

La gravité des accès dépend de l'espèce plasmodiale, de la concentration parasitaire et du degré de prémunition de l'hôte. En fonction de ces critères on différenciera plusieurs types d'accès palustres.

1-1 L'accès simple

L'accès simple de primoinvasion survient lors de l'infection d'un sujet non immun c'est-à-dire n'ayant jamais été exposé au paludisme (c'est le cas des voyageurs).

La phase d'incubation est silencieuse et dure de une à trois semaines après la piqûre par l'anophèle. Cette phase d'incubation correspond à la phase hépatocytaire.

La phase d'invasion se manifeste par une fièvre élevée continue ou irrégulière. Un syndrome polyalgique apparaît avec céphalées, arthromyalgies, et douleurs abdominales. Des troubles digestifs s'ajoutent à ce tableau avec des nausées/vomissements, une anorexie et des diarrhées. On n'observe pas à ce stade de splénomégalie [1].

Ce tableau classique d'un accès simple de primo-invasion peut présenter des variantes. Les accès intermittents classiques peuvent faire suite à l'accès de primo-invasion, soit immédiatement, soit après une phase de latence dans le cas de reviviscences observés pour *P. vivax* et *P. ovale*.

Les manifestations cliniques caractéristiques de l'accès simple intermittent, comportent 3 phases:

- Durant une heure environ : sensation de froid, frissons intenses, hypotension, céphalées avec nausées, élévation de la température et splénomégalie
- Durant environ quatre heures : fièvre à 40°C mal tolérée avec sensation de malaise intense et toujours des céphalées, nausées et vomissements.
- Durant environ deux heures : défervescence thermique, disparition de la splénomégalie, suivie d'un bien-être et d'une euphorie.

Ces trois phases se répètent et se succèdent pendant 10 à 15 jours, toutes les 48 heures (*P. vivax* et *P. ovale*) ou toutes les 72 heures (*P. malariae*).

Les reviviscences palustres peuvent succéder à une primoinvasion après une semaine ou plusieurs mois après un accès simple. Ces reviviscences sont le fait d'infestation par *P. vivax*, *P. ovale*. Elles s'expliquent par le réveil d'hypnozoïtes hépatiques, conduisant, après une schizogonie hépatocytaire à une schizogonie érythrocytaire responsable des manifestations cliniques chez le malade.

Chez *P. falciparum* et *P. malariae*, il n'y a pas de reviviscence possible car il n'existe pas d'hypnozoïtes chez ces deux espèces. On peut tout de même observer des recrudescences d'accès simple chez ces deux espèces, par persistance de formes sanguines de *Plasmodium*.

La difficulté de diagnostic repose sur la non spécificité et le polymorphisme du tableau clinique dans la forme de primo-invasion, entraînant de possibles confusions avec un syndrome grippal ou une gastroentérite surtout en période d'épidémie de ces deux infections. Cependant le diagnostic d'un accès palustre est une urgence médicale car non traités ces accès peuvent évoluer vers un paludisme grave.

1-2 L'accès grave

Il est exclusivement dû à *Plasmodium falciparum* et survient soit d'emblé, soit après 3 à 4 jours d'évolution d'un accès simple non traité.

Le début d'un accès grave peut être progressif, avec des symptômes identiques à ceux d'un accès simple de primo invasion ou brutal avec coma d'emblée.

La phase d'état associe fièvre, troubles neurologiques et des manifestations de défaillance viscérale grave [2].

Les troubles neurologiques sont :

- Des troubles de la conscience allant de l'obnubilation au coma hypnotique le plus souvent sans réflexes ostéo-tendineux ni cornéen.
- Des crises de convulsion surtout chez l'enfant qui coïncident avec les pics de fièvre. Ces convulsions lorsqu'elles surviennent chez un enfant au retour de zone d'endémie palustre doivent faire évoquer un accès palustre.
- Des troubles psychiques lorsqu'il n'y a pas de coma. Ce sont des confusions mentales, des désorientations, des troubles du langage.
- Les troubles cérébelleux se manifestant par une démarche ébrieuse avec dysmétrie.

Les manifestations viscérales sont :

- La splénomégalie, présente dans deux cas sur trois, souvent d'apparition tardive.
- L'hépatomégalie surtout chez l'enfant, associée à une cytolysé des cellules hépatiques.
- L'ictère hémolytique associé à une hépatomégalie avec élévation de la bilirubinémie.
- Une insuffisance rénale fonctionnelle courante se manifestant par des urines rares et foncées.
- L'œdème pulmonaire avec syndrome de détresse respiratoire aigüe après deux ou trois jours.

Sur le plan des lignées sanguines, on observe :

- Une thrombopénie pouvant évoluer en coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD).
- Une leucopénie
- Une anémie hémolytique d'apparition tardive.

L'incidence de ces manifestations sur le pronostic vital du patient est présentée dans le tableau 1.

L'évolution spontanée de ce type d'accès est toujours mortelle. En présence de soins, la mortalité concerne environ 10% des patients.

Les décès sont la conséquence d'un accès grave qui n'a pas ou n'a pu être traité. Ils sont principalement la résultante de troubles neurologiques, respiratoires ou cardio-circulatoires.

Une étude menée sur 107 décès par paludisme d'importation en France entre 1996 et 2003 a permis d'établir une moyenne de 20 décès par an parmi les 7000 cas d'accès palustre enregistrés annuellement [3].

L'analyse de ces cas montre :

- Une grande majorité de décès survient chez les touristes avec une prévalence dans la classe d'âge des 45-60 ans voyageant en Afrique durant moins de 15 jours.
- Une absence totale de chimioprophylaxie dans 63%.
- Une parasitémie majoritairement supérieure à 5%
- Un pic de mortalité durant les mois de Novembre, Décembre et Janvier.

Le motif d'un séjour court donc présumé sans réel risque, explique le fait qu'une chimioprophylaxie ne soit pas envisagée.

Le pic de mortalité durant les mois d'hiver peut s'expliquer par le développement durant cette période d'épidémie de grippe et de gastro-entérite. Ces deux affections pouvant avoir des symptômes proches de celui d'un accès palustre, une erreur de diagnostic peut avoir lieu ou tout du moins retarder sa prise en charge.

Pronostic	Critères cliniques ou biologiques	Fréquence
+++	Toute défaillance neurologique incluant : - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma avec score de Glasgow < 11	+++
+++	Toute défaillance respiratoire incluant : - si VM ou VNI : PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg - si non ventilé PaO ₂ < 60 mmHg et/ou SpO ₂ < 90 % en air ambiant et/ou FR > 32/min - signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	Toute défaillance cardio-circulatoire incluant : - pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire - patient recevant des drogues vasoactives quel que soit le chiffre de pression artérielle - signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension	++
++	Convulsions répétées : au moins 2 par 24 h	+
++	Hémorragie : définition purement clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l	+++
+	Hémoglobinurie macroscopique	+
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dl, hématoците < 20 %	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/l	+
+++	Acidose : - bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l - ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/l)	++
+++	Toute hyperlactatémie : - dès que la limite supérieure de la normale est dépassée - <i>a fortiori</i> si lactate plasmatique > 5 mmol/l	++
+	Hyperparasitémie : dès que parasitémie > 4 %, notamment chez le non immun (selon les contextes les seuils de gravité varient de 4 à 20 %)	+++
++	Insuffisance rénale : - créatininémie > 265 µmol/l ou urée sanguine > 17 mmol/l - et diurèse < 400 ml/24 h malgré réhydratation	+++

VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive ; FR : fréquence respiratoire

Tableau 1 : Critères d'un accès grave d'importation chez l'adulte en France métropolitaine. [4].

L'accès palustre grave a été défini par l'OMS en 1990 (révision en 2000) par la présence d'une parasitémie à *Plasmodium falciparum* et par une ou plusieurs manifestations cliniques ou biologiques définies dans le tableau 2. Ces critères de gravité sont souvent présents dès l'examen initial mais peuvent survenir secondairement à un accès simple non ou mal traité.

Pronostic	Critères cliniques ou biologiques	Fréquence
(?) [§]	Prostration : en règle, extrême faiblesse	+++
+	Troubles de la conscience : score de Glasgow modifié* < 10	++
+++	Détresse respiratoire : définition clinique seulement chez l'enfant	+
++	Convulsions répétées : au moins 2 par 24 h	+
+++	Etat de choc : pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire	+
+++	Œdème pulmonaire (radiologique) : anomalies précisées chez l'enfant	+
++	Saignement anormal : définition purement clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l	+++
+	Hémoglobinurie macroscopique	+
+	Anémie profonde : hémoglobine < 5 g/dl, hémocrite < 15 %	+
+++	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/l	++
+++	Acidose : pH < 7,35 ou bicarbonates < 15 mmol/l	++
+++	Hyperlactatémie : lactates veineux plasmatiques > 5 mmol/l	++
++	Hyperparasitémie : notamment parasitémie ≥ 4 % chez le non immun	+
++	Insuffisance rénale : créatininémie > 265 µmol/l + diurèse < 400 ml/j	+++

[§] Pas de données disponibles

* Le score de Glasgow modifié maximal est de 14 au lieu de 15 par suppression de l'item "réponse motrice non orientée à la douleur"

Tableau 2 : Pronostic et fréquence des symptômes des accès graves de l'adulte selon la définition de l'OMS en 2000 [4].

1-3 Le paludisme viscéral évolutif

Cette forme de paludisme se rencontre en zone d'endémie, lorsque les sujets sont soumis à des infections palustres répétées. Ce paludisme viscéral se rencontre chez les enfants vivant en zone impaludée lorsqu'ils sont en phase d'acquisition de la prémunition et chez les adultes expatriés de longue date.

Les symptômes cliniques sont :

- Une asthénie, une anorexie, un amaigrissement, un retard staturo-pondéral de l'enfant.
- Une dyspnée et un souffle anorganique.
- Une fièvre intermittente autour de 38°C
- Une splénomégalie
- Des œdèmes des membres inférieurs.

Au niveau des lignées sanguines, on observe une pancytopenie : anémie, leucopénie et thrombopénie. La guérison spontanée est rare et l'aggravation est fréquente lorsque *P. falciparum* est incriminé

II Les traitements des accès simples à *Plasmodium falciparum*

Les formes non compliquées représentent environ 95% des paludismes rapportés en France métropolitaine. L'objectif du traitement est la guérison sans rechute, en évitant les complications iatrogènes. Actuellement deux alternatives sont possibles : un traitement par monothérapie ou en bithérapie par les combinaisons thérapeutiques de l'Artémisinine (les TCA). Le choix de l'antipaludique dépendra de l'état clinique du patient (s'il ya vomissement ou pas), de la prise durant le séjour d'une chimioprophylaxie, des contre indications ou des effets secondaires attendus (tableau 3).

La plupart des données présentées dans ce chapitre proviennent de la conférence de consensus sur la prise en charge du paludisme à *P. falciparum* qui s'est tenu en 2007 [4].

2-1 Le traitement par monothérapie

2-1.1 Atovaquone + proguanil

Présent dans la spécialité MALARONE® (Laboratoire GSK) en comprimés dosés à 250 mg d'atovaquone et 100 mg de proguanil. L'atovaquone est une hydronaphtoquinone, inhibitrice des fonctions mitochondriales de *Plasmodium*. En usage seule, le *Plasmodium* développe des mécanismes de résistance qui rendent cette molécule rapidement inefficace. Grâce à l'administration concomitante de proguanil, une synergie d'action protège l'atovaquone des résistances. Ces deux molécules ont une action à la fois sur les schizontes hépatiques et érythrocytaires. Les taux de guérison proches de 100% et une efficacité au moins égale aux autres molécules testées en comparaison dont la méfloquine, l'halofantrine et la quinine ont été démontrés par plusieurs essais cliniques.

La posologie recommandée, chez l'adulte, est de 4 comprimés par jour, en prise unique à heure fixe, au cours d'un repas, pendant 3 jours consécutifs. La biodisponibilité de ce médicament est améliorée si la prise est effectuée avec une boisson lactée ou des aliments contenant des corps gras. En cas de vomissement dans l'heure qui suit la prise, la dose doit être renouvelée après administration préalable d'un antiémétique.

Les effets indésirables les plus souvent rencontrés sont des troubles digestifs, nausées et vomissements, diarrhées. Des réactions allergiques cutanées (urticaire, prurit, éruption cutanée) ont été aussi rapportées.

Des interactions médicamenteuses existent avec notamment les tétracyclines, la rifampicine et les anticoagulants oraux [5].

L'atovaquone est contre indiquée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Cette molécule peut être utilisée dans le traitement de la femme enceinte impaludée.

2-1.2 Méfloquine

La méfloquine est présente dans la spécialité LARIAM® (Laboratoire Roche) sous forme de comprimé à 250 mg. Cette molécule est un schizonticide sur les formes intra-érythrocytaires de *Plasmodium*. La méfloquine a depuis longtemps démontré son efficacité et sert de référence pour l'analyse des nouveaux antipaludiques. Cependant, il est apparu depuis les années 80 des souches de *Plasmodium* résistantes à cette molécule dans le Sud-Est asiatique (Cambodge, nord Viêtnam) ainsi que dans le Bassin Amazonien. Une résistance croisée avec l'halofantrine de certaines souches de *Plasmodium falciparum*, rend l'utilisation de cette dernière déconseillée dès lors que le patient a séjourné dans une zone de résistance à la méfloquine.

La posologie, pour l'adulte, est une dose totale de 25 mg/kg administrable en moins de 24 heures, répartie en trois prises espacées de 6 à 12 heures. De 46 à 60 kg, le schéma est une prise de 3 comprimés suivi 6 à 8 heures plus tard de 2 autres comprimés. Au dessus de 60 kg, le schéma est la prise de 3 comprimés, puis 2 autres 6 à 8 heures plus tard et enfin 1 comprimé 6 à 8 heures plus tard.

La méfloquine présente comme effets indésirables les plus fréquents des effets digestifs (nausée, vomissements très fréquents, diarrhée, crampes abdominales). Cependant, les effets indésirables les plus marquants de la méfloquine sont les troubles neuropsychiatriques pouvant aller de vertiges, troubles du sommeil jusqu'à des crises de panique. Ces effets secondaires semblent être dose dépendant.

Les contre indications majeures sont des antécédents convulsifs et neuropsychiatriques. Des interactions médicamenteuses existent avec le valproate de sodium, les bêtabloquants et la quinine IV.

2-1.3 Quinine

La quinine est la molécule antipaludique la plus anciennement découverte au début du XVIIIème siècle [6]. Actuellement, elle est présente dans trois spécialités :

- QUINIMAX® (Laboratoire Sanofi-Synthélabo) en comprimés sécables à 125 mg et 500 mg contenant 100% d'alcaloïdes-bases mais aussi solution injectable en perfusion intraveineuse à 125mg /1ml, 250mg/2ml et 500mg/4ml (ampoules de 1ml, 2ml et 4 ml). Le QUINIMAX® est en fait une association de quatre sels d'alcaloïdes (gluconate de quinine et de quinidine, chlorhydrate de cinchonine et cinchonidine).
- QUININE CHLORHYDRATE LAFRAN® (Laboratoire Lafran) en comprimés à 250 mg et 500 mg contenant 83,3% d'alcaloïdes-bases.
- SURQUINA® (Laboratoire Innotech international) en comprimés à 250 mg et en ampoules à 245mg/1ml.

La quinine est un alcaloïde du quinquina agissant comme schizonticide sanguin. Elle n'a pas d'action sur les schizontes intrahépatiques.

La quinine reste efficace sur la très grande majorité des souches de *P. falciparum*. Les résistances sont limitées à l'Asie du Sud-Est et à l'Amazonie. En cas de paludisme au retour de ces régions, une association avec des antibiotiques à activité antipaludique doit être mise en place.

La posologie adulte recommandée est des 8mg/kg de quinine toutes les 8 heures soit trois fois par jours en *per os* et toutes les 8 heures par voie IV, pendant 7 jours. Il convient de ne pas dépasser 2,5g par 24 heures. Pour le traitement par voie IV, la posologie est la même que pour la voie orale et l'administration doit être faite diluée dans du sérum glucosé, en perfusion lente d'au moins quatre heures ou par seringue électrique [5].

Les restrictions à l'usage de la quinine sont principalement les troubles cardiaques. La quinine peut, en effet, entraîner des torsades de pointe. Cette toxicité cardiaque est dose dépendante et

apparaît à partir de taux sériques supérieurs à 15mg/ml et lors d'administration intraveineuse trop rapide.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des hypoglycémies en particulier en IV et chez la femme enceinte mais aussi des vertiges, acouphènes et céphalées.

2-1.4 Halofantrine

L'halofantrine est présente dans la spécialité HALFAN® (Laboratoire GSK), en comprimés sécables à 250 mg ou en suspension buvable (flacon de 45 ml à 100mg/5ml).

L'halofantrine est efficace sur la très grande majorité des souches de *P. falciparum*. Il s'agit d'un schizonticide érythrocytaire sans aucune action sur les sporozoïtes et les gamétocytes [5].

La posologie adulte est une dose totale de 24 mg/kg à répartir en 3 prises espacées de 6 heures. Les prises doivent être effectuées à distance de repas gras.

L'halofantrine, comme la quinine, possède une toxicité cardiaque dose dépendante. Un allongement de l'intervalle QT pouvant se manifester par des torsades de pointe, une surveillance cardiaque doit être mise en place avant et pendant le traitement. Ces surveillances nécessaires limitent le traitement à des cas particuliers chez l'adulte et toujours dans le cadre d'une hospitalisation. Des antécédents de cardiopathie chez un patient interdisent l'usage de cette molécule. Les aliments gras potentialisant la biodisponibilité de l'halofantrine, il est conseillé des prises en dehors des repas [5].

L'halofantrine est contre indiquée pour le traitement de l'accès palustre chez la femme enceinte.

2-1.5 Autres molécules

L'usage de la chloroquine (NIVAQUINE®) dans le traitement des accès dus à *P. falciparum*, du fait des nombreuses zones de résistance à cette molécule de par le monde, son usage est limité à quelques régions où les souches de *P. falciparum* sont encore sensibles comme dans la

zone Caraïbe. En pratique, elle n'est plus utilisée que pour le traitement des accès à *P.vivax*, *P.ovale* et *P.malariae*.

La primaquine, présenté sous forme de comprimé à 15 mg de phosphate de primaquine, dans la spécialité PRIMAQUINE® (SANOFI-AVENTIS) est une molécule de la famille des amino-8-quinoléine ayant une action sur les hypnozoïtes, les schizontes hépatiques et sur les gamétocytes. L'utilisation de cette molécule dans le traitement radical du paludisme à *P.vivax* ou à *P. ovale* en complément d'un traitement schizonticide érythrocytaire (par chloroquine), a été recommandée en octobre 2008 par le Haut Conseil de la Santé Publique [7]. Ce traitement permet d'éviter les reviviscences possibles avec ces deux espèces plasmodiales. La posologie recommandée est de 30 mg/j pendant 14 jours suivant l'arrêt du traitement schizonticide érythrocytaire. Cependant, ce traitement est contre indiqué aux patients présentant des déficits en G-6-PD, en NADH méthémoglobine réductase, et chez les femmes enceintes. Les effets indésirables sont de type gastro-intestinal (épigastralgie, nausées) mais peuvent être atténués par la prise durant un repas. La primaquine n'est disponible en France que par une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative dont la demande doit être formulée auprès de l'AFSSAPS.

L'association sulfadoxine-pyriméthamine (FANSIDAR®), surtout utilisée dans les pays anglo-saxons, ne doit plus être envisagée pour le traitement du paludisme d'importation à *P.falciparum* en France (accord professionnel).

2-2 Les bithérapies : nouvelles stratégies thérapeutiques

La piqûre de moustique peut potentiellement inoculer un mélange de parasites avec différentes caractéristiques biologiques. La résistance aux médicaments antipaludiques se développe suite à des mutations spontanées de certains parasites. La pression médicamenteuse a sélectionné des parasites résistants susceptibles de se propager. Pour surmonter les multichimiorésistances, une nouvelle stratégie de traitement antipaludique consiste à utiliser des combinaisons médicamenteuses. Ces associations sont basées sur des synergies d'action entre deux molécules d'actions différentes afin d'améliorer l'efficacité thérapeutique et de retarder le développement de mécanismes de résistance.

Ces combinaisons thérapeutiques sont le plus souvent à base d'artémisinine (TCA). Ces traitements sont administrés sur trois jours et peuvent être suivis, dans la plupart des cas, en dehors d'un cadre hospitalier [8].

2-2.1 Artémether-luméfantrine

Cette association est la seule présente actuellement en France. Elle est commercialisée sous le nom RIAMET® ou COARTEM® (Laboratoire Novartis Pharma) en comprimés à 20mg d'artémether et 120mg de luméfantrine. Ces médicaments font encore partie de la réserve hospitalière, ils ne sont donc pas disponibles en ville à l'heure actuelle.

L'artémether est une lactone de type sesquiterpène, dérivée par hémisynthèse de l'armoise (*Artemisia annua*). Une métabolisation de cette lactone est nécessaire pour obtenir une dihydro-artémisine qui est la forme active de l'artémether. La luméfantrine est une molécule de synthèse obtenu à partir du fluorène. Cette molécule fait partie de la famille des aryl-amino-alcools. Dans ce cas aussi, son métabolite est plus efficace que la molécule parente. Ces deux molécules agissent au niveau des vacuoles digestives du parasite où elles semblent altérer la transformation de l'hème issue du métabolisme de l'hémoglobine, en hémozoïne, pigment du *Plasmodium*. L'artémether et la luméfantrine bloquent aussi la synthèse du DNA et des protéines parasitaires.

Ces médicaments doivent être administrés avec un aliment solide ou une boisson contenant un corps gras afin d'optimiser leur biodisponibilité. Un cycle thérapeutique de trois jours comportant en tout 6 prises administrées sur 60 heures est recommandé comme suit :

- au moment du diagnostic initial (H0)
- puis 8 heures après (H8)
- enfin à H24, H36, H48 et H60, soit deux fois par jour pendant deux jours.

La posologie chez l'adulte, ou à partir de 35 kg, est de 4 comprimés par prise soit 24 comprimés pour le cycle complet. Des études menées sur l'observance des patients aux traitements en 3 jours par TCA, ont montré des résultats élevés [8].

Les principaux effets indésirables sont des céphalées, des vertiges, une toux, des arthromyalgies. Bien que des études menées n'aient pas montré de toxicité cardiaque particulière, une contre indication est appliquée aux patients présentant un allongement congénital familial de l'espace QT [9].

2-2.2 Les autres TCA

D'autres associations médicamenteuses à base de dérivés de l'artémisine existent comme notamment les associations artésunate-amiodaquine, artésunate-méfloquine ou encore artésunate-sulfadoxine-pyriméthamine. Ces associations n'ont pas reçue d'AMM et ne sont pas encore commercialisées en France. L'impossibilité de poursuite du cycle de développement de Plasmodium, en France métropolitaine, du fait de l'absence d'anophèle ne permet pas de sélection de souche résistante. Ceci conjugué à l'existence d'alternatives thérapeutiques ne rend pas indispensable la commercialisation d'autres TCA.

2-2.3 Les associations d'antibiotiques à activité antipaludique avec la quinine

Certains antibiotiques possèdent une activité antipaludique. En France, ils sont utilisables pour traiter les accès simples à *P.falciparum* en association avec la quinine. Leur utilisation se fait hors AMM.

Ils sont utilisables dans deux cas de figures :

- Pour le traitement d'accès palustre provenant de régions du monde où l'on suspecte une résistance à la quinine (Asie du Sud-Est et Amazonie).
- Pour diminuer la durée de traitement par la quinine pour des patients revenant d'Afrique. La durée de traitement passe de 7 jours à 3 jours.

Les deux principales molécules sont :

- La clindamycine : présente dans la spécialité DALACINE® (Laboratoire Pfizer) sous forme de gélules à 75 mg, 150 mg, 300 mg et en ampoule injectable en perfusion à 600 et 900 mg. Elle doit être associée à la quinine. La forme injectable permet, en présence de vomissements, l'administration avec la quinine. La clindamycine est en général bien supportée et est utilisable chez la femme enceinte et chez l'enfant. La durée totale du traitement est de 3 jours.
- La doxycycline : présente sous forme monohydratée dans différentes spécialités (VIBRAMYCINE N®). Le traitement reste de 7 jours mais l'association à la quinine

diminue les échecs thérapeutiques liés à des résistances à la quinine. La doxycycline est elle aussi bien tolérée mais elle reste contre indiquée chez la femme enceinte et chez l'enfant de moins de 8 ans.

2-3 Les schémas thérapeutiques chez l'adulte

2-3.1 Le schéma général

Pour la grande majorité des cas d'accès simple à *P.falciparum*, les choix thérapeutiques reposent sur cinq produits disponibles en France. Ce choix doit tenir compte d'éventuelles contre indications, de l'importance des effets indésirables inhérents à chaque molécule. Les coûts de traitements et les modalités de prises doivent aussi rentrer en considération dans les orientations thérapeutiques.

La révision de la conférence de consensus de la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française (SPILF) en 2007 [4], a validé un protocole de décision sur le choix du produit à utiliser. En se basant sur l'analyse bénéfice-risques des cinq produits, les associations atovaquone-proguanil ou artéméther-luméfantrine sont préconisées en première intention. La quinine et la méfloquine sont conseillées en deuxième ligne en raison d'une durée de traitement long avec la quinine et des effets indésirables neuropsychiques néfastes à l'observance d'un traitement par méfloquine. L'halofantrine ne doit être réservée, chez l'adulte, qu'à des cas bien spécifiques. L'emploi de cette molécule doit se faire en milieu hospitalier en raison de sa toxicité cardiaque.

En présence de vomissements, le recours à la quinine en perfusion intraveineuse est nécessaire jusqu'à l'arrêt des troubles digestifs. Le traitement pourra être poursuivi par un antipaludique per os (quinine, atovaquone-proguanil, artéméther-luméfantrine, ou méfloquine).

L'association thérapeutique quinine+clindamycine avec des doses habituelles de quinine en perfusion et 10mg/kg/8 heures (en 3 perfusion IV d'1 heure) pour la clindamycine permet un traitement de l'accès en trois jours seulement chez l'adulte.

En cas de vomissement dans l'heure qui suit une prise orale, la dose peut être réitérée (sauf pour l'halofantrine). Au-delà de ce délai, on peut considérer que l'absorption a été réalisée (tableau 4).

Pour le traitement des accès palustres à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, chez l'adulte le recours à la chloroquine doit être envisagé, à la posologie de :

- Le premier jour : 600 mg en une prise puis 300 mg six heures plus tard.
- Les deuxième et troisième jours : 300 mg par jours en une prise à heure fixe.

Ce traitement permet d'éliminer les formes plasmodiales sanguines. Il n'a cependant aucune activité sur les hypnozoïtes rencontrés chez *P. vivax* et *P. ovale*. Pour éviter les reviviscences possibles, ce traitement doit être complété, par la prise de primaquine à la posologie de 30 mg/j pendant 14 jours. Bien entendu, ce traitement n'est possible qu'en l'absence des contre-indications précédemment exposées pour cette molécule.

2-3.2 Cas particulier de la femme enceinte

Le paludisme chez une femme enceinte non immunisée ayant fait un séjour en zone tropicale, expose à un avortement ou à un accouchement prématuré. Une impaludation en fin de grossesse peut avoir des conséquences sur le fœtus qui subit lui aussi une infestation (paludisme congénital). Le taux d'infestation du placenta est toujours supérieur à celui du sang. Un diagnostic et un traitement tardif, mettent en jeu les pronostics vitaux de la mère et du fœtus, l'évolution pouvant être rapidement fatale [10].

Compte tenu des complications éventuelles sur le bon déroulement de la grossesse, le traitement de l'accès palustre des femmes enceintes, du fait d'une potentielle aggravation, doit être entrepris dans la cadre hospitalier.

Le traitement par quinine est le seul traitement ayant démontré une totale innocuité. L'association l'atovaquone-proguanil doit être utilisée comme recours. L'état actuel des recherches de pharmacovigilance sur l'artéméther et la méfloquine ne permet pas de conseiller ces molécules dans le traitement de la femme enceinte. L'association quinine+clindamycine est utilisable chez la femme enceinte.

L'halofantrine est quant à elle fortement contre indiquée.

Tableau 3 : Les principaux antipaludiques utilisables pour le traitement de l'accès simple à *P. falciparum* chez l'adulte [4].

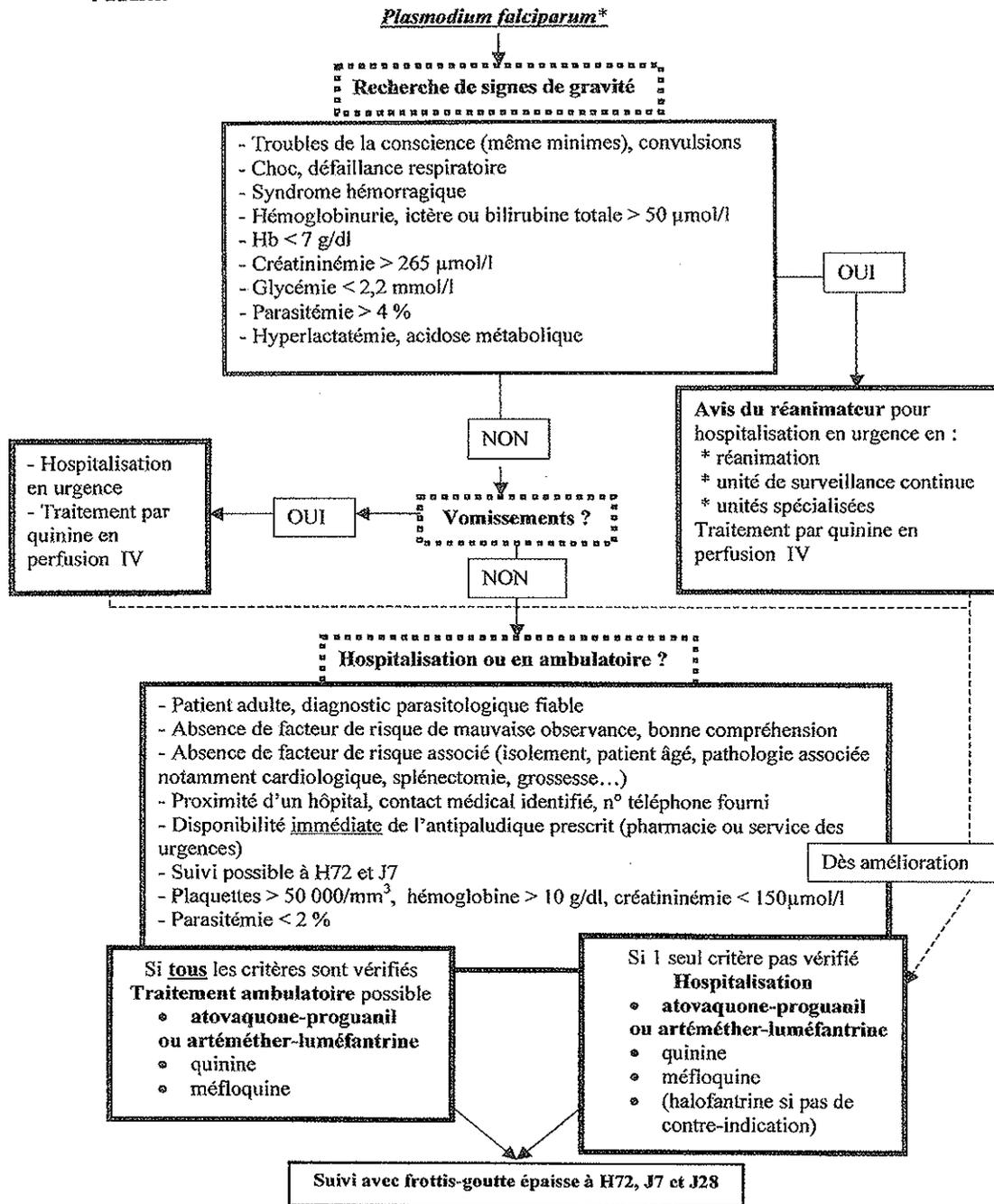
Antipaludique	Ligne de traitement	Arguments « pour »	Arguments « contre »	Contre-indications	Effets secondaires principaux	Posologie
Atovaquone + proguanil Malarone®	1 ^{er} ligne	- Traitement court - Tolérance générale	- Vomissements - Faible biodisponibilité (atovaquone)	- Aucune sauf allergie à l'un des constituants	Nausées et vomissements	- 4 cp en 1 prise à renouveler 2 fois à 24 h d'intervalle au cours d'un repas (soit 12 cp au total sur 48 h) - à partir de 40 kg
Artéméthér + luméfétrine Riamet® Coartem®	1 ^{er} ligne	- Rapidité d'efficacité - Traitement court - Tolérance générale	- Faible biodisponibilité (luméfétrine)	- Non recommandé si grossesse et allaitement - Troubles de conduction intra-ventriculaires de haut degré	- Céphalées, vertiges - Troubles digestifs	- 4 cp en 1 prise à H0, H8, H24, H36, H48 et H60 (2 fois/j pendant 3 j) avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras (soit 24 cp au total en 60 h) - à partir de 35 kg
Quinine - Quinimax® cp à 500 et 125 mg - Quinine Lafan® cp à 500 et 250 mg - Surquina® cp à 250 mg	2 ^e ligne	Possible si grossesse	- Tolérance moyenne - Traitement long	- Pratiquement pas sauf antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique ou allergie (rare) - Troubles de conduction de haut degré	- Cinchonisme* : troubles digestifs, céphalées, acouphènes ++ (a.2) - Troubles du rythme (surdosage)	- 8 mg/kg /8 heures pendant 7 jours (= 1 cp à 500 mg x3/j chez l'adulte de poids moyen ; ne pas dépasser 2,5 g/j) - Perfusion IV si vomissements (même posologie)
Méfloquine Lariam® cp à 250 mg	2 ^e ligne	Traitement court	Mauvaise tolérance	- ATCD neuro-psychiques (dont convulsions), d'intolérance à la méfloquine et de fièvre bilieuse hémoglobinurique - Traitement par acide valproïque - Insuffisance hépatique sévère - Relais d'halofantrine*** - Non recommandé si grossesse	- Troubles digestifs, céphalées, vertiges (fréquents) - Troubles neuro-psychiques (dont convulsions) : rares mais potentiellement graves	- 25 mg/kg en 3 prises espacées de 8 heures - en pratique : 3 cp puis 2 cp (puis 1 cp si > 60 kg)
Halofantrine Halfan® cp à 250 mg et suspension à 100mg/5ml	3 ^e ligne (si situation particulière)	- Rapidité d'action - Traitement court - Tolérance générale	- Cardiotoxicité - Absorption faible et variable (rares échecs possibles)	- ATCD de troubles du rythme et de fièvre bilieuse hémoglobinurique - Hypokaliémie, - Médicaments allongeant QT - QTc allongé - Insuffisance cardiaque - Relais de méfloquine*** - Grossesse	- Cardiotoxicité : allongement QTc très fréquent ; troubles du rythme (rares/graves)	- 25 mg/kg en 3 prises espacées de 6 heures, à jeun (en pratique 2 cp x 3) + 2 ^e cure à J7-J10 chez le non immun (à dose réduite**) - En milieu hospitalier (surveillance ECG notamment entre 2 ^e et 3 ^e prise)

* La survenue d'un cinchonisme et notamment d'acouphènes n'est pas un signe de surdosage mais un signe « d'imprégnation » par quinine : elle ne doit pas entraîner une réduction de posologie

** Posologie non validée, risque accru de cardiotoxicité à dose pleine

*** Potentialisation de la cardiotoxicité

Tableau : Schéma thérapeutique de l'accès palustre à *P.falciparum* chez l'adulte [4].



2-4 Les schémas thérapeutiques chez l'enfant

Le traitement ne doit être entrepris qu'à l'occasion d'une hospitalisation. La révision de la conférence de consensus en 2007, recommande l'usage de la méfloquine avec prise préalable d'un antiémétique, de l'atovaquone-proguanil ou de l'association artéméther-luméfantrine (tableau 5).

2-4.1 La méfloquine

Il n'existe pas de présentation du LARIAM® adapté à la petite enfance. Cependant, les comprimés à 250mg sont quadrisécables. Le Vidal ne recommande une utilisation qu'à partir de 3mois ou 5kg [5] La posologie est de 25mg/kg administré en 2 prises espacées de 12 heures. Avant l'âge de 6 ans, il est conseillé d'écraser les comprimés afin d'en améliorer l'administration. Un fractionnement des prises ainsi que l'administration d'un antiémétique du type dompéridone 15 à 30 minutes avant la prise de méfloquine peut permettre de diminuer l'incidence des vomissements. Des antécédents des convulsions contre indiquent l'utilisation de ce produit.

2-4.2 L'atovaquone-proguanil

Une forme pédiatrique de la MALARONE® est disponible. Elle est dosée à 62,5 mg d'atovaquone et 25 mg de proguanil. Cette présentation a reçu une AMM en 2005 pour le traitement curatif des accès palustres chez l'enfant de plus de 5 ans.

La posologie est de 20 mg/kg d'atovaquone et 8mg/kg de proguanil par jour pour un traitement de 3 jours.

Le schéma posologie journalier, en fonction du poids de l'enfant, est le suivant :

- de 5 kg à moins de 9 kg : 2 comprimés enfants (62,5mg/25mg)
- de 9 kg à moins de 11 kg : 3 comprimés enfants
- de 11 kg à moins de 21 kg : 1 comprimé adulte (250mg/100mg)
- de 21 kg à moins de 31 kg : 2 comprimés adultes
- de 31 kg à moins de 40 kg : 3 comprimés adultes
- à partir de 40 kg : 4 comprimés adultes

La prise orale, comme chez les adultes, doit être effectuée avec une boisson lactée ou durant d'un repas.

2-4.3 L'association artéméther-luméfantine

Il n'existe pas de forme enfant de cette association. Le dosage existant est envisageable pour traiter à la fois les adultes et les enfants à partir de 5 kg. Les posologies chez l'enfant sont relatives à son poids :

- de 5 kg à moins de 15 kg : 1 comprimé par prise (120 mg/ 20 mg)
- de 15 kg à moins de 25 kg : 2 comprimés par prise
- de 25 kg à moins de 35 kg : 3 comprimés par prise
- à partir de 35 kg : 4 comprimés par prise

La durée globale du traitement est de 3 jours et les prises se font comme chez l'adulte à H0, H8, H24, H36, H48, et H60.

La prise peut être facilitée chez l'enfant de moins de 6 ans en écrasant les comprimés. La biodisponibilité, bien que déjà très bonne, est améliorée par une prise avec une boisson lactée ou un repas riche en lipides [9].

2-4.4 L'halofantrine

Une présentation pédiatrique de la spécialité HALFAN® existe sous la forme d'une suspension buvable à 100mg/5ml. Le Vidal 2007 préconise un poids minimum de 10 kg pour l'utilisation de cette molécule. La posologie est de 8mg/kg en 3 prises toutes les 6 heures. Le traitement complet consiste en deux cures à 7 jours d'intervalle [5]. Comme chez l'adulte, il est conseillé de donner le produit en dehors des repas pour éviter les risques de surdosage. L'halofantrine étant un médicament potentiellement torsadogène, son utilisation nécessite préalablement la réalisation d'un ECG. Toute anomalie cardiaque contre indiquera alors son utilisation. Un deuxième ECG avant la deuxième cure et une comparaison avec les résultats précédents devra avoir lieu. Des restrictions strictes à l'emploi de cette molécule existent. Ainsi tout enfant présentant des troubles ou des antécédents familiaux de troubles cardiaques ne peut être traité par halofantrine. De même, les enfants ayant reçu une chimioprophylaxie basée sur la prise de méfloquine ne peuvent recevoir un traitement par halofantrine.

2-4.5 La quinine

La quinine n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 9kg. Le dosage à 125 mg de chlorhydrate de quinine dans la spécialité QUINIMAX 125 MG® est la plus adaptée au traitement chez l'enfant. La posologie recommandée est de 8mg/kg toutes les 8 heures pendant 7 jours. L'amertume des comprimés est un obstacle à la prise orale chez l'enfant. Cependant, dans les formes non compliquées, la voie intraveineuse doit être réservée aux cas de vomissement et uniquement pendant la durée de ce symptôme [4]. Les risques cardiaques inhérents à la prise de quinine par voie IV, nécessite une surveillance permanente de la fonction cardiaque de l'enfant. Pour la voie intraveineuse, le dosage 250mg/2ml est adapté à l'enfant de plus de 30 kg et le dosage 125mg/1ml l'est pour l'enfant de 16 à 30 kg. La posologie IV est la même que pour la voie orale.

2-4.6 Recommandations thérapeutiques

La révision de la conférence de consensus en 2007 a établi un protocole décisionnel pour le traitement de l'accès palustre chez l'enfant [4] (tableau 6).

Ce traitement ne doit être entrepris que dans le cadre d'une hospitalisation. Le traitement en première intention peut être réalisé par la méfloquine, l'atovaquone-proguanil ou l'association artéméther-luméfántrine.

L'halofantrine reste employée dans nombre de services hospitaliers mais compte tenu de sa cardiotoxicité, il doit s'agir d'une alternative à l'usage des trois molécules précédemment citées.

Le traitement par quinine *per os* requiert une adhésion parfaite à un traitement long. Il s'agit là aussi d'un traitement en deuxième ligne. La quinine IV doit rester une alternative en cas de vomissement et doit être relayée le plus rapidement possible par la voie orale.

Pour le traitement des accès palustres à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, chez l'enfant de plus de 10 kg, le recours à la chloroquine doit être envisagé au même titre que chez l'adulte, mais la posologie de :

- Le premier jour : 10mg/kg en une prise puis 5mg/kg six heures plus tard.
- Les deuxième et troisième jours : 5mg/kg par jours en une prise à heure fixe.

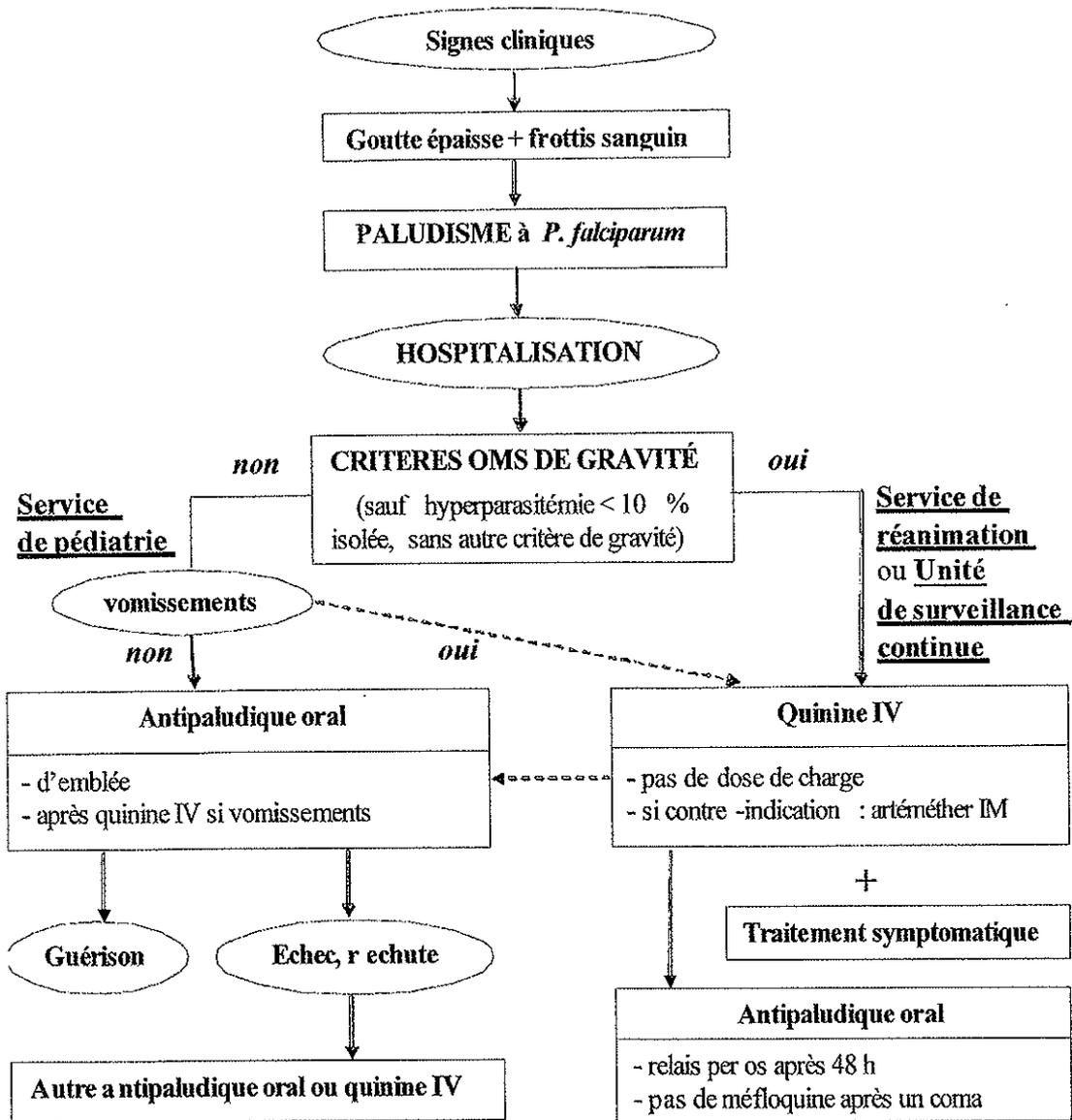
Comme chez l'adulte, pour éviter les reviviscences possibles avec *P. vivax* et *P. ovale*, ce traitement doit être complété, par la prise de primaquine à la posologie de 0,5 mg/kg/j (sans dépasser 30 mg/j) pendant 14 jours. Bien entendu, ce traitement n'est possible qu'en l'absence des contre-indications précédemment exposées pour cette molécule.

Tableau 5 : Les principaux antipaludiques utilisable pour le traitement de l'accès simple à *P. falciparum* chez l'enfant [4].

Molécule	Galénique	Posologie	Avantages	Inconvénients	Précautions d'emploi
Méfloquine	Lariam® Comprimés à 250 mg	25 mg/kg Répartition en : 15 mg/kg H0 et 10 mg/kg H12 ou 8 mg/kg H0, H6-8, H12-16	Une cure en un jour Tolérance cardiaque	Pas de galénique adaptée au nourrisson et au petit enfant Intolérance digestive	Traitement préalable de la fièvre Traitement antiémétique avant la prise orale Redonner la prise orale si vomissements dans l'heure
Atovaquone-proguanil	Malarone® Comprimés adulte à 250 mg/100 mg Comprimés enfant à 62,5 mg /25 mg	20/8 mg/kg/j pendant 3 jours (prise unique quotidienne) 5-< 9 kg : 2 cps enfant/j 9-< 11 kg : 3 cps enfant/j 11-< 21 kg : 1 cp adulte/j 21-< 31 kg : 2 cps adulte/j 31-< 40 kg : 3 cps adulte/j ≥ 40 kg : 4 cps adulte/j	Tolérance cardiaque	Pas de galénique adaptée au nourrisson et petit enfant Durée de traitement Intolérance digestive	Faire prendre avec un repas ou une collation lactée Redonner la prise orale si vomissements dans l'heure
Artéméter-luméfantrine	Riamet® ou Coartem® Comprimés à 120 mg/20 mg	6 prises orales à H0, H8-12, H24, H36, H48, H60 5-< 15 kg : 1 cp/prise 15-< 25 kg : 2 cps/prise 25-< 35 kg : 3 cps/prise ≥ 35 kg : 4 cps/prise	Tolérance cardiaque	Pas de galénique adaptée au nourrisson et petit enfant Durée de traitement	Redonner la prise orale si vomissements dans l'heure
Halofantrine	Halfan® Suspension à 100 mg/5 ml Comprimés à 250 mg	1 ^{ère} cure : 24 mg/kg soit 8 mg/kg à H0, H6, H12 2 ^{ème} cure à J7 (si pratiquée, faire une dose réduite)	Galénique adaptée Tolérance digestive	Toxicité cardiaque Nécessité de 2 cures Modalités de la 2 ^{ème} cure mal connues	Respect strict des contre-indications ECG avant et sous traitement lors des 2 cures Ne pas redonner la prise orale si vomissements quel que soit le délai de survenue
Quinine orale	Quinimax® Comprimés à 500 et 125 mg Surquina® Comprimés à 250 mg	8 mg/kg trois fois par jour pendant 7 jours	Recul d'utilisation	Cinchonisme Risque d'intoxication Durée de traitement	Nécessité d'une compliance parfaite

Avant l'âge de 6 ans, les comprimés doivent être écrasés

Tableau 6 : schéma thérapeutique de l'accès palustre chez l'enfant [4].



Antipaludique oral : 1^e intention : méfloquine, atovaquone -proguanil, artémether -luméfantrine
 2^e intention : halofantrine , quinine

III Les traitements de l'accès grave

Le paludisme grave d'importation est une urgence qui met rapidement en jeu le pronostic vital. Non traité, l'accès grave est fatal en deux ou trois jours. Même traité, la mortalité reste lourde entre 10 et 30% [2]. Son traitement ne peut se dérouler qu'en milieu hospitalier. L'initiation du traitement doit se faire dans l'heure qui suit le diagnostic. La prise en charge associe un traitement antiparasitaire, un traitement symptomatique et une surveillance accrue qui ne peut avoir lieu que dans un service de réanimation. Le but du traitement parasitaire est une diminution rapide de la charge parasitaire présente dans le sang. Pour cela, l'emploi de schizonticides puissants est nécessaire.

3-1 L'accès grave chez l'adulte

3-1.1 Le traitement par la quinine

La quinine injectable reste l'antipaludique schizonticide de référence. La voie intraveineuse est la plus adaptée pour faire diminuer rapidement la parasitémie sanguine. Cependant une injection par voie intraveineuse directe est à proscrire car elle entraînerait une mort par défaillance cardiaque. Une perfusion lente (au moins quatre heures) doit être mise en place après dilution dans un soluté massif (sérum glucosé, chlorure de sodium à 0,9%).

La conférence de consensus de 1999, préconise l'administration d'une dose de charge de 16 mg/kg perfusée en 4 heures. Par la suite une dose d'entretien est mise en place, sur la base de 24mg/kg/24 heures. Cette dose de charge a pour but d'obtenir une concentration plasmatique rapide de schizonticide. Un dosage régulier de la quininémie est recommandé pour vérifier que les taux plasmatiques de quinine restent compris entre 10 et 12 mg/l, soit des taux efficaces [11].

La durée totale du traitement est de 7 jours et un passage à la voie orale si cela est possible peut être envisagé à partir du 3^{ème} jour de traitement.

La surveillance de la fonction cardiaque, et notamment l'allongement de l'intervalle QT, est une nécessité. Cette surveillance doit être accrue en présence de facteurs à risques : personnes

âgées, hypokaliémie, pathologies cardiaques sous-jacentes, prise de médicament contre l'hypertension ou de diurétique.

Une surveillance de l'évolution d'une possible hypoglycémie (surtout chez la femme enceinte) est elle aussi préconisée, la quinine entraînant une hypersécrétion d'insuline. Un contrôle toutes les quatre heures est recommandé.

Les contre indications à ce traitement sont des antécédents de fièvre bilieuse hémoglobinurique, des troubles du rythme grave et des traitements préalables par méfloquine, halofantrine ou de quinine à dose curative dans les deux jours précédents [5].

3-1.2 Le traitement par les dérivés de l'artémisinine

Ces dérivés sont des schizonticides d'action plus rapide que la quinine [4]. Les formes injectables d'artéméther ne sont disponibles en France que dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative. En conséquence, les indications en France des dérivés de l'artémisinine restent très limitées pour les accès graves : allergie à la quinine, fièvre bilieuse hémoglobinurique, trouble sévère de la conduction cardiaque, voire retour d'une zone de résistance à la quinine.

3-1.3 Les traitements par antibiotiques

La doxycycline et la clindamycine sont les antibiotiques à activité antiplasmodiale utilisables pour le traitement de l'accès grave. Ces molécules n'ayant qu'une activité parasitostatique, elles ne doivent pas être utilisées seules mais en association à la quinine. L'association de la doxycycline (100mg/12h chez l'adulte) ou de la clindamycine (10mg/kg/8h chez l'enfant et la femme enceinte) à la quinine a été recommandée [4]. L'initiation du traitement se fait par intraveineuse puis par voie orale dès que possible. L'utilisation de cette association antibiotique-quinine doit être réservée aux cas de paludisme provenant de zones de quinino-résistance.

3-2 L'accès grave chez l'enfant

3-2.1 La quinine

La quinine en intraveineuse reste le traitement de référence de l'accès grave chez l'enfant.

La dose de charge n'est pas utilisée chez l'enfant en raison de risques, plus élevés que chez l'adulte, d'une toxicité cardiaque.

La posologie standard est de 24mg/kg/j de quinine-base ce qui correspond à une perfusion de 8mg/kg de quatre heures, toutes les 8 heures. Comme chez l'adulte, une surveillance étroite de la conduction cardiaque (ECG) est nécessaire. Un dosage de la quininémie est recommandé dès la 24^{ème} heure.

Un relais par voie per os doit être mis en place dès que l'état de l'enfant le permet par l'un des antipaludiques oraux. La durée totale de traitement est de 7 jours. Si un relais par méfloquine, halofantrine ou artéméther-luméfantrine est envisagé, il doit avoir lieu 12 heures après l'arrêt de la quinine. Le relais par atovaquone-proguanil ne nécessite pas de délai.

Si l'enfant est en état de coma, le traitement IV doit être prolongé au minimum 24 heures après le réveil et le relais ne doit pas être fait par méfloquine afin d'éviter des séquelles neuropsychiques [4].

3-2.2 Les dérivés de l'artémisinine

En France, seule la spécialité PALUTHER® contenant de l'artéméther est disponible. Ce médicament est distribué à l'hôpital et en ATU à titre nominatif. Sa posologie est la même que pour un accès simple : 1,6 mg/kg toutes les 12 heures à J1, puis 1,6 mg/kg/j en injection intramusculaire unique de J2 à J3. Le recours à l'artéméther doit rester une alternative à un traitement par quinine lorsque celui-ci est contre indiqué (fièvre hémoglobinurique ou allergie) [4].

3-2.3 Les antibiotiques

Leur utilisation avec la quinine reste limitée aux cas issus de zones supposées quinino-résistantes. D'autre part la doxycycline est contre indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans du fait de risque de dyschromie dentaire [5].

IV La prophylaxie anti-vectorielle individuelle

La protection contre les piqûres d'anophèle doit être la première des protections antipaludiques du voyageur. En effet, sans piqûre de moustique, il ne peut y avoir d'inoculation du *Plasmodium*. Bien que piquant toute la journée, les anophèles ont une activité nuisible maximale entre le coucher et le levée du soleil : c'est pendant cette période que la protection doit être maximale [12]. Trois mesures de protection anti-vectorielle, seules ou en association, permettent de se prémunir contre les piqûres d'insectes : la moustiquaire (de préférence imprégnée), les vêtements longs (eux aussi imprégnés) et les répulsifs cutanés.

4-1 La moustiquaire

Les moustiquaires sont un mode de protection nocturne contre les moustiques. Il est préférable que le tissu constitutif de la moustiquaire soit imprégné d'insecticide comme l'on démontrés de nombreuses études sur les incidences comparatives du paludisme chez une population protégée par moustiquaire imprégnée et chez une autre population avec une simple moustiquaire [13].

Les insecticides à base de molécules de la classe des pyréthrinoïdes parmi lesquels la perméthrine et la deltaméthrine sont applicables sur les moustiquaires. Leur rémanence est très importante de l'ordre de 2 à 6 mois. Des moustiquaires pré imprégnées durant leur fabrication sont disponibles en France, en pharmacie : imprégnation par perméthrine à 2% commercialisée sous le nom OLYSET 20G/KG® ou par deltaméthrine chez PERMANET 50 MG/M²® [14]. Bien que ces produits soient lavables 3 à 4 fois sans perdre leur pouvoir protecteur, des ré-imprégnations sont toujours possibles.

Dans le cas des jeunes enfants, l'emploi de moustiquaires de berceau, si possible imprégnées de perméthrine, est le moyen de protection prioritaire [15].

La toxicité de l'insecticide déposé sur la moustiquaire est considérée comme nulle. Les contacts entre la bouche de l'enfant et le tissu imprégné ne sont cependant pas souhaitables. La conférence de consensus de 1999, recommande chez le jeune enfant de le laver avant de le protéger par la moustiquaire ceci afin d'éliminer les répulsifs cutanés lorsque ceux-ci ont été préalablement appliqués [13].

4-2 La protection vestimentaire

Le port de vêtements couvrant au maximum la surface corporelle, durant la journée et le soir, fait partie des recommandations de l'Institut Pasteur [12]. Comme pour les moustiquaires, l'imprégnation d'insecticide augmente le pouvoir protecteur des vêtements. De nombreuses spécialités sont disponibles en France. Le tableau en présente les principales. La perméthrine est là aussi une des molécules les plus utilisées en raison de sa rémanence durant 2 mois et sa résistance à 4 à 6 lavages. L'application par trempage ou pulvérisation dans une solution à 4% est recommandée. Le DEET est aussi utilisable mais cette molécule est photolabile et s'évapore protégeant seulement 2 jours [13].

4-3 Les répulsifs cutanés

L'application de répulsifs cutanés sur les parties découvertes du corps, est la première des protections à mettre en œuvre. Il est important, pour des raisons pratiques que ces répulsifs aient une durée de rémanence importante. Quatre principes actifs qui éloignent les moustiques sans toutefois les tuer, ont une efficacité contre les piqûres d'anophèles pendant au moins 6 heures, s'ils sont utilisés à des concentrations suffisantes :

- Le diéthyltoluamide ou DEET, à une concentration de 20 à 50% : il s'agit d'un des plus répulsifs mis sur le marché en 1940. Présentée en lotion, crèmes ou mélanges cosmétiques, cette molécule a une durée d'action de 6 à 8 heures voire 12 heures si du silicone lui est adjoint. [14]. Les effets indésirables rapportés, découlant de l'utilisation cutanée du DEET, sont des troubles neurologiques. Ces troubles ont été enregistrés après une utilisation prolongée et sur des surfaces corporelles étendues chez des jeunes enfants. Il s'agissait de d'ataxie, de confusion et de trouble de l'élocution. Son ingestion est quant à elle beaucoup plus néfaste. Dans ces conditions, l'AFSSAPS déconseille l'usage du DEET chez le jeune enfant de moins de 30 mois et réserve son utilisation aux adultes. [4].

- L'IR 35/35 à plus de 20%: commercialisé depuis 1970 à une concentration de 25%, cette molécule ne présente pas d'effets indésirables autres que des irritations oculaires en cas de contact ophtalmique, ce qui lui permet d'être conseillée pour la protection du jeune enfant dès l'âge de 6 mois [13].
- Le p-menthane-3,8 diol ou citriodiol à une concentration de plus de 20%: comme l'IR 35/35, il n'a pas été recensé d'effets indésirables dès lors que l'application reste cutanée. En conséquence, le bénéfice-risque favorable autorise son utilisation chez l'enfant dès 6 mois [13].
- L'Icaridine ou KBR 3023 à plus de 20% : employée depuis 1990, outre des irritations oculaires, cette molécule ne présente pas d'effets indésirables susceptibles d'en interdire l'usage chez le jeune enfant à condition d'utiliser des dosages inférieurs à 20% [13].

L'IR 35/35 est le seul répulsif non contre indiqué par l'AFSSAPS chez la femme enceinte, à des concentrations de 20 à 35%, compte tenu de l'absence de notification d'effets indésirables chez le nouveau-né, après 20 ans d'utilisation pendant la grossesse [4].

Chez l'enfant, la Société Française de pédiatrie recommande pour les enfants de moins de 30 mois :

- en dessous de 6 mois, l'abstention de tout répulsif compte tenu de l'immaturation de la barrière hémato-encéphalique.
- de 6 mois à 30 mois, le DEET entre 10 et 30%, le citriodiol de 20 à 30%, l'IR35/35 à 20%.

La liste des recommandations de l'AFSSAPS et des spécialités disponibles est représentée dans le tableau 7.

4-4 Les autres modes de protection

Les insecticides atmosphériques diffusables soit par vaporisation dans les pièces d'habitation soit par l'intermédiaire de diffuseurs électriques continus ont une efficacité variable en fonction de l'aération de la pièce. Les diffuseurs électriques utilisent des plaquettes ou des liquides insecticides. Des études menées chez des habitants en zone d'endémie palustre ont montré que la pulvérisation d'insecticides rémanents à base de pyréthriinoïdes dans les habitations diminue la fréquence des crises palustres [13]. Ces dispositifs sont à tenir hors de portée des enfants. Pour l'utilisation de serpentins fumigènes, une attention particulière sera portée sur la nature des composants insecticides, certains produits contenant du DDT ou du lindane, des insecticides très toxiques.

La climatisation, sans être un mode de protection à part entière, réduit l'agressivité des moustiques mais ne les empêche pas de piquer. Elle ne doit donc pas se substituer à l'usage d'insecticide [12].

Tableau : Recommandation AFSSAPS, pour l'utilisation des répulsifs cutanés [4].

Catégorie d'âge	Substance active	Concentrations	Exemple de formulations commerciales
De 30 mois à 12 ans	Citriodiol ^a	20 à 50 %	Mosiguard (spray) Antimosquitospray
	IR 3535	20 à 35 %	Akipic (gel) ^d , Cinq sur cinq Tropic lotion ^e Duopic lotion adulte, Manouka lotion citronnelle zones tropicales, Mouskito (spray ou roller), Prebutix zones tropicales (gel ou lotion)
	DEET ^b	20 à 35 %	Mouskito Tropic ^f (spray ou roller), Mouskito Travel ^f stick, Mouskito Tropical spray ^f
	KBR 3023 ^c	20 à 30 %	Insect écran peau enfant
> 12 ans	Les mêmes substances que la catégorie précédente	aux mêmes concentrations sauf pour le DEET : de 20 à 50 %	Tous ceux cités + Insect écran peau adulte (gel ou spray), King, Mouskito tropical spray, Pikpa adultes, Repel insect adultes
	+ KBR 3023 ^c	20 à 30 %	Insect écran spécial tropic
Femmes enceintes	IR 3535	20 à 35 %	Akipic (gel), Cinq sur cinq Tropic lotion, Duopic lotion adulte, Manouka lotion citronnelle zones tropicales, Mouskito (spray ou roller), Prebutix zones tropicales (gel ou lotion),

^a sauf si antécédents de convulsions ;

^b sauf si antécédents de convulsions ; éviter les contacts du diéthyl toluamide (DEET) avec les plastiques, vernis, verres de montres et lunettes ; attention, le DEET diminue l'efficacité des crèmes solaires (environ 1/3).

^c limiter l'utilisation consécutive à un mois

^d le fabricant le recommande à partir de 4 ans

^e le fabricant le recommande à partir de 36 mois

^f le fabricant le recommande à partir de 5 ans

Précautions d'emploi : Pas plus de 3 applications/jour. Eviter le contact avec les yeux. Ne pas appliquer sur les muqueuses ou sur des lésions cutanées étendues. Ne pas appliquer en cas d'antécédents d'allergie cutanée.

V La chimioprophylaxie

La chimioprophylaxie peut se définir comme la prise régulière d'un médicament qui protège le sujet de l'apparition et du développement morbide d'accès palustres. Ce mode de protection doit être mis en place chez les voyageurs et les migrants non immuns entrant en région d'endémie palustre.

5-1 Le choix du schéma chimioprophylactique

5-1.1 Généralités sur la prescription d'un chimioprophylaxie

Depuis 1999, la délivrance des médicaments antipaludiques ne peut se faire que sur prescription médicale. Cette prescription formalisant le choix du schéma prophylactique, doit être la résultante d'une analyse des données concernant le voyageur, le pays visité et les conditions de séjours.

Le recueil des informations concernant le patient a pour objectif d'évaluer les contre-indications, les risques de survenue d'interactions médicamenteuses et d'apprécier les possibilités socio-économiques d'accès à ces médicaments.

Les informations concernant le voyage notamment les zones traversées, la saison, la durée et les conditions matérielles du séjour, ont pour but d'évaluer au mieux le risque réel d'exposition.

5-1.2 Classification des pays de contamination d'un point de vue chimioprophylactique

Une liste des pays de contamination possible par le paludisme est établie chaque année par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Cette liste est notamment publiée, en juin, dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) de l'Institut de Veille Sanitaire. Les pays y sont classés en fonction de leur risque de contamination et de la présence des souches plasmodiales chloroquino-résistantes. Cette classification comporte trois groupes de pays :

Tableau 8 : Evolution entre 1995 et 2007 de la classification de pays où une chimioprophylaxie est nécessaire [17, 18, 19,20].

	1995-1997	1998-1999	2000-2004	2005	2007		1995-1997	1998-1999	2000-2004	2005	2007
Afghanistan	2	2	2	2	3	Malawi	3	3	3	3	3
Afrique du Sud	2	3	3	3	3	Mali	2	2	2	3	3
Arabie Saoudite	2	2	2	3	3	Mauritanie	2	2	2	2	3
Argentine	1	1	1	1	1	Mayotte	3	3	3	3	3
Bangladesh	3	3	3	3	3	Mexique	1	1	1	1	1
Belize	1	1	1	1	1	Mozambique	3	3	3	3	3
Bénin	2	3	3	3	3	Myanmar	3	3	3	3	3
Bhoutan	2	2	2	3	3	Namibie	2	2	2	2	3
Bolivie	3	3	3	3	3	Népal	2	2	2	2	2
Botswana	2	2	3	3	3	Nicaragua	1	1	1	1	1
Brésil	3	3	3	3	3	Niger	2	2	2	2	3
Burkina Faso	2	2	2	2	3	Nigéria	3	3	3	3	3
Burundi	3	3	3	3	3	Ouganda	3	3	3	3	3
Cambodge	3	3	3	3	3	Pakistan	2	2	2	3	3
Cameroun	3	3	3	3	3	Panama	3	3	3	3	3
Chine	1	2	3	3	3	Papouasie Nlle Guinée	3	3	3	3	3
Colombie	3	3	3	3	3	Paraguay	1	1	1	1	1
Comores	3	3	3	3	3	Pérou	3	3	3	3	3
Costa Rica	1	1	1	1	1	Philippines	2	2	2	3	3
Côte-d'Ivoire	2	2	2	3	3	Rép. Dominicaine	1	1	1	1	1
Djibouti	3	3	3	3	3	Rép. Centrafricaine	3	3	3	3	3
Equateur	3	3	3	3	3	Rép Dém. du Congo	3	3	3	3	3
Erythrée	3	3	3	3	3	Rwanda	3	3	3	3	3
Ethiopie	3	3	3	3	3	El Salvador	1	1	1	1	1
Gabon	3	3	3	3	3	Sao Tomé et Príncipe	3	3	3	3	3
Gambie	2	2	2	3	3	Salomon (Iles)	3	3	3	3	3
Ghana	2	2	2	3	3	Sénégal	2	2	2	3	3
Guatemala	1	1	1	1	1	Sierra Léone	2	2	3	3	3
Guinée	2	2	2	3	3	Somalie	2	2	2	3	3
Guinée-Bissau	2	2	2	3	3	Soudan	3	3	3	3	3
Guinée Equatoriale	3	3	3	3	3	Sri Lanka	2	2	2	2	2
Guyana	3	3	3	3	3	Surinam	3	3	3	3	3
Guyane française	3	3	3	3	3	Swaziland	3	3	3	3	3
Haïti	1	1	1	1	1	Tadjikistan	1	1	1	2	2
Honduras	1	1	1	1	1	Tanzanie	3	3	3	3	3
Inde	2	2	2	2	2	Tchad	2	2	2	2	3
Indonésie	2		3	3	3	Thaïlande	3	3	3	3	3
Iran	2	2	2	3	3	Timor Oriental	3	3	3	3	3
Iraq	1	1	1	1	1	Togo	2	2	3	3	3
Jamaïque	1	1	1	1	1	Vanuatu	2	2	2	2	2
Kenya	3	3	3	3	3	Venezuela	3	3	3	3	3
Laos	3	3	3	3	3	Vietnam	3	3	3	3	3
Libéria	2	2	2	3	3	Yémen	2	2	2	3	3
Madagascar	2	2	2	2	2	Zambie	3	3	3	3	3
Malaisie	2	2	3	3	3	Zimbabwe	3	3	3	3	3

5-2 La chimioprophylaxie des adultes

Cinq schémas prophylactiques sont recommandés et disponibles en France pour protéger les adultes sains en fonction de leurs destinations (tableau 9). La prophylaxie doit être commencée la veille ou le jour de l'arrivée dans la zone endémique, sauf dans le cas de la méfloquine.

5-2.1 La chloroquine

La chloroquine est présente, en France, dans deux spécialités NIVAQUINE® (chloroquine seule) sous forme de comprimés à 100 mg, 300 mg et en sirop à 5 mg/ml. Cette molécule fait partie de la famille des amino-4-quinoléïnes n'ayant d'action que sur schizontes sanguins des hématozoaires du *Plasmodium*. Le très grand nombre de zone de résistance à son action, de par le monde a rendu très limité son domaine d'efficacité. Son utilisation devra donc être réservée à la prophylaxie des voyageurs à destination de pays du groupe 1 si elle est utilisée seule (Moyen Orient et Amérique Centrale) [4, 21].

La posologie protectrice est de 100 mg/j pendant toute la durée du séjour et elle sera poursuivie durant quatre semaines au retour. Le dosage à 300 mg a été mis au point pour théoriquement faciliter l'observance du traitement. En effet, à cette dose, la prise n'est plus quotidienne mais bihebdomadaire à jours fixes. Ce dosage à 300 mg n'est pas remboursable par l'Assurance Maladie alors que les deux autres sont susceptibles de l'être.

Les effets indésirables les plus souvent rencontrés sont digestifs et cutanés. Un bilan ophtalmologique est nécessaire avant le départ lors d'un traitement long, la chloroquine étant susceptible d'entraîner des rétinopathies et des opacifications cornéennes réversibles à l'arrêt des prises [5].

5-2.2 L'association chloroquine-proguanil

Cette association est disponible soit dans la spécialité SAVARINE® sous forme de comprimés (100 mg de chloroquine et 200 mg de proguanil) ou en associant les spécialités

NIVAQUINE 100 MG® + PALUDRINE 100 MG®. Le proguanil est un antifolinique de la famille des biguanides inhibant spécifiquement la synthèse de l'acide folique par le protozoaire [5]. Ces deux molécules prises de façon concomitante protègent efficacement le voyageur parti dans un pays du groupe 2 où la résistance à la chloroquine est encore limitée. A l'heure actuelle, les pays encore en zone 2 se limite essentiellement à Madagascar et à la péninsule Indienne [4, 21].

La posologie recommandée est de 100 mg de chloroquine et 200 mg de proguanil par jour. Ceci correspond à la prise quotidienne d'un comprimé de SAVARINE® ou d'un comprimé de NIVAQUINE® plus 2 comprimés de PALUDRINE®. La chimioprophylaxie devra être poursuivie quatre semaines après le retour sur le sol français.

Les effets indésirables rencontrés concernent entre 9 et 40% des patients. Ce sont des diarrhées et des aphtes buccaux. Les aphtes sont dus au proguanil et généralement en début de traitement. Ces effets secondaires entraînent une mauvaise observance et un arrêt prématuré chez 5% des utilisateurs [4]. La prise quotidienne pourra se faire après un repas afin de prévenir les troubles gastro-intestinaux.

5-2.3 La méfloquine

La méfloquine est commercialisée sous le nom LARIAM® en comprimés quadrisécables à 250 mg. Cette molécule fait partie de la famille des amino-alcools agissant de façon similaire à la quinine sur les schizontes sanguins. La prise de ce schéma prophylactique protège le voyageur visitant les pays du groupe 3 [4, 21].

La posologie est hebdomadaire et non journalière. Elle est d'un comprimé à prendre à jour fixe de la semaine. Il est recommandé de prendre un comprimé durant les deux semaines précédant le départ afin de commencer la prémunition et d'évaluer l'intensité des effets indésirables. Ces manifestations gênantes sont assez fréquentes et sont majoritairement des céphalées, vertiges, cauchemards et des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, crampes abdominales et diarrhées. Une étude comparative portant sur les effets indésirables de quatre antipaludiques (méfloquine, atovaquone-proguanil, chloroquine-proguanil, doxycycline) a montré que la méfloquine était la molécule entraînant le plus de troubles neuropsychiatriques. Cette même étude montre une tolérance assez similaire entre

toutes ces molécules mais un nombre d'arrêts prématurés plus important avec la méfloquine [4].

La prise devra être poursuivie durant 3 semaines après le retour de voyage [5].

Des zones de résistance à la méfloquine ont été détectées en Asie du Sud-Est (Thaïlande, Cambodge, Birmanie et Bangladesh) et en Amazonie [4, 21].

Etant donné les troubles neuropsychologiques plus ou moins sévères que peut engendrer la prise de ce médicament, son utilisation sera contre indiqué aux personnes dépressives (des observations de suicide ont été enregistrés) et/ou aux personnes épileptiques.

5-2.4 L'association atovaquone-proguanil

Cette association est disponible en France depuis 2001 sous le nom de MALARONE® en comprimés à 250 mg d'atovaquone et 100 mg de proguanil. L'atovaquone a une activité à la fois sur les stades sanguins et sur les formes intrahépatiques de *P.falciparum*. Cette activité sur le stade hépatique autorise l'arrêt de la prise de MALARONE® sept jours après le retour de voyage et non 4 semaines pour les autres antipaludiques. La posologie est d'un comprimé par jour. Le traitement sera commencé la veille du départ. La prise sera conseillée avec une boisson lactée ou durant un repas riche en lipide de façon à améliorer l'absorption de l'atovaquone.

La MALARONE® protège le voyageur lors de séjour en zone 2 et 3 où une résistance à la chloroquine existe [21].

Les effets indésirables sont bénins et limités à des éruptions cutanées et à des troubles gastro-intestinaux légers.

L'AMM de la MALARONE® indique un traitement prophylactique pour des durées inférieures à 3 mois [5]. Des résistances à cette association commencent à être constatées en Afrique sans qu'il n'y ait eu encore d'échecs prophylactiques liés à cette résistance [4].

5-2.5 La doxycycline

La doxycycline est vendue dans différentes spécialités (DOXYPALU®, GRANUDOXY Gé®, VIBRAMYCINE N®, DOXY Gé®...) sous forme de comprimés à 100mg. La spécialité DOXYPALU® ainsi que les autres spécialités dans l'indication pour la chimioprophylaxie antipaludique ne sont pas remboursables par l'Assurance Maladie.

La doxycycline a une activité limitée aux formes sanguines des hématozoaires en inhibant la synthèse protéique du *Plasmodium*.

La posologie est d'une prise par jour de 100mg de doxycycline pour les adultes et les enfants de plus de 40 kg. Le traitement sera initié la veille du départ et sera poursuivi pendant 4 semaines après le retour. La demi-vie plasmatique de cette molécule étant assez courte (18 heures), les concentrations sanguines ne sont pas assez efficaces pour la protection antipaludique lors de l'omission d'une prise. L'observance du schéma thérapeutique doit être très rigoureuse.

Une étude comparative des effets indésirables induits par la doxycycline et par les autres protocoles prophylactiques montre que cette molécule est mieux tolérée. D'un point de vue neuropsychiatrique, la doxycycline induit moins d'effet que la méfloquine [4]. Les effets indésirables les plus régulièrement rapportés sont des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales), cutanés (photodermatose, rashs...), neurologique (vertiges et céphalées) et gynécologique (candidoses) [5].

Le principal impact négatif d'une prophylaxie par doxycycline reste la photosensibilisation que provoque cette molécule. Cependant, une prise le soir ainsi qu'une protection solaire la journée (souvent recommandée dans les pays tropicaux) limite ce risque. Cette photosensibilisation est dose dépendante et se trouve être moins importante dans le cas d'une posologie antipaludique (100 mg/j) que dans les autres indications thérapeutiques de cette molécule (200 mg/j) [4].

Comme tout traitement antibiotique, l'usage à long terme de la doxycycline est susceptible de sélectionner des souches bactériennes résistantes.

<i>Pays de destination</i>	<i>Schémas prophylactiques</i>	<i>Durée</i>
Pays du groupe 1	Chloroquine 100 mg (Nivaquine®) une prise par jour	Séjour + 4 semaines après
Pays du groupe 2	Chloroquine 100 mg + proguanil 200 mg (Nivaquine® + Paludrine®) ou Savarine® une prise par jour au cours d'un repas ou Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg (Malarone®) une prise par jour au cours d'un repas	Séjour + 4 semaines après Séjour + 1 semaine après Limitée à 3 mois consécutifs
Pays du groupe 3	Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg (Malarone®) une prise par jour au cours d'un repas ou Méfloquine 250 mg (Lariam®) une prise par semaine ou Monohydrate de doxycycline 100 mg (Doxypalu® , Granudoxy®Gé) une prise par jour, le soir	Séjour + 1 semaine après Limitée à 3 mois consécutifs 10 j avant + séjour + 3 semaines après Séjour + 4 semaines après

Tableau 9 : Schéma chimioprophylactique utilisé chez l'adulte (hors femme enceinte) pour la prévention du paludisme d'importation [4].

5-3 Cas particuliers de la protection de la femme enceinte

Une femme enceinte doit dans la mesure du possible éviter de se rendre en zone impaludée. Si le séjour ne peut être évité, une chimioprophylaxie par chloroquine pour les pays du groupe 1 et l'association chloroquine-proguanil pour les pays du groupe 2 peut être mise en place sans risque.

Concernant la zone 3, l'utilisation de méfloquine ou d'atovaquone-proguanil est possible même s'il n'existe pas de recul suffisant pour certifier d'une absence d'effets délétères de l'association atovaquone-proguanil [4].

En tout état de cause, la prophylaxie par doxycycline est fortement déconseillée durant le premier trimestre de la grossesse et contre indiquée durant les deux suivants. Le nouveau-né risque une dyschromatose des dents de lait. Pour les mêmes raisons, une grossesse doit être évitée pendant cette prophylaxie et pendant les 8 jours suivant la dernière prise [4].

5-4 La chimioprophylaxie des enfants

5-4.1 La chloroquine

La présentation en sirop de la NIVAQUINE®, à 25 mg/ 5ml, est la plus adaptée aux jeunes enfants. La posologie est de 1,5 mg/kg/j et la prise est fonction du poids de l'enfant. Au-delà de 16 kg, la forme de comprimé est plus adaptée aux prises. La chloroquine est très bien tolérée par l'enfant mais présente une amertume qui peut être cachée en mélangeant les comprimés écrasés et le sirop avec des aliments ou des boissons sucrées [5].

L'utilisation de la chloroquine seule n'est efficace que dans les pays du groupe 1 [4, 21].

5-4.2 Le proguanil

Cette molécule est contenue dans la spécialité PALUDRINE®. Le proguanil ne doit pas être utilisé seul mais en association avec la chloroquine à une posologie 3 mg/kg/j (+1,5 mg/kg/j de chloroquine) chez l'enfant de moins de 15 ans. La spécialité SAVARINE® n'est pas adaptée, de part son dosage, aux enfants de moins de 15 ans ou de moins de 50 kg.

Les effets indésirables du proguanil sont gastro-intestinaux majoritairement [5].

La prise concomitante de ces deux molécules protège l'enfant du paludisme lors de voyage en zone 1 et 2. La résistance majeure à la chloroquine dans les pays du groupe 3 ne permet pas son utilisation dans ces pays [4, 21].

5-4.3 La méfloquine

Sa demi-vie longue (20 jours en moyenne) permet une prise hebdomadaire, à la dose de 5 mg/kg chez l'enfant. La posologie est donc d'1/4 de comprimé jusqu'à 19 kg ; un 1/2 comprimé de 20 à 30 kg ; 3/4 de comprimé entre 31 et 45 kg et enfin la posologie adulte au-delà de 45 kg c'est-à-dire un comprimé par prise. Il est recommandé d'effectuer deux prises

préalables, 10 jours et 3 jours avant le départ pour s'assurer de la tolérance du traitement par l'enfant [4, 5].

Les contre indications sont, en France, un poids inférieur à 15 kg (3 mois) bien que dans les pays Anglo-Saxons l'administration se fasse dès 6 kg. Les antécédents de crise de convulsion et de troubles psychiatriques interdisent l'utilisation de la méfloquine [4].

5-4.4 L'association atovaquone-proguanil

La forme enfant de la MALARONE® (62,5 mg d'atovaquone et 25 mg de proguanil) est indiquée en prophylaxie à partir de 11 kg (1 comprimé pour 10 kg) en France [5]. Aux Etats-Unis, la MALARONE® est donnée dès 5 kg à la posologie d'1/2 comprimé jusqu'à 8 kg puis 3/4 d'un comprimé jusqu'à 11kg (ces posologie reste hors AMM en France) [4]. Pour un enfant au-delà de 45kg, la posologie adulte est nécessaire [5].

Il est conseillé, comme chez les adultes, de faire prendre ce médicament avec une boisson lactée ou au cours d'un repas. Les effets indésirables sont très limités chez l'enfant.

Cette association protège l'enfant voyageur dans les pays des groupes 2 et 3 [4, 21].

Le coût élevé de cette spécialité constitue un obstacle à sa prescription chez les familles aux ressources limitées.

5-4.5 La doxycycline

La doxycycline existe au dosage de 50 mg dans les spécialités DOXYPALU 50 MG®, DOXY 50 MG® et TOLEXINE 50 MG®.

La prise de doxycycline est contre indiquée avant l'âge de huit ans. Au-delà de cet âge, la posologie est de 1 comprimé à 50 mg par jours en dessous de 40 kg et d'1 comprimé à 100 mg par jours au dessus de 40 kg. Le traitement est à débiter la veille et à se poursuivre durant quatre semaines au retour de zone d'endémie palustre. On conseille la prise le soir au moment du repas pour limiter à la fois la photosensibilisation et les troubles digestifs [5].

Ce traitement protège les enfants voyageant en zone 2 et 3 [4, 21].

5-4.6 Les schémas chimioprophylactiques chez l'enfant

Les bases du choix de la chimioprophylaxie la mieux adaptées repose sur trois critères [4, 21]:

- Le ou les pays visités ;
- Les modalités et la durée de séjour ;
- Le contexte médical de l'enfant : âge, poids, antécédents médicaux, traitements en cours.

Pour les séjours dans des pays du groupe 1, la chloroquine peut encore être prescrite seule. Pour les pays du groupe 2, on peut prescrire l'association chloroquine-proguanil ou atovaquone-proguanil si le séjour dure moins de trois mois et que l'enfant fait plus de 11 kg. Pour les pays du groupe 3, on choisira la méfloquine en l'absence de contre-indication, l'atovaquone-proguanil en l'absence des réserves ci-dessus, ou la doxycycline si l'enfant a plus de 8 ans (tableau 10).

Pour la protection des nourrissons de poids inférieur à 9 kg, le choix en France se limite à la chloroquine, ce qui nécessite de renforcer les mesures de protection antivectorielle. Cependant la conférence de consensus de la SPILF de 2007 recommande la prescription, hors AMM, de méfloquine ou d'atovaquone-proguanil pour les enfants à partir de 5 kg. Une attention particulière est nécessaire, en cas d'allaitement, que la maman ne prenne pas des produit contre indiqué comme la doxycycline ou l'atovaquone-proguanil [4, 5].

Molécule	Présentation	Posologie	Commentaires, durée, indications
Nivaquine® (chloroquine)	Sirop à 25 mg = 5 ml Comprimés sécables à 100 mg	1,5 mg/kg/j < 8,5 kg : 12,5 mg/j ≃ 8,5-16 kg : 25 mg/j ≃ 16-33 kg : 50 mg/j ≃ 33-45 kg : 75 mg/j	Attention aux intoxications accidentelles Séjour + 4 semaines après Pays du groupe 1 (et 2 en association avec le proguanil)
Paludrine® (proguanil)	Comprimés sécables à 100 mg	3 mg/kg/j 9-16 kg : 50 mg/j ≃ 16-33 kg : 100 mg/j ≃ 33-45 kg : 150 mg/j	Uniquement en association avec la chloroquine Séjour + 4 semaines après Pays du groupe 2
Lariam® (méfloquine)	Comprimés sécables à 250 mg	5 mg/kg/semaine 15-19 kg : 1/4 cp/sem > 19-30 kg : 1/2 cp/sem > 30-45 kg : 3/4 cp/sem	Contre-indications : convulsions, pratique de la plongée 10 j avant + séjour + 3 semaines après Pays du groupe 3
Malarone Enfants® (atovaquone- proguanil)	Comprimés à 62,5 mg/25 mg	5- < 7 kg : 1/2 cp/j (hors AMM) 7- < 11 kg : 1/4 cp/j (hors AMM) 11- < 21 kg : 1 cp/j 21- < 31 kg : 2 cp/j 31- < 40 kg : 3 cp/j	Prendre avec un repas ou une boisson lactée Séjour + 7 jours après Durée : 3 mois consécutifs maximum Pays du groupe 2 et 3
Malarone® (atovaquone- proguanil)	Comprimés à 250 mg/100 mg	1 cp/j poids > 40 kg	
Doxypalu® (doxycycline) Granudoxy® G6 (doxycycline)	Cp à 50 mg Cp à 100 mg Cp à 100 mg	< 40 kg : 50 mg/j ≥ 40 kg : 100 mg/j	Contre-indication : âge < 8 ans Prendre au dîner Séjour + 4 semaines après Pays du groupe 3

Avant l'âge de 6 ans, les comprimés doivent être écrasés.

Tableau 10 : la chimioprophylaxie des enfants en fonction de la zone d'endémie visitée [4].

5-5 Autres cas particuliers

5-5.1 Les séjours prolongés et expatriés

Les effets d'une prise au long court d'une chimioprophylaxie (au-delà de trois mois), par méfloquine ou doxycycline n'ont pas été précisément étudiés en France. Cependant la prise de doxycycline durant parfois deux ans pour le traitement de l'acné notamment n'a pas révélé d'effets délétères. L'AMM de la MALARONE® ne stipule pas de traitement au-delà de trois mois alors qu'aux Etats-Unis, le traitement n'a pas de durée limite [4, 5]. Le traitement reste tout de même limité par son coût.

La conférence de consensus de la SPILF de 2007 recommande, en cas de séjours long et aux expatriés de suivre une chimioprophylaxie durant un minimum de 6 mois et de prendre contact localement avec un médecin pour analyser la pertinence de la poursuite de cette chimioprophylaxie au-delà de ce délai [4]. Une autre possibilité est la prise saisonnière d'une chimioprophylaxie (notamment en Afrique Sahélienne) durant la saison des pluies et en poursuivant un mois après la fin de la saison des pluies [22].

Il est encore possible de ne pas poursuivre de chimioprophylaxie au-delà de 3 mois et de procéder à un traitement présomptif (ou traitement de réserve) en cas de suspicions d'un début d'accès palustre. Dans tous les cas, le recours à une consultation médicale sur place est recommandé à l'arrivée en zone d'endémie et durant le séjour en cas de doutes.

5-5.2 Les militaires

Dans l'Armée française, la stratégie actuelle de chimioprophylaxie repose sur le monohydrate de doxycycline dans les pays du groupe 3 et sur l'association chloroquine-proguanil dans les pays du groupe 2. La surveillance médicale exercée dans les armées françaises montre un taux d'effets indésirables faible de l'ordre de 0,6 cas pour 10000 traitements initiés [22]. Cependant des réserves quant à son utilisation apparaissent. D'une part, la doxycycline n'a pas d'action sur les formes pré-érythrocytaires de *P. vivax* et *P. ovale*. D'autre part, il est

difficile d'obtenir une parfaite observance et compte tenu de sa demi-vie courte, la protection ne serait pas efficace en cas d'oubli. Les médicaments antipaludiques sont distribués par l'Armée française dont la Pharmacie Centrale des Armées en est la fabricante. (BIOPALU® contenant 100mg de doxycycline). Le choix de la doxycycline constitue une alternative moins onéreuse et mieux tolérée que la méfloquine.

5-6 Le traitement de réserve

5-6.1 Définition

Il s'agit d'un traitement susceptible d'être pris en cas de présomption d'un début d'accès palustre. Ce traitement sera emporté par le voyageur et utilisé en cas de nécessité.

Ce traitement, à prendre en zone d'endémie palustre, doit être limité :

- Aux situations d'isolement où une prise en charge médicale n'est pas possible dans les 12 heures suivantes.
- Aux séjours où le patient ne prend pas de chimioprophylaxie (séjours répétés ou expatriation prolongées)

La prescription de ce type de traitement suppose une compréhension totale du patient tant du point de vue du moment où il doit être mis en route qu'au niveau des modalités de suivi.

Même s'il est conduit à prendre ce type de traitement, le voyageur doit être informé de la nécessité d'un avis médical rapide, pour évaluer l'efficacité de ce traitement, et confirmer qu'il s'agit bien d'un accès palustre en écartant toute autre cause de fièvre.

Chez l'enfant, le recours au traitement de réserve doit être très limité du fait des difficultés de prise en charge d'un accès palustre dans cette tranche d'âge [4].

5-6.2 Les molécules utilisables

L'antipaludique choisi doit être d'action rapide, être bien toléré et très efficace sur des souches plasmodiales chloroquino-résistantes. Seul un antipaludique administré par orale rentre dans ce cadre [22].

L'efficacité, la tolérance et le mode d'administration font de la MALARONE® et du RIAMET® (ou COARTEM®), les spécialités les plus adaptées à un traitement présomptif en zone d'endémie. L'HALFAN® du fait de sa cardiotoxicité éventuelle ne peut être recommandé [4].

L'achat des médicaments nécessaires au traitement de réserve mais aussi dans le cadre d'une chimioprophylaxie, doit être effectué en France. Il convient d'attirer l'attention sur le nombre croissant de contrefaçons circulant dans les pays en voie de développement.

CHAPITRE 2 :
ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE SUR LE
PALUDISME
D'IMPORTATION EN LIMOUSIN
DE 1995 A 2007

I Méthodes d'études épidémiologiques

1.1 Les fiches de déclaration des cas de Paludisme

Le paludisme d'importation ne fait pas partie des maladies à déclaration obligatoires comme l'est le paludisme dit autochtone. Les déclarations sont donc effectuées sur la base du volontariat. Le Centre National de Référence du Paludisme (ex Centre National de Référence pour les Maladies d'Importation) a mis au point une fiche type de déclaration. Ces fiches renseignent sur les cas de paludisme enregistrés et traités dans chacun des Centres référents que sont les Centres Hospitaliers Universitaires ou Généraux, certains Laboratoire privés de Biologie Médicale et les Services de Médecine des Collectivités du Service de Santé des Armées.

Cette fiche de déclaration se divise en différents items :

- enregistrement du malade (identité anonymisée, date de naissance, sexe, nationalité).
- épidémiologie (pays d'endémie visité, durée du séjour, nature du séjour).
- clinique (date des premiers symptômes, consultation antérieure, état clinique).
- biologie (date du diagnostic, méthodes d'analyse, espèces plasmodiales, parasitémie).
- prophylaxie (prophylaxie antivectorielle, chimioprophylaxie).
- traitement mis en place (traitement en première et deuxième intention).
- évolution de l'état du patient (guérison ou décès).

Durant la période de 1995 à 2007, 215 cas de paludisme ont été déclarés par le Service de Parasitologie du CHU de Limoges. Ces 215 déclarations ont été prises en compte pour l'analyse après élimination des doublons (déclaration se rapportant au même cas).

Deux types de fiche ont été utilisés pour cette analyse : la fiche du CNRMI durant la période 1995-1999 (figure 1) et la fiche du CNR Paludisme durant la période 2000-2007 (figure 2).

La fiche du CNRMI ayant des items moins renseignés, certaines données relatives notamment au motif du séjour, aux délais entre les consultations libérales antérieures à l'hospitalisation au CHU de Limoges, aux antécédents de paludisme éventuels sont manquantes de 1995 à 1999 inclus. Ces manques induisent des statistiques établies sur un nombre de cas plus réduits.

La fiche du CNR Paludisme est quant à elle plus précise.

D'autre part, les fiches de déclaration n'étant pas toutes remplies avec la même attention, des données sont manquantes dans certains cas.

Figure 1 : Fiche de déclaration CNRMI (1995 à 1999).

<p style="text-align: center;">Tampon du Service ou Identité du Correspondant (Nom, Adresse, Tél, Établissement)</p> <p style="text-align: center;">G.H.R.U. LIMOGES <i>Parasitologie Mycozoologie</i> Professeur M. L. DARDE Nom du contact :</p>	<p style="text-align: center;">Fiche CNRMI - PALUDISME 199 - N°</p> <p>Pays de résidence durant les 24 derniers mois : _____</p> <p>Le malade a-t-il séjourné en zone d'endémie : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p> <p>Si oui, dernière date d'arrivée en France : _____ au _____</p> <p>Dernier pays d'endémie visité : _____</p> <p>Indiquer la période : du _____ de plus de 3 mois <input type="checkbox"/> NSP <input type="checkbox"/></p> <p>Si dates précises inconnues, indiquer s'il s'agit d'un séjour : _____</p> <p>Autres pays visités dans les 3 derniers mois : _____</p>	<p style="text-align: center;">ÉPIDÉMIOLOGIE</p> <p style="text-align: center;">PROPHYLAXIE</p> <p>Mesures de protection antimoustiques : Utilisation régulière de produits répulsifs, bombes insecticides, etc ... : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP <input type="checkbox"/></p> <p>Utilisation de moustiquaires : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP <input type="checkbox"/></p> <p>Si oui, s'agit-il de moustiquaires imprégnées : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP <input type="checkbox"/></p> <p>Chimio prophylaxie suivie pendant et après le séjour : (au moins 4 semaines) Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP <input type="checkbox"/></p> <p>Si oui, prise régulière du médicament : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP <input type="checkbox"/></p> <p>Médicaments et doses : Chloroquine : _____ mg / l ou mg / sem Proguanil : _____ mg / j Méfloquine : _____ mg / sem Doxycycline : _____ mg / j</p> <p>Autre : nom du médicament _____ Dose : _____ mg / l ou mg / sem NSP : <input type="checkbox"/></p>	<p style="text-align: center;">N° Enregistrement CNRMI : _____</p>																																		
<p style="text-align: center;">Enregistrement du malade</p> <p>Nom : _____ (consonnes uniquement)</p> <p>Prénom : _____ (en clair)</p> <p>Date de Naissance : _____</p> <p>Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/></p> <p>Nationalité : _____</p> <p><small>NB: Conformément à la réglementation de la Commission Nationale de l'Éthique et des Libertés, cette partie fait l'objet d'un fichier séparé auquel seuls ont accès les responsables du CNRMI. Elle a pour but d'éviter plusieurs enregistrements d'un même malade.</small></p>	<p style="text-align: center;">CLINIQUE</p> <p>Date des premiers symptômes : _____ Poids : _____ kgs</p> <p>État clinique au moment du diagnostic biologique : Asymptomatique <input type="checkbox"/></p> <p>Accès simple <input type="checkbox"/> Accès grave <input type="checkbox"/> Paludisme viscéral évolutif <input type="checkbox"/> NSP <input type="checkbox"/></p> <p>Première consultation : _____ secteur libéral <input type="checkbox"/> secteur hospitalier <input type="checkbox"/></p> <p>Première recherche de parasites faite par le : _____ secteur libéral <input type="checkbox"/> secteur hospitalier <input type="checkbox"/></p> <p>Évolution générale : Passage à l'accès grave : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP <input type="checkbox"/></p> <p>Décès : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP <input type="checkbox"/></p>	<p style="text-align: center;">BIOLOGIE</p> <p>Date du diagnostic parasitologique : _____</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">(Cocher ou remplir les cases correspondantes)</td> <td style="width: 12.5%;">Pos</td> <td style="width: 12.5%;">Nég</td> <td style="width: 12.5%;">Non Fait</td> <td style="width: 12.5%;">Parasitémie %</td> </tr> <tr> <td>Frottis mince</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Goutte épaisse</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>/ jlt</td> </tr> <tr> <td>QBC</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="background-color: #cccccc;"></td> </tr> <tr> <td colspan="5">Autres méthodes : Sérologie (pour les PVE) :</td> </tr> </table> <p>Espécet(s) plasmodiale(s) : P. falciparum <input type="checkbox"/> P. vivax <input type="checkbox"/> P. ovale <input type="checkbox"/> P. malariae <input type="checkbox"/> Non précisée <input type="checkbox"/></p>	(Cocher ou remplir les cases correspondantes)	Pos	Nég	Non Fait	Parasitémie %	Frottis mince					Goutte épaisse				/ jlt	QBC					Autres méthodes : Sérologie (pour les PVE) :					<p style="text-align: center;">TRAITEMENT</p> <p>Prise en charge thérapeutique : Médecin traitant : <input type="checkbox"/> Consultation hospitalière : <input type="checkbox"/></p> <p>Hospitalisation : <input type="checkbox"/> Si oui, durée totale : _____ jours</p> <p>Passage en réintégrant : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p> <p>Si oui, nombre de jours : _____</p> <p style="text-align: center;">Traitement curatif de l'accès :</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">Nom</td> <td style="width: 25%;">Dose (mg/jours)</td> <td style="width: 25%;">Durée (jours)</td> </tr> <tr> <td>Mdct 1</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mdct 2</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Nom	Dose (mg/jours)	Durée (jours)	Mdct 1			Mdct 2		
(Cocher ou remplir les cases correspondantes)	Pos	Nég	Non Fait	Parasitémie %																																	
Frottis mince																																					
Goutte épaisse				/ jlt																																	
QBC																																					
Autres méthodes : Sérologie (pour les PVE) :																																					
Nom	Dose (mg/jours)	Durée (jours)																																			
Mdct 1																																					
Mdct 2																																					
<p>A renvoyer chaque mois à :</p> <p style="text-align: center;">CENTRE NATIONAL DE RÉFÉRENCE POUR LES MALADIES D'IMPORTATION</p> <p style="text-align: center;">INSTITUT SANTÉ ET DÉVELOPPEMENT 15-21 rue de l'École de Médecine 75270 Paris Cedex 06</p> <p>Tél : 01 43 26 33 08 - 0143 26 72 28 Fax : 01 43 29 70 93 E-mail : cnrmi@ext.jussieu.fr</p>		<p>NSP : Ne Sait Pas</p>																																			

Figure 2 : Fiche CNR paludisme (2000 à 2007).

ID Correspondant :	CNR Paludisme	Fiche n°
<i>Les items surlignés en noir correspondent aux champs obligatoires</i>		
Année :		ID patient :
Nom :		Prénom :
Date de naissance :	(JJ/MM/AAAA)	à défaut Age :
Sexe :	M F NSP	
Ethnicité :	Caucasien Autre	Asiatique NSP
		Africain Africain vivant en France Africain vivant en Afrique
Pays de naissance :		
Pays de résidence :	(durant les 12 derniers mois)	
Pays d'endémie visité(s) correspondant à l'épisode actuel :		
1 :		2 :
Date départ :	(JJ/MM/AAAA)	Date retour :
		(JJ/MM/AAAA)
Durée du séjour : (si dates précises inconnues)		
1 semaine ou moins	2 semaines	3 semaines
4 semaines	1 à 3 mois	> 3 mois
NSP		
Autres pays d'endémie visités durant les 4 dernières années :		
Oui	Non	NSP
1 :		2 :
Nature du séjour :		
Tourisme	Affaires / Professionnels	
Migrants en visite au Pays d'origine	Navigants, Marins	
Résident ou expatriés ≥ 6 mois	Routard et/ou conditions de séjour précaires	
Militaires	NSP	
Autres		
Si militaire, unité :		Si autres, préciser :
Résidence durant le séjour en zone d'endémie :		
Urbain strict	Rural	Itinérant / Mixte NSP
Fréquence des séjours en zone d'endémie durant les 12 mois précédents :		
1 ou moins	> 1	NSP
Date des Premiers Symptômes de cet accès :		
(JJ/MM/AAAA)		
Patient adressé par un médecin :		
Oui	Non	NSP
Si NON, y a-t-il eu une consultation médicale avant la présente consultation ?		
Oui	Non	NSP
Si OUI, à quelle date	(JJ/MM/AAAA)	où ? Libéral Hospitalier
A cette occasion une recherche biologique de Paludisme a-t-elle été réalisée ?		
Oui	Non	
Si OUI, résultat :	Positif	Négatif Résultat non connu

ID Correspondant :

CNR Paludisme

Fiche n°

Date de la consultation actuelle :

03/04/2006

Etat clinique au moment du diagnostic :

Accès simple sans vomissements

Accès simple AVEC vomissements

Formes Asymptomatiques et découvertes fortuites

Accès GRAVE (joindre CR hospitalisation SVP)

Paludisme Viscéral évolutif (PVE)

Critères de gravité (joindre CR Hospitalisation, SVP)

Cliniques :

Troubles de la conscience minimes (Obnubilation, Prostration, Coma stade 1, score de Glasgow < 10)

Coma avéré (sans signe d'éveil aux stimulations)

Convulsions répétées (> 2 par 24h)

Etat de choc

Syndrome hémorragique (y compris CIVD)

Détresse respiratoire (SDRA, œdème du poumon)

Acidose métabolique (pH < 7,35)

Hyperlactatémie (lactates plasmatiques > 5 mmol/l)

Hémoglobinurie

Ictère (clinique ou bilirubine > 50 µmol/l)

Biologiques :

Parasitémie > 4% (chez le non-immun, au associée à au moins un autre signe de gravité)

Hémoglobine < 5g/dl (critère OMS strict)

Hémoglobine < 8g/dl (patient voyageur résicant Hors Zone Endémique)

Créatininémie valeur > 265 µmol/l (critère OMS) ou insuffisance rénale aigue organique considérée comme critère de gravité par le clinicien

Glycémie valeur ≤ 2,2 mmol/l ou glycémie considérée comme critère de gravité par le clinicien

Bilirubine totale ≥ 50 µmol/l

Autre(s) critère(s) de gravité selon le clinicien

Si créatininémie, valeur créatininémie	Dialyse	Oui	Non
--	---------	-----	-----

Si glycémie valeur glycémie			
-----------------------------	--	--	--

Si autres critères de gravité, préciser			
---	--	--	--

Antécédents de paludisme dans les 3 derniers mois	Oui	Non	NSP
---	-----	-----	-----

S'agit-il d'une femme enceinte ou parturiente ?	Oui	Non	NSP
---	-----	-----	-----

S'agit-il d'un patient ayant une immunodépression connue ?	Oui	Non	NSP
--	-----	-----	-----

Préciser :

Paludismes "autochtones" (adresser un formulaire de DO à votre DDASS)	Oui	Non
---	-----	-----

Congénital

Accidentel (AES, Greffe,...)

Transfusionnel

Aéroportuaire

Suspicion d'autochtone vrai

Cryptique

ID Correspondant :

CNR Paludisme

Fiche n°

Date du Diagnostic Biologique :

(JJ/MM/AAAA)

Espèce(s) Plasmodiale(s) :

P falciparum *P ovale* *Plasmodium spp*
P vivax *P malariae*

Hémoglobine (g/l) : valeurs usuelles 120-170

GR(tera/l) : valeurs usuelles 4,50-5,80

GB(giga/l) : valeurs usuelles 4,00-10,00

Plaquettes (giga/l) : valeurs usuelles 150-450

Frottis mince**Statut****Densité parasitaire**

Trophozoïtes/schizontes Garnéto seuls Non fait Négatif % µ litre

Goutte épaisse

Trophozoïtes/schizontes Garnéto seuls Non fait Négatif /1000 GB u litre

Bandelettes (HRP2, LDH,...)

Fait Non fait
 Si fait : positif Ag *P falciparum* positif Ag commun Ag autres espèces

Autres techniques

Préciser : PCR QBC Sérologie Autres

Commentaire :

Lame transmise par autre Labo : Oui Non

Protection Personnelle Anti Moustiques :

Oui Non NSP

Répulsifs cutanés Sans autre indication Régulier Episodique

Moustiquaires de lit Sans autre indication Régulier Episodique

Autres, préciser Sans autre indication Régulier Episodique

Chimio prophylaxie utilisée :

Oui Non NSP

(mettre une croix la case appropriée)

	Sans autre indication	Régulier	Occasionnel	Arrêt prématuré (au retour)	NSP
Atovaquone + Proguanil (Malarone [®])					
Méfloquine (Lartam [®])					
Doxycycline (Doxypalu [®] ,...)					
Chloroquine – Proguanil (ou Savarine [®])					
Chloroquine (Nivaquine [®])					
Proguanil (Paludrine [®])					
Autre, préciser					

Date de la dernière prise médicamenteuse prophylactique :

(JJ/MM/AAAA)

Arrêt de la prise suite à intolérance/effet(s) secondaire(s) :

Oui Non NSP

ID Correspondant :

CNR Paludisme

fiche n°

Utilisation traitement à visée Curative du paludisme dans les 30 derniers jours ?

Oui Non NSP

Traitement : CODE Date (JJ/MM/AAAA)

Si autre, lequel

Prise en charge & traitement

Date de la première prise médicamenteuse dans votre structure de soin : (JJ/MM/AAAA)

Ambulatoire Hospitalisation

Nombre de jours d'hospitalisation : dont réanimation/SI :

Transfert autre hôpital Pas de traitement

Evolution clinique (si DLCL5, joindre CR Hospitalisation, SVP)

Guérison DECES

Poids (Kgs) :**Traitement anti-palustre de 1ère intention :** CODE

Si autre préciser :

Effet indésirable ? Non Mineur Grave
Ayant entraîné un changement de molécule

Traitement débuté le : Matin Midi Soir

Dose totale (mg/J) : ou Nb total Cpés/J

Durée en jours :

Médicament de 2nde intention ou de relais : CODE

Si autre préciser :

Effet indésirable ? Non Mineur Grave
Ayant entraîné un changement de molécule

Traitement débuté le : Matin Midi Soir

Dose totale (mg/J) : ou Nb total Cpés/J

Durée en jours :

Commentaires & remarques :

CODE	Médicaments - Traitement
A	Chloroquine (Nivaquine®)
B	Méfloquine (Larfan®)
C	Atovaquone + Proguanil (Malarone®)
D	Doxycycline (Doxypal®)
E	Quinine IV
-	Quinine IV avec dose de charge
G	Quinine IV avec antibiotique (cycline...)
H	Quinine IV avec dose de charge + antibiotique
I	Quinine <i>pro os</i>
J	Halofantrine (Halfan®)
<	Arteether - umefantrine (Coartem®, Mimer®)

Contrôle parasitologique *P falciparum*

Oui Non

Fait	Température	Parasitologie	Densité parasitaire (µlitre)
J3 ou J4	absence	trophos gaméto seuls	≤ 100 101-10 000 > 10 000
J7 -/ -3	absence	trophos gaméto seuls	≤ 100 101-10 000 > 10 000
J28 +/- 2	absence	trophos gaméto seuls	≤ 100 101-10 000 > 10 000
Autre	absence	trophos gaméto seuls	≤ 100 101-10 000 > 10 000

Prélèvement effectué le

(JJ/MM/AAAA) à : envoyé le : (JJ/MM/AAAA)

Sang Plasma Buvard

Commentaires & remarques :

1.2 Enquête auprès des Laboratoires d'Analyses Biologiques et Médicales libéraux et hospitaliers

Une partie des diagnostics de paludisme sont effectués en dehors du cadre hospitalier, suite à une prescription d'un médecin généraliste. Dans ce cas, des recherches de *Plasmodium*, par goutte épaisse et/ou un frottis sanguin, sont effectuées par les Laboratoires d'Analyses Biologiques et Médicales (LABM) privés. Il est donc nécessaire de prendre en compte leurs résultats. Pour cela un courrier visant à collecter leurs données a été envoyé à chacun des trente six LABM privés du Limousin (fig. 3 et 4).

Il a été demandé à chacun le nombre de recherches de *Plasmodium* effectuées ainsi que le nombre de cas positifs rencontrés chaque année. Seules les quatre dernières années ont été retenues du fait d'un archivage informatique limité dans le temps.

Pour répondre à cette enquête, un tableau à remplir était fourni. Une lettre explicative à tête du Service de Parasitologie et cosignée par le Professeur Dardé a été adjointe.

Malgré toutes ces précautions ainsi que l'adjonction d'une enveloppe réponse timbrée, tous les LABM n'ont pas répondu :

50% des LABM de Haute-Vienne ont répondu (8 sur 16).

60% des LABM de Creuse ont répondu (3 sur 5).

80% des LABM de Corrèze ont répondu (12 sur 15).

Ce taux de non réponse peut s'expliquer en partie par le fait que de nombreux LABM privés se regroupent en sociétés privées et cumulent ainsi leur résultats.

Liste des Laboratoires d'Analyses Biologiques et Médicales ayant participé à cette enquête :

Haute-Vienne :

Laboratoire Associés (Couzeix)
Laboratoire Carnot centre (Limoges)
Laboratoire Cheyroux-Guillot-Vergne (Limoges)
Laboratoire Dufour-Huot (Aixe sur Vienne)
Laboratoire Duprat-Mignet (Limoges)
Laboratoire Garibaldi (Limoges)
Laboratoire Jouy-Filloux (Limoges)
Laboratoire du Roussillon (Limoges)

Corrèze :

Laboratoire Benabbou (Malemort)
Laboratoire Biolam 19 (Brive)
Laboratoire Boutot (Brive)
Laboratoire Chouraud (Égletons)
Laboratoire Chanut (Uzerche)
Laboratoire Clouzard-Tazit-Veziat (Ussel)
Laboratoire Jégouzo-Camus (Ussel)
Laboratoire Jégouzo-Camus (Égletons)
Laboratoire Laporte-Molas (Tulle)
Laboratoire Leymarie (Brive-Objat)
Laboratoire Parveau (Brive)
Laboratoire Planet (Argentat)

Creuse :

Laboratoire Associés (Aubusson)
Laboratoire Balavoine-Sevin (Guéret)
Laboratoire Menard (La Souterraine)

Figure 3 : Courrier enquête Laboratoires d'Analyse Biologiques et Médicales privés.

 <p>CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE LIMOGES HÔPITAL DUPUYTREN 2, avenue Martin-Luther-King 87042 LIMOGES CEDEX www.chu-limoges.fr Tél. 05 55 05 55 55 Télécopie 05 55 05 66 67</p>	<p>SERVICE DE PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE Centre National de Référence - Toxoplasmose Laboratoire associé Agrément Diagnostic Anténatal de la Toxoplasmose</p>	
<p>Professeur M.-L. DARDÉ Chef de Service</p>	<p>Le jeudi 5 juin 2008</p>	
<p>Docteur B. BOUTEILLE Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier</p>		
<p>Docteur D. AJZENBERG Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier</p>		
<p>Objet : Enquête paludisme en Limousin – thèse de pharmacie</p>		
<p>Madame, Monsieur,</p>		
<p>Je réalise actuellement une thèse en vue de l'obtention du diplôme de docteur en Pharmacie sur l'épidémiologie et la prise en charge du paludisme d'importation au CHU de Limoges.</p>		
<p>Une partie des analyses parasitologiques étant réalisée en ville, je me permets de vous contacter afin que vous puissiez m'indiquer, si possible, le nombre de demandes de recherche de paludisme ainsi que le nombre de diagnostics positifs que vous avez effectués depuis 2004. Pour répondre à cette enquête, je vous fais parvenir un tableau à remplir. Ce tableau sera à me renvoyer dans l'enveloppe jointe à ce courrier.</p>		
<p>Votre contribution à cette enquête me serait d'une précieuse utilité. Bien entendu les données qui me seront confiées resteront confidentielles.</p>		
<p>Mes travaux de thèse sont sous la direction du Professeur Marie-Laure DARDÉ, Chef de Service de Parasitologie au CHU de Limoges.</p>		
<p>Je me tiens à votre disposition pour d'éventuelles questions concernant ma démarche.</p>		
<p>En vous remerciant par avance de l'attention que vous voudrez bien accorder à cette demande, je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes respectueuses salutations.</p>		
<p>Pierre MALLET 6^{ème} année de Pharmacie  Pierre MALLET 33 c av du Midi 87000 LIMOGES 06.15.46.31.71</p>	<p>Professeur Marie-Laure DARDÉ Chef de Service de Parasitologie CHU de LIMOGES </p>	
<p>SECRETARIAT : Tél. 05 55 05 51 60 (ligne directe) e-mail : parasitologie@chu-limoges.fr FF CADRE DE SANTÉ : M^{me} S. DUPUY : poste 53923</p>		<p>TÉLÉCOPIE : 05 55 05 61 77</p>
<p>HUD 73 - 1 009 - 12-07</p>		

Figure 4 : Tableau réponse Laboratoires d'Analyse Biologiques et Médicales privés.

**CENTRE
HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE
DE LIMOGES**
HÔPITAL DUPUYTREN
2, avenue Martin-Luther-King
87042 LIMOGES CEDEX
www.chu-limoges.fr
Tél. 05 55 05 55 55
Télécopie 05 55 05 66 67

SERVICE DE PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE
Centre National de Référence - Toxoplasmose
Laboratoire associé
Agrément Diagnostic Anténatal de la Toxoplasmose

Le 5 Juin 2008

Professeur M.-L. DARDÉ
Chef de Service

Docteur B. BOUTEILLE
Maître de Conférences des Universités,
Praticien Hospitalier

Docteur D. AJZENBERG
Maître de Conférences des Universités,
Praticien Hospitalier

Enquête Paludisme-Limousin

	2004	2005	2006	2007
Nombre de recherches de Plasmodium effectuées				
Nombre de cas positifs				

A renvoyer à Pierre MALLET
33c Avenue du Midi
87000 LIMOGES
Dans l'enveloppe ci-jointe.

MERCI

SECRETARIAT : Tél. 05 55 05 61 60 (ligne directe)
e-mail : parasitologie@chu-limoges.fr
FF CADRE DE SANTÉ : M^{me} S. DUPLY : poste 53923

TÉLÉCOPIE : 05 55 05 61 77

HUD 73 - 1 690 - 12-07

Un courrier similaire a été envoyé aux trois autres Centres hospitaliers de la Région Limousine : le CH de Brive, le CH de Guéret et le CH de Tulle.

Leurs laboratoires d'analyses biologiques ayant eu aussi effectué des recherches sur des espèces plasmodiales durant la même période.

Le taux de réponse à cette enquête a été de 100%.

1.3 Enquête auprès des Répartiteurs Pharmaceutiques sur les médicaments antipaludiques vendus en Limousin

Les médicaments antipaludiques ont une double utilisation :

- Soit en prévention dans le cadre d'une chimioprophylaxie prise avant, pendant et après un séjour en zone d'endémie. Cette chimioprophylaxie est sur prescription médicale et sa délivrance se fait en Officine.
- Soit en traitement de l'accès palustre. Ce traitement dans le cas d'accès simple peut être instauré par un Médecin Généraliste. Dans ce cas, le patient peut se faire délivrer son traitement ambulatoire dans une Officine.

La quasi-totalité des médicaments antipaludiques vendus dans les officines du Limousin, ont été achetés auprès des agences des trois Répartiteurs pharmaceutiques, présent sur Limoges, que sont ALLIANCE HEALTHCARE, la CERP REPARTITION et l'OCP REPARTITION.

En interrogeant ces trois agences, il a été possible d'obtenir les volumes de vente de ce type de médicament sur les quatre dernières années. Cette enquête permet de connaître quelles ont été les spécialités les plus utilisées dans le cadre d'une chimioprophylaxie mais aussi celles prescrites dans le cadre d'un traitement d'accès palustre en ambulatoire.

Un courrier comprenant un tableau recensant tous les médicaments antipaludiques disponibles en officine vendus entre 2004 et 2007 a été transmis chacun à ces trois établissements. Une lettre explicative a là aussi été adjointe.

Les trois agences ont répondu favorablement à cette démarche et m'ont transmis leurs volumes de ventes respectifs pour la durée demandée.

Figure 5 : Lettre explicative / enquête Grossistes-Répartiteurs.

Mallet Pierre
33 C av du midi
87000 Limoges
06.15.46.31.71

Limoges, le 10 mars 2008

Objet : Thèse de Pharmacie sur le Paludisme.

Madame, Monsieur,

Je réalise actuellement une thèse sur la prise en charge du paludisme d'importation au CHU de Limoges. Un des axes de ma thèse porte sur **les médicaments antipaludiques** utilisés comme chimioprophylaxie et/ou pour le traitement ambulatoire des accès palustres. Dans cette optique une enquête sur les **volumes de vente** de ces produits m'est nécessaire. Je fais donc appel à vos données de 2004 à 2007 inclus. Pour répondre à cette enquête je vous fais parvenir un tableau à remplir.

Votre contribution à cette enquête me serait d'une précieuse utilité. Bien entendu les données qui me seront confiées resteront confidentielles.

Mes travaux de thèse sont sous la direction du Professeur Dardé, Chef de service de Parasitologie au CHU de Limoges.

Je me tiens à votre disposition pour d'éventuelles questions concernant ma démarche.

En vous remerciant par avance de l'attention que vous voudrez bien accorder à cette demande, je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes respectueuses salutations.

Pierre MALLET
Etudiant en Pharmacie

Figure 6 : Les médicaments antipaludiques vendus par les Grossistes-Répartiteur.

Volumes des ventes de médicaments anti paludiques de 2004 à 2005
(Thèse de Pharmacie)

Code CIP	Spécialités	2004	2005	2006	2007
3004889	FANSIDAR CPR 500MG/25MG BT3				
3073100	NIVAQUINE CPR 100MG BT100				
3073117	NIVAQUINE CPR 100MG BT20				
3254445	NIVAQUINE SP 0PC5 FL 150ML				
3308164	NIVAQUINE CPR 300MG BT4				
3308833	HALFAN CPR 250MG BT6				
3312562	HALFAN SUSP BUV 2PÇ FL 45ML				
3320981	PALUDRINE CPR BT56				
3396168	LARIAM CPR SECA 250MG BT8				
3412795	SAVARINE CPR BT28				
3442980	MALARONE CPR AD BT12				
3622647	MALARONE CPR EN BT12				
	QUINIMAX 500MG CP EN BT 9				
	DOXYPALU 100MG CP EN BT 28				

MALLET Pierre
33 C avenue du midi
87000 Limoges
Pierremallet64@yahoo.fr
06.15.46.31.71

II. Résultats de l'étude épidémiologique

2-1 Evolution du nombre de cas répertoriés

2-1.1 Analyse globale des cas répertoriés sur la région

Les différentes enquêtes ont permis d'établir une évolution du nombre de cas de paludisme d'importation sur l'ensemble du Limousin. Durant la période 2004 à 2007 on peut estimer qu'il a été effectué 1547 recherches d'espèces plasmodiales (soit 386 recherches en moyenne par an). Ces analyses ont abouti à 132 diagnostics d'accès palustres avec en moyenne 33 diagnostics par an.

Il est important de préciser que dans une partie des cas traités au CHU de Limoges, au moins deux analyses ont été effectuées. Une première au sein d'une structure privée ou d'un Centre Hospitalier annexe, et une deuxième à l'admission au CHU de Limoges. Il existe donc des doublons dans cette statistique globale. Entre 2004 et 2007, parmi les 53 cas traités au CHU, 31 personnes avaient eu recours à une première consultation en dehors du CHU. Même si toutes n'ont pas fait l'objet d'une première recherche parasitaire (notamment pour les consultations libérales), on peut estimer qu'il y a 31 doubles analyses. Ce qui porte le nombre total de cas de paludisme, en Limousin, durant la période 2004 à 2007, à une centaine de cas.

En comparant les données fournies par les différentes structures, sur les quatre dernières années, on observe :

- Une diminution globale du nombre de cas répertoriés au CHU de Limoges.
- Une très forte baisse du nombre de cas positifs renseignés par les Laboratoires privés.
- Une relative stabilité du nombre de cas répertoriés dans les Centres Hospitaliers généraux.

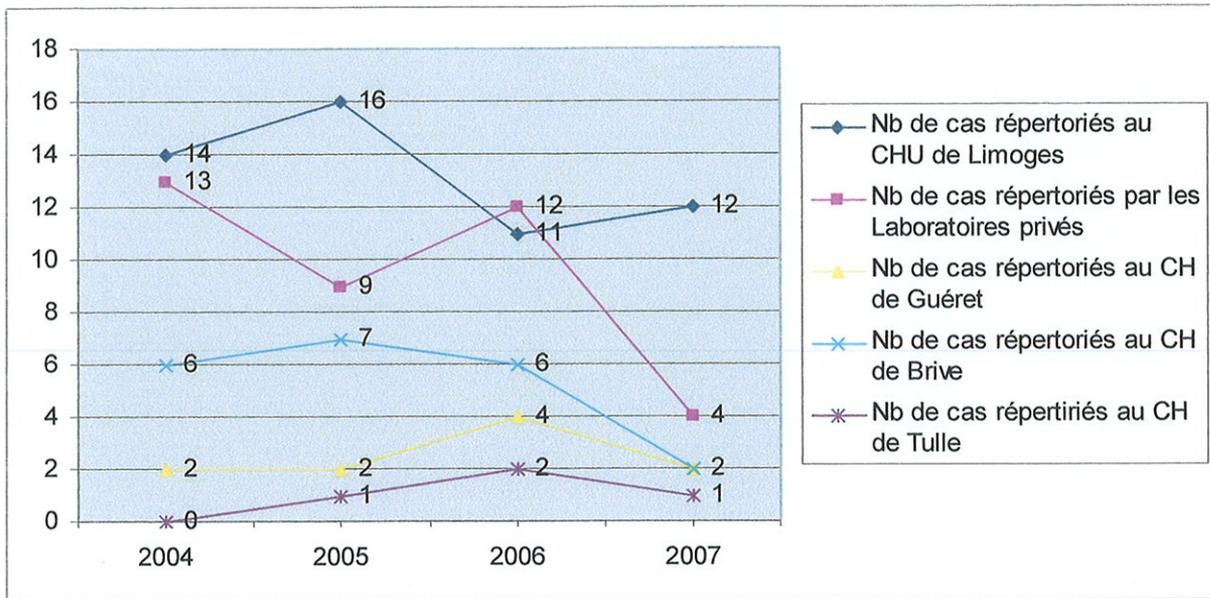


Figure 7 : Evolution conjointe du nombre de cas positifs détectés par chaque type d'établissement d'analyse de 2004 à 2007.

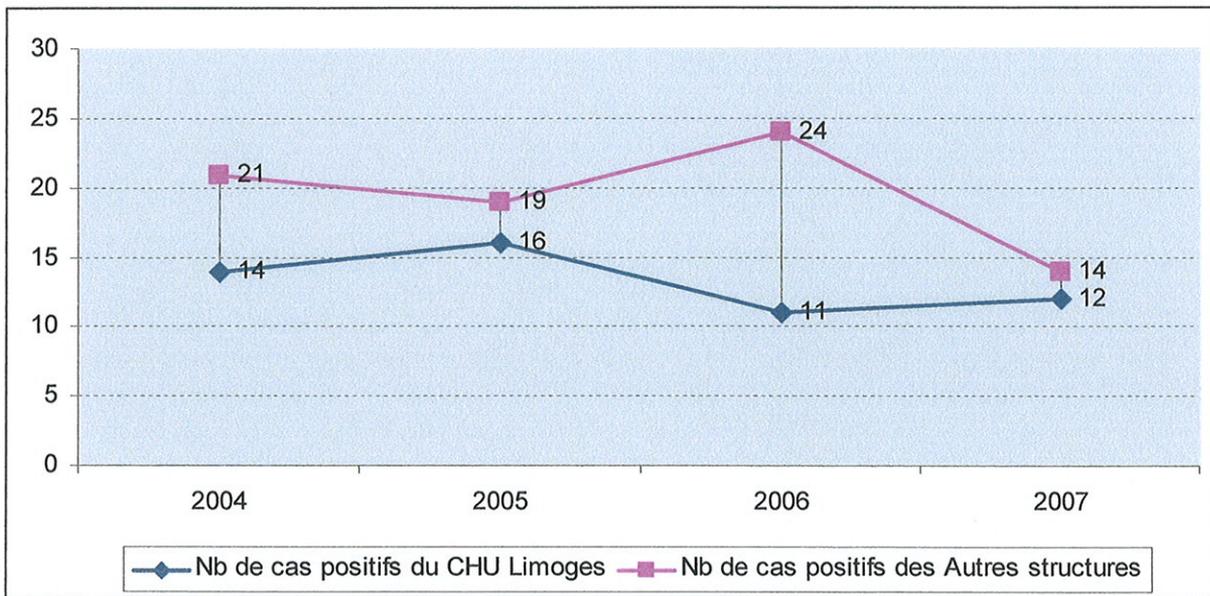


Figure 8 : Evolution conjointe des nombres de cas positifs au CHU de Limoges et dans l'ensemble des autres structures d'analyses (de 2004 à 2007).

2-1.2 Cas répertoriés et traités au CHU de Limoges

L'étude épidémiologique des cas de paludisme d'importation traités au CHU de Limoges porte sur une plus longue période (de 1995 à 2007). Il a été recensé 215 cas au total avec une moyenne de 16,53 cas par an. On observe un pic du nombre de cas en 1998 et 2000. Ces quatre dernières années, on constate une diminution du nombre de cas enregistrés. Cette diminution peut s'expliquer probablement par conjonction de deux facteurs :

- une diminution de nombre de voyage effectués en zone d'endémie.
- L'apparition en 2004 d'un nouvel anti paludique à visée prophylactique, Atovaquone+Proguanil (MALARONE*). Ce médicament est préconisé pour une protection dans les pays du groupe 3 c'est-à-dire la grande majorité des pays d'endémie visités. D'autre part, il semble être un des mieux tolérés par les voyageurs ce qui favorise l'observance du traitement.

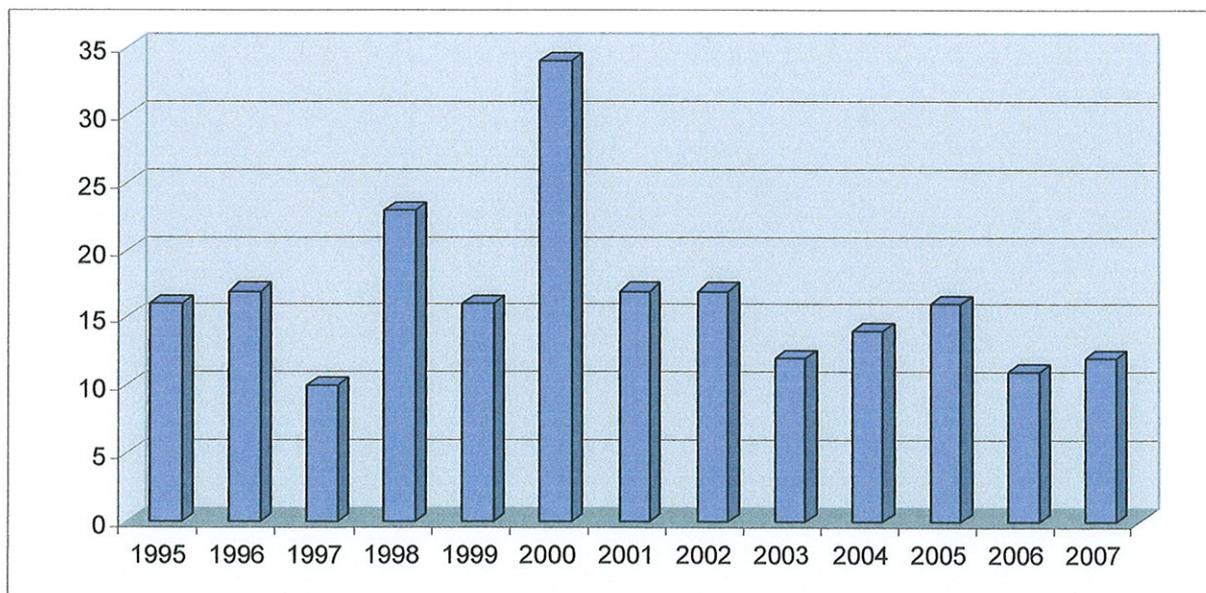


Figure 9: Evolution du nombre de cas notifiés au CHU de Limoges de 1995 à 2007.

2.2 Caractéristiques des cas

2-2.1 Nationalités

La nationalité des personnes est connue dans 100% des cas (215/215).

On retrouve plusieurs populations :

- Les Européens : ils représentent 74,4% des cas (160/215). Parmi ceux-ci 159 sont Français, plus un Roumain.
- Les Nord Américains : ils représentent 1% des cas (2/215). Il s'agit d'un Américain et d'un Canadien.
- Un Indien a été répertorié, il représente 0,4% des cas.
- Les Africains : ils représentent 24,2% des cas (52/215) (tableau 11).
 - 50% sont originaires d'Afrique de l'Ouest (25/79).
 - 42% sont originaires d'Afrique Centrale (22/79).
 - 8% sont originaires d'Afrique de l'Est ou des Îles de l'Océan Indien (5/79).

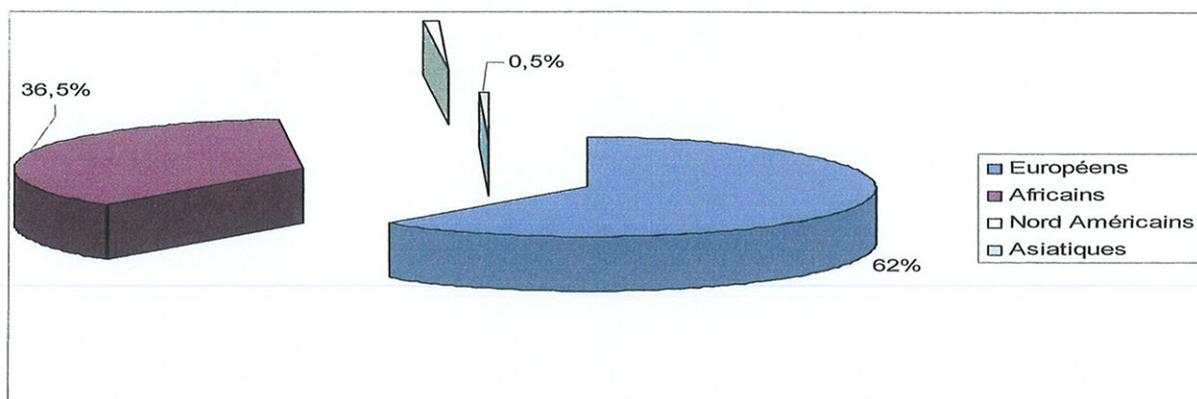
La figure 10 montre la répartition des patients par continents de nationalité.

La figure 11 montre la répartition par pays africains de ces sous-groupes géographiques.

La nationalité en tant que telle n'est pas un critère pertinent pour appréhender le degré d'exposition au risque de paludisme. L'origine ethnique des patients serait un meilleur indicateur de la perception des risques, des pratiques de prévention et de la conduite générale des patients vis à vis du risque palustre.

Parmi les personnes enregistrées comme Française, on doit distinguer les Français d'origine africaine retournant dans leur famille et les touristes ou hommes d'affaires. Dans ces deux cas les conditions de séjour et le mode de vie ne sont pas les mêmes. L'approche prophylactique n'est elle aussi pas la même.

Figure 10 : Répartition de la nationalité des patients par continent.



AFRIQUE DE L'OUEST		Nombre
50%	Bénin	2
	Burkina Faso	3
	Cote d'Ivoire	11
	Ghana	2
	Guinée Conakry	2
	Mali	1
	Sénégal	3
	Togo	1
	TOTAL	25
AFRIQUE CENTRALE		Nombre
42%	Cameroun	8
	Gabon	2
	Rep. Centrafrique	2
	Rep. Démo du Congo	9
	Rwanda	1
	TOTAL	22
AFRIQUE DE L'EST et ILES		Nombre
8%	Madagascar	4
	Malawi	1
	TOTAL	5

Tableau 11 : Répartition géographique des nationalités africaines.

2-2.2 Ethnicité des patients

Une étude comparative entre le pays d'origine des patients et leur pays de résidence dans les 12 ou 24 derniers mois, permet de déterminer l'ethnicité des différentes personnes. On distingue :

- 56,3% de Caucasiens (121/215). Parmi ceux-ci, on retrouve 118 Français, 1 Roumain, 1 Américain et 1 Canadien.
- 43,2% d'Africains (93/215) dont 41 de nationalité Française.
- 0,5% d'Asiatique représenté par un Indien.

Le graphique ci-dessous présente la répartition des patients selon leurs ethnicités :

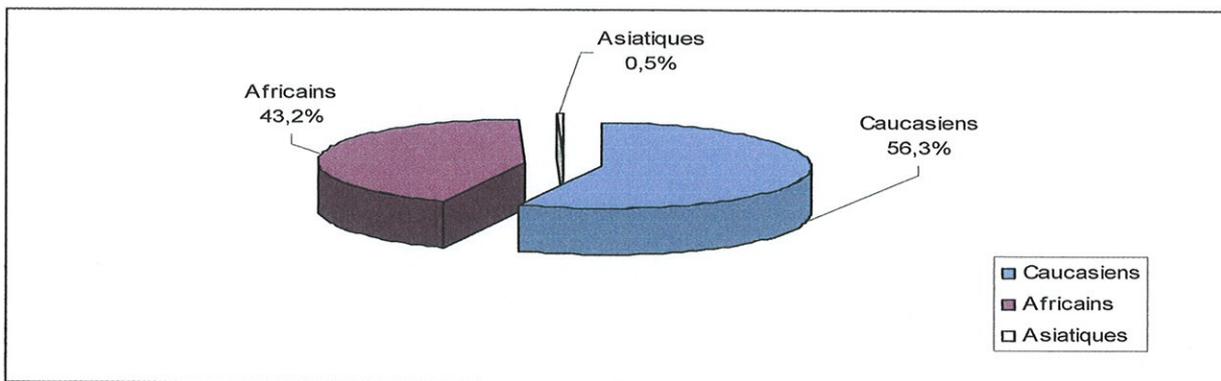


Figure 11 : Répartition ethnique des patients traités au CHU de Limoges entre 1995 et 2007.

2-2.3 Répartition par sexe

Le sexe est connu dans 100% des cas. On retrouve 145 hommes (67,5%) pour 70 femmes (32,5%). Le sex-ratio H/F global est de 2,10.

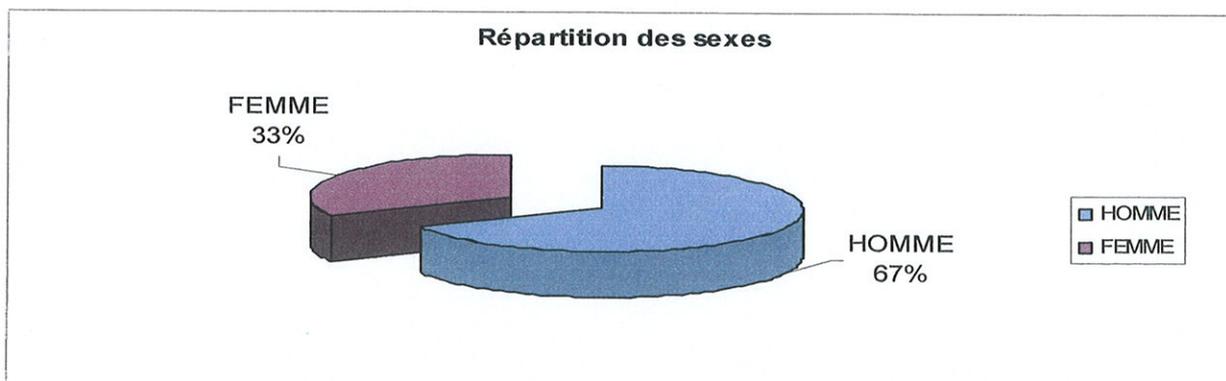


Figure 12 : Répartition Homme/Femme des patients traités au CHU de Limoges.

2-2.4 Femmes et enfants

a) Les femmes

Durant la période 2000 à 2007, quarante cinq femmes ayant voyagé en zone impaludée ont développé un accès palustre. Parmi elles, trois étaient enceintes durant leur séjour (6,6%).

LES FEMMES		
	Effectifs	% (du total des femmes)
GROSSESSE	3	6,6
PAS DE GROSSESSE	36	80
NSP	6	13,4
TOTAL	45	100

Tableau 12 : Répartition des femmes en fonction de la grossesse.

Il est intéressant de préciser qu'aucune de ces trois femmes enceintes n'utilisaient de chimioprophylaxie durant leur séjour. Une seule cependant a développé un accès palustre grave, quelques jours avant l'accouchement, sans séquelles ni pour la maman ni pour le bébé.

b) Les enfants

Durant l'ensemble de la période 1995 à 2007, vingt quatre enfants ont développé un accès palustre

AGES DES ENFANTS		
	Effectifs	% (du total des enfants)
0 à 2 ans	5	21
3 à 5 ans	7	29
6 à 10 ans	7	29
10 à 15 ans	4	17
Plus de 15 ans	1	4
TOTAL	24	100

Tableau 13 : Répartition de l'âge des enfants traités au CHU de Limoges.

Parmi ces 24 enfants, seul 26% d'entre eux était couvert par une protection anti vectorielle (répulsif, moustiquaire) et seulement 13% prenaient un traitement chimioprophylactique.

2-3 Caractéristiques du séjour en zone d'endémie

2-3.1 Pays de contamination

Les pays présumés de contamination sont connus dans 213 cas. Seuls deux cas ne sont pas renseignés.

CONTINENT DE CONTAMINATION		
	Effectifs	% du Total
Afrique	195	90,65
Amérique du sud	10	4,65
Asie	8	3,80
Pays inconnu	2	0,90
TOTAL	215	100,

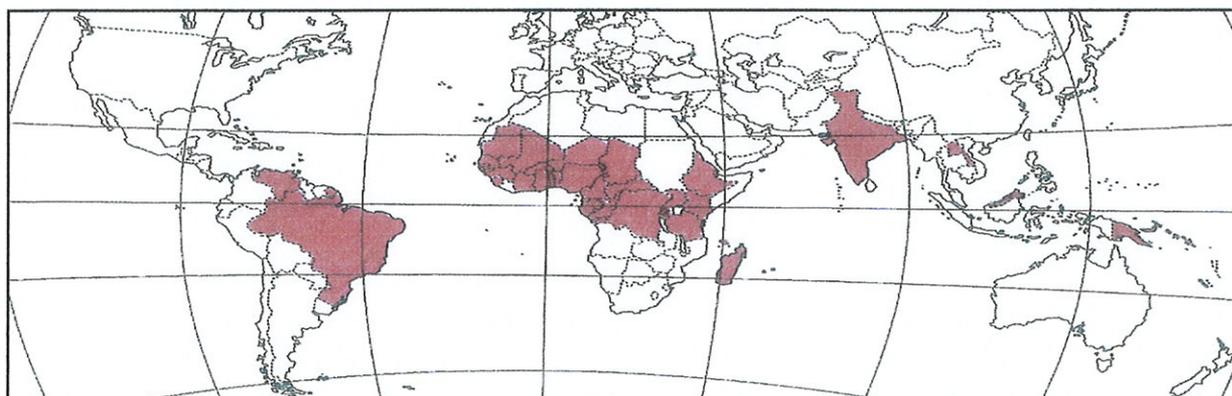
Tableau 14 : Les continents de contamination.

35 pays sont incriminés mais seuls dix d'entre eux regroupent pratiquement 70% (146/215) des observations qui se répartissent comme indiqué sur la carte 2 et la figure 13.

L'immense majorité des cas proviennent de pays africains soit environ 90% des observations (195/215). Ce sont essentiellement des pays de l'Afrique de l'Ouest comme en témoigne le tableau 15.

Les 9% de pays non africains regroupent l'Amérique du Sud (notamment 7 cas provenant de Guyane Française) et l'Asie (notamment 3 cas venant de Papouasie Nouvelle Guinée).

Carte 2: Carte des pays d'endémie rencontrés lors de l'étude des cas de paludisme d'importation au CHU de Limoges.



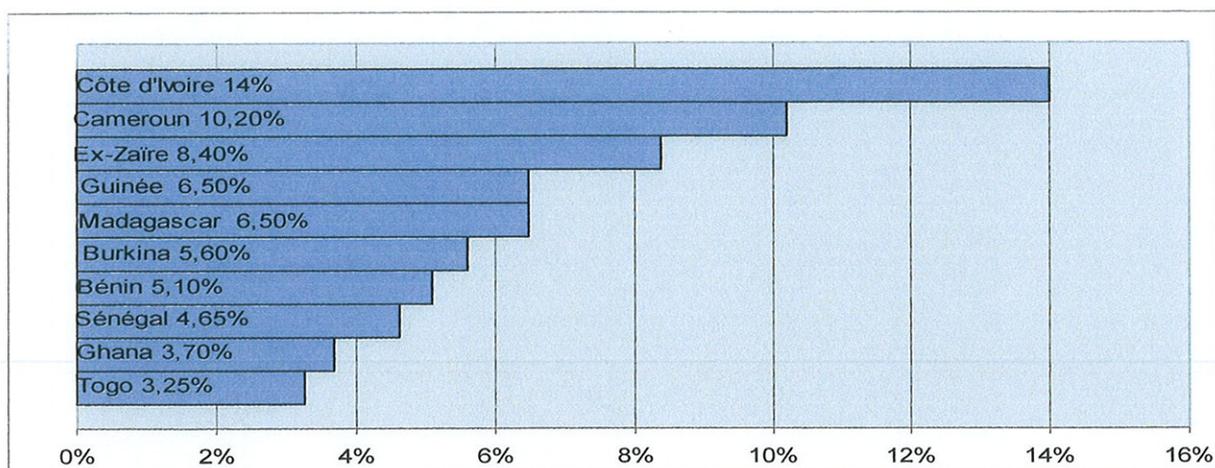


Figure 13 : Répartition des cas (en pourcentage) selon les dix pays de contamination les plus fréquemment rencontrés.

		Nb
AFRIQUE DE L'OUEST 58%	Bénin	11
	Burkina Faso	12
	Cote d'Ivoire	30
	Ghana	8
	Guinée Bissau	6
	Guinée Conakry	14
	Mali	6
	Mauritanie	1
	Niger	4
	Nigeria	1
	Sénégal	10
	Sierra Léone	2
	Tchad	2
	Togo	7
	TOTAL	114
AFRIQUE CENTRALE 28%	Cameroun	22
	Gabon	7
	Guinée équatoriale	1
	Ouganda	1
	Rép. Centrafrique	4
	Rép. Démo du Congo	18
	Rwanda	1
	TOTAL	54
AFRIQUE DE L'EST et ILES 14%	Comores	3
	Djibouti	1
	Ethiopie	2
	Kenya	2
	Madagascar	14
	Mayotte	4
	Tanzanie	1
	TOTAL	27

Tableau 15 : Répartition géographique des pays africains de contamination.

2-3.2 Les motifs de séjour en zone d'endémie

Le motif des séjours en zone d'endémie ne sont pas renseignés sur les fiches de déclaration du CNRMI. De ce fait les statistiques de cet item porte sur 133 cas durant la période 2000 à 2007 (tableau 16).

Le motif du séjour est connu dans 128 cas (96,2%). Les principaux motifs restent le tourisme et la visite à la famille (migrant). Une partie des cas concerne des Immigrants déclarant un accès palustre quelques jours après leur arrivée en France.

MOTIF DU SEJOUR (de 2000 à 2007)		
	Effectifs	% du Total
TOURISME	42	31,6
MIGRANTS EN VISITE AU PAYS	22	16,5
IMMIGRANTS	30	22,5
PROFESSIONNELS	20	15
EXPATRIES	1	0,8
MILITAIRES	8	6
AUTRES	5	3,8
NSP	5	3,8
TOTAL	133	100

Tableau 16 : répartition des motifs de séjours des patients traités au CHU de Limoges de 1995 à 2007.

Le motif du séjour est une donnée pertinente pour évaluer le niveau de connaissance des personnes vis-à-vis du risque paludique. En effet, un touriste occidental sera plus sensibilisé que le migrant de retour dans son pays d'origine.

D'autre part, le cadre de vie et les habitudes comportementales sont différents dans les deux cas de figure.

Les séjours pour motifs professionnels sont en général de courte durée et ces personnes jugent l'emploi d'une protection antipaludique superflue.

Les figures 14 et 15 montrent l'évolution des motifs de séjour de 2000 à 2007.

On note à la lecture de la figure 16, une diminution des cas de Touristes impaludés depuis 2000. Cette diminution peut être attribuée à une meilleure information des ces personnes vis-à-vis du risque paludique. La mise sur le marché, à partir de 2000, de la MALARONE peut aussi y avoir contribué. Le nombre de cas concernant des Migrants de retour au pays reste stable au cours des sept dernières années d'étude. Il en est de même pour celui des Immigrants.

2-3.3 Les durées de séjour

Les statistiques de cet item portent sur l'ensemble des 215 cas de 1995 à 2007. La durée de séjour ne saurait être renseignée pour les immigrants venant s'installer sur le territoire français. L'étude porte donc sur 163 cas. La durée de séjour est connue dans 155 cas (95,1%) (tableau 17 et figure 16).

Les séjours de plus d'un mois (51% des cas) correspondent à des visites de migrant dans leur pays d'origine ou à des français résidents en pays de contamination.

Les séjours de deux à trois semaines (42,4% des cas) correspondent à des durées de séjours touristiques.

Les séjours allant de quelques jours à une semaine (3,1%) correspondent à des séjours pour motifs professionnels.

DUREE DE SEJOUR		
	Effectifs	% du Total
Moins d'1 semaine	5	3,1
2 semaines	36	22,1
3 semaines	33	20,3
Entre 1 et 3 mois	51	31,3
Plus de 3 mois	32	19,6
Nsp	6	3,6
TOTAL	163	100

Tableau 17 : Répartition des durées de séjour.

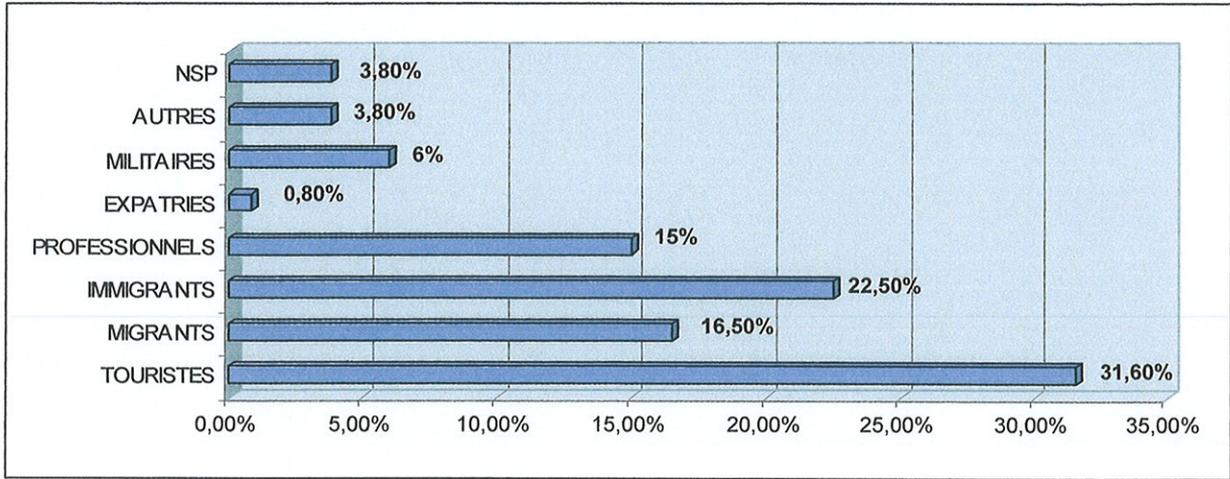


Figure 14 : Les principaux motifs de séjour (en pourcentage) de 2000 à 2007.

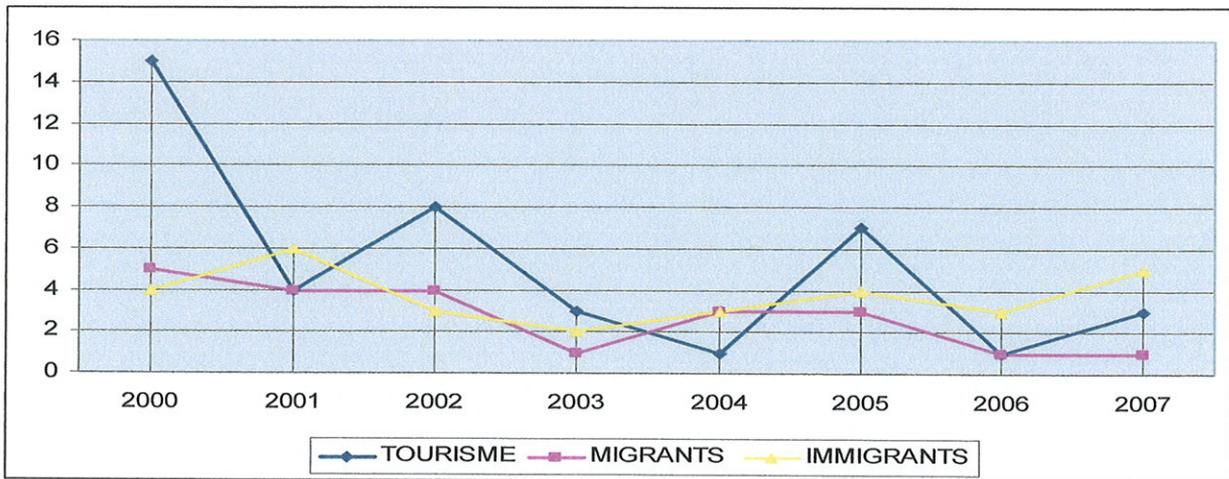


Figure 15 : Evolutions conjointes annuelles du nombre de touristes, de migrants et d'immigrants, de 2000 à 2007.

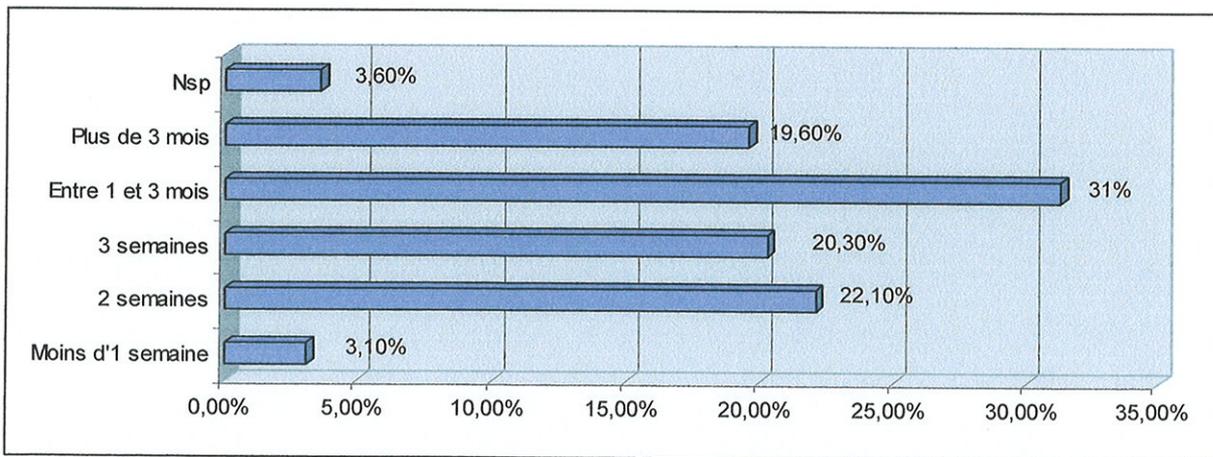


Figure 16 : les principales durées de séjour (en pourcentage) de 1995 à 2007.

2-3.4 Les périodes de séjour

La répartition des périodes séjours en zone d'endémie, en fonction du mois de départ, est décrite dans le tableau 18 et la figure 17 ci-dessous :

REPARTITION PAR MOIS DES PERIODES DE SEJOUR		
	Effectifs	% du total des cas renseignés
Décembre-Janvier	29	17,8
Février-Mars	12	7,3
Avril-Mai	26	15,9
Juin-Juillet	39	24
Août-Septembre	33	20,3
Octobre-Novembre	24	14,7
TOTAL	163	100

Tableau18 : Répartition des périodes de séjour.

Ne sont pas pris en compte dans ces résultats, les cas d'immigrants (52 personnes) car pour ceux-ci seules les dates de leurs arrivées en France sont connues.

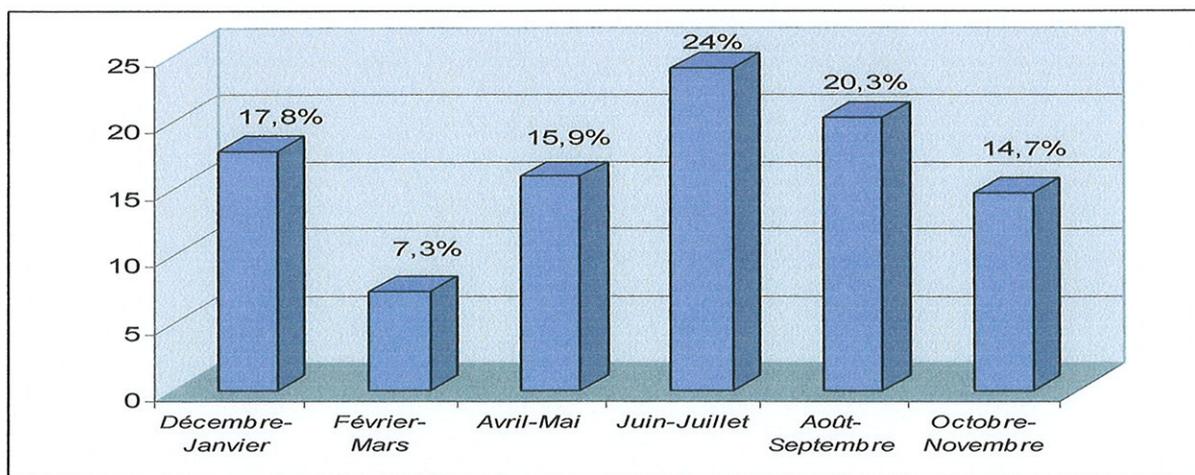


Figure 17 : Répartition mensuelle des périodes de séjour.

On remarque un relatif étalement des périodes de départ tout au long de l'année cependant on constate un pic durant les mois de vacances scolaires ou non c'est-à-dire pendant les mois d'été et pendant la période des fêtes de fin d'années.

2-4 Les espèces plasmodiales rencontrées

2-4.1 Descriptif des espèces plasmodiales

L'espèce plasmodiale est connue dans 210 cas. Il existe 2 cas où l'analyse biologique a révélé la présence de *Plasmodium* mais n'a pas permis d'en identifier les espèces.

Deux cas de personne n'ayant eu qu'une seule période d'exposition présente un double parasitisme :

- En Guinée Conakry, double parasitisme par *Plasmodium falciparum* et par *Plasmodium malariae*.
- Au Bénin, double parasitisme par *Plasmodium malariae* et *Plasmodium ovale*.

La distribution précise des espèces est présentée dans la tableau 19 ci-dessous et en figure 18 :

ESPECES PLASMODIALES		
	Effectifs	% du Total
<i>P.falciparum</i>	160	74,5
<i>P.vivax</i>	23	10,5
<i>P.ovale</i>	21	9,8
<i>P.malariae</i>	9	4,2
Espèces indéfinies	2	1
TOTAL	215	100

Tableau 19 : Répartition des espèces plasmodiales.

Deux cas de *Plasmodium vivax* ont été rapportés d'Afrique de l'Ouest, zone géographique où cette espèce n'est, en principe, pas endémique. Ces deux cas correspondent à des personnes ayant voyagé, durant les 3 derniers mois précédant, le voyage pour lequel ils ont été enregistrés:

- Cas d'une personne enregistrée comme s'étant impaludée au Ghana par *P.vivax*, et ayant séjourné à Madagascar deux mois auparavant.
- Cas d'une personne enregistrée comme s'étant impaludée au Mali par *P.vivax*, et ayant séjourné en Guyane française trois mois auparavant.

Il est donc probable que leurs infestation par *Plasmodium vivax* l'ait été au cours d'un précédent séjour.

En outre, depuis l'année 2000, il a été répertorié 41 cas d'antécédents de paludisme ayant eu lieu dans les trois mois précédent leur hospitalisation comme le montre le tableau 20 ci-dessous :

ANTECEDENT DE PALUDISME (2000 à 2007)		
	Effectifs	% du Total
OUI	41	30,80
NON	79	59,40
NSP	13	9,80
TOTAL	133	100

Tableau 20 : Les antécédents de paludisme.

Sur la même période de 2000 à 2007, on constate que le nombre de personnes ayant eu un antécédent d'accès palustre (40/133) correspond à celui des migrants en visite dans leur pays d'origine. (40/133) (Figure 19). Ceci peut s'expliquer par la fréquence de leurs séjours en zone d'endémie mais aussi par une appréciation bien moindre du risque palustre.

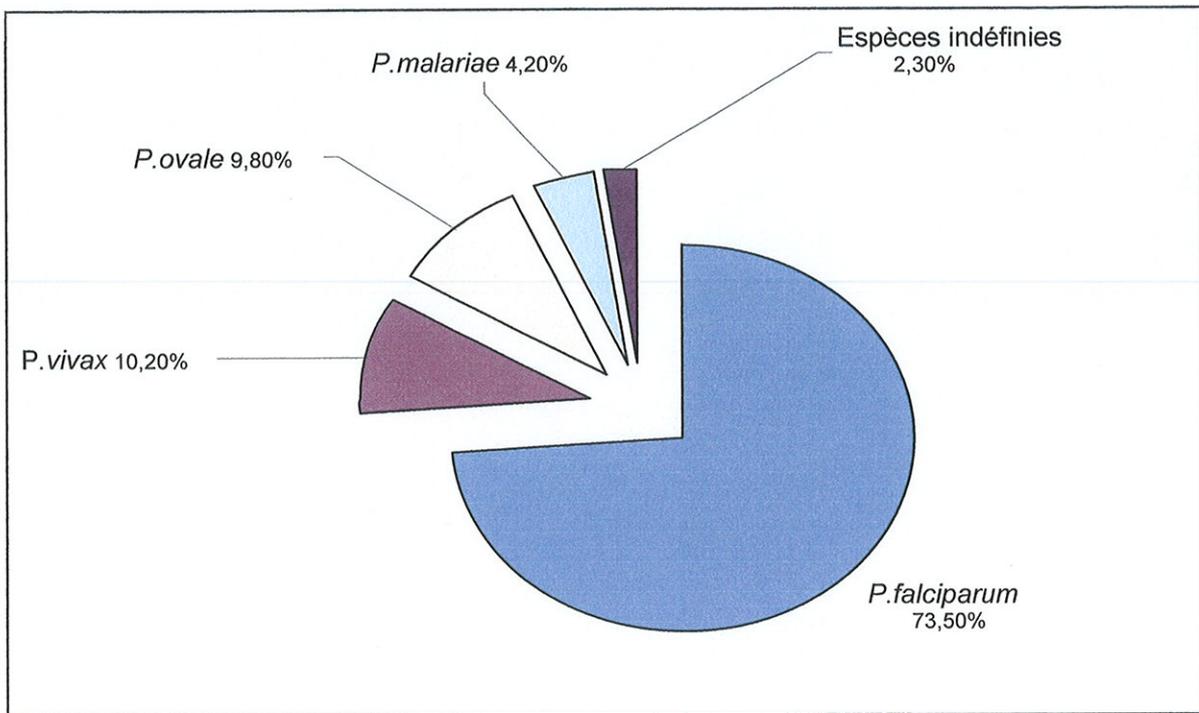


Figure 18 : Répartition globale des espèces de Plasmodium.

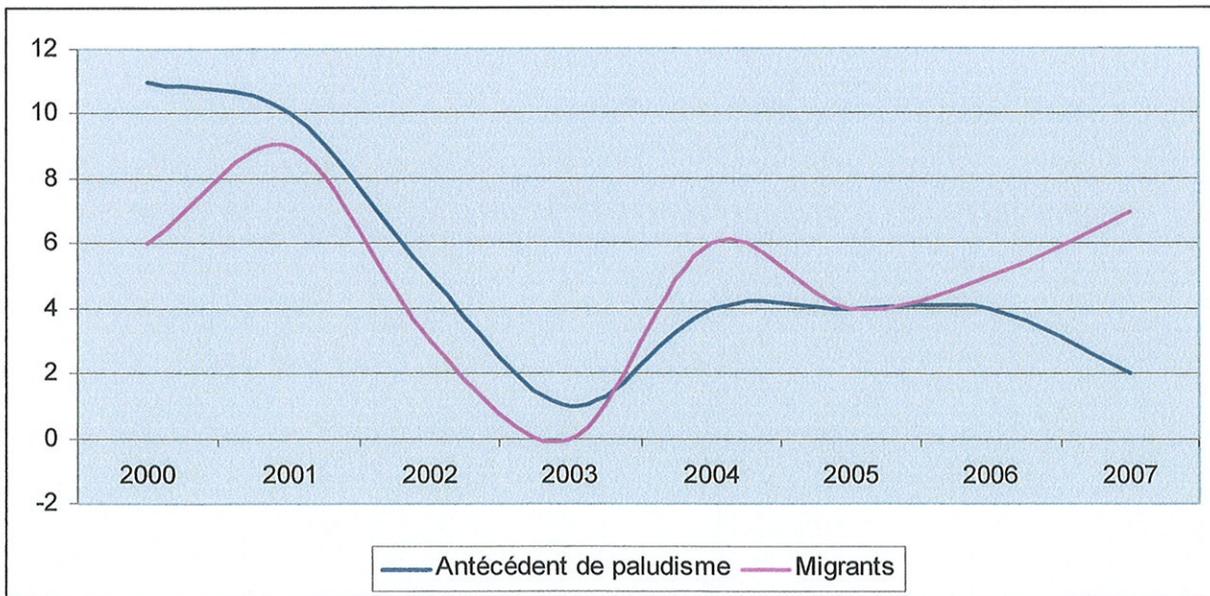


Figure 19 : Evolutions conjointes des nombres de migrants et des cas d'antécédent palustre.

2-4.2 Distribution géographique des espèces

La répartition des cas, selon les espèces plasmodiales observées, varie en fonction des régions d'endémies présumées.

La distribution globale continentale des espèces plasmodiales est détaillée dans le tableau 21 ci-dessous ainsi que dans les cartes 3, 4, 5 et 6 :

	<i>P.falciparum</i>		<i>P.vivax</i>		<i>P.ovale</i>		<i>P.malariae</i>		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Effectifs										
AFRIQUE	156	97	11	48	21	100	8	89	195	90,7
AMERIQUE DU SUD	4	2,5	6	26	0	0	0	0	10	4,7
ASIE	1	0,5	6	26	0	0	1	11	8	3,8
TOTAL	161		23		21		9		213	100

Tableau 21 : Distribution géographique des espèces.

On peut procéder à une répartition détaillée des espèces plasmodiales rencontrées dans les contaminations survenues sur le continent africain. Le tableau 22 ci-dessous ainsi que les figures 20, 21 et 22 répartissent les espèces par région, effectifs et pourcentages :

	<i>P.falciparum</i>		<i>P.vivax</i>		<i>P.ovale</i>		<i>P.malariae</i>		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Effectifs										
AFRIQUE DE L'OUEST	92	59	2	18	16	76	4	50	114	58,5
AFRIQUE CENTRALE	47	30	0	0	4	19	3	38	54	27,7
AFRIQUE DE L'EST & ILES	16	11	9	82	1	5	1	12	27	13,8
TOTAL	155		11		21		8		195	100

Tableau 22 : Distribution africaine des espèces plasmodiales.

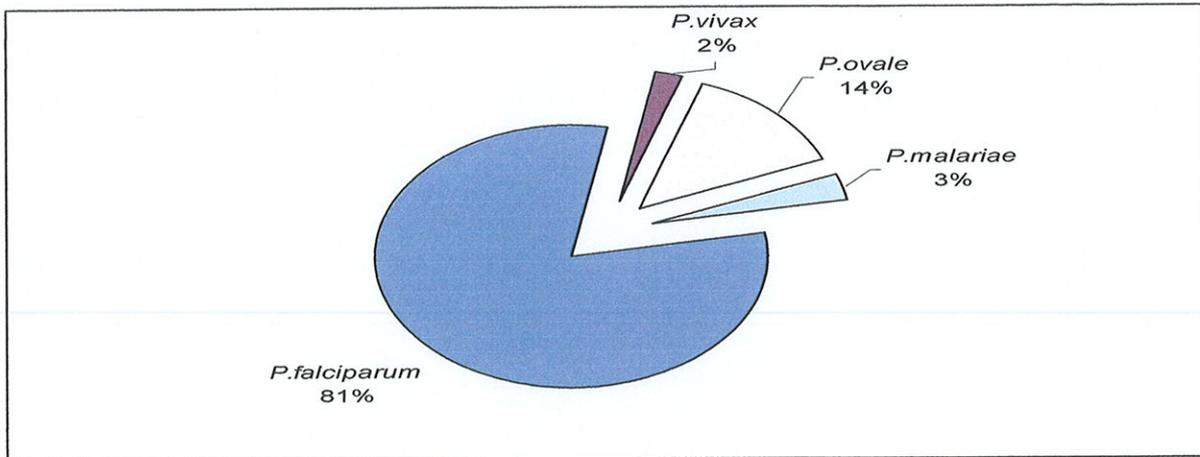


Figure 20 : Répartition des espèces plasmodiales en Afrique de l'Ouest.

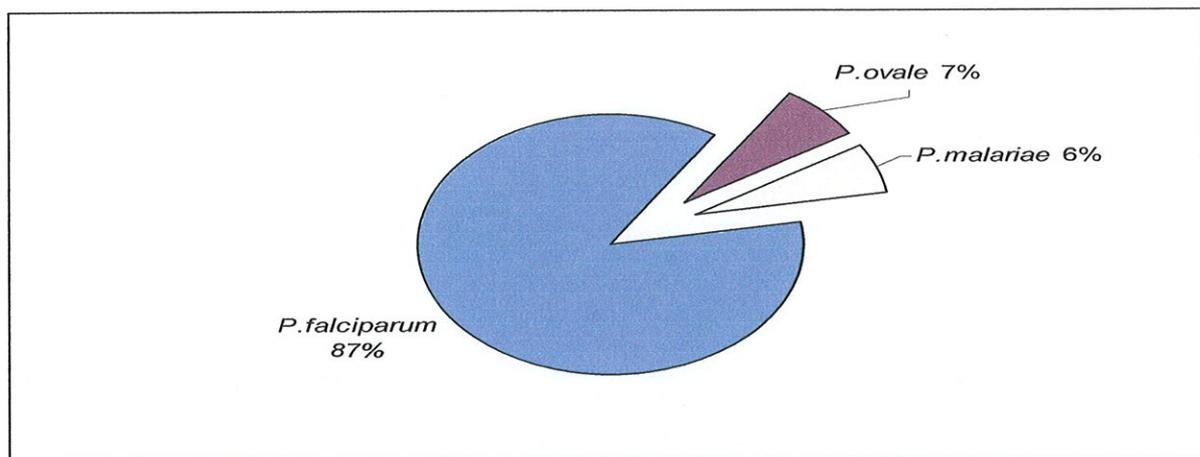


Figure 21 : Répartition des espèces plasmodiales en Afrique Centrale.

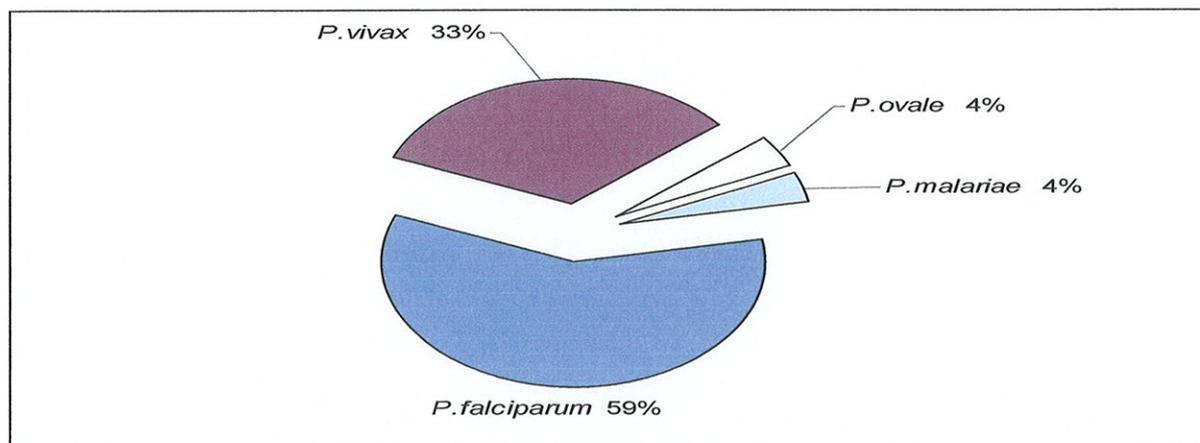
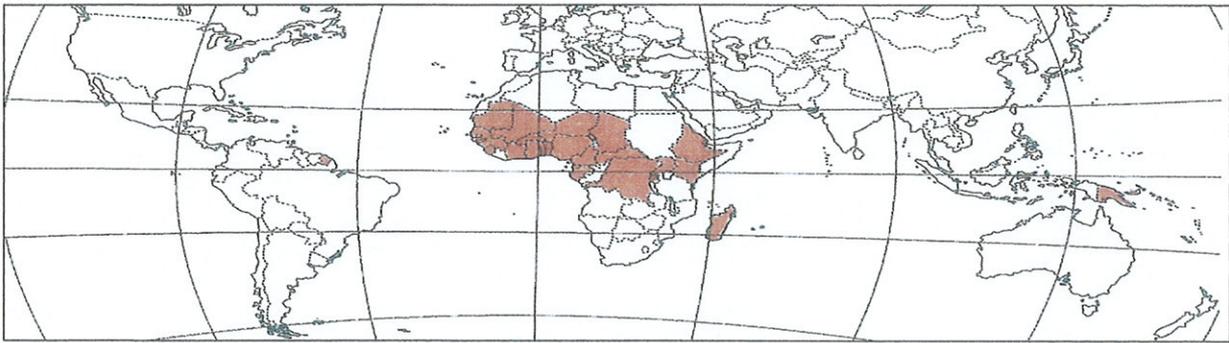


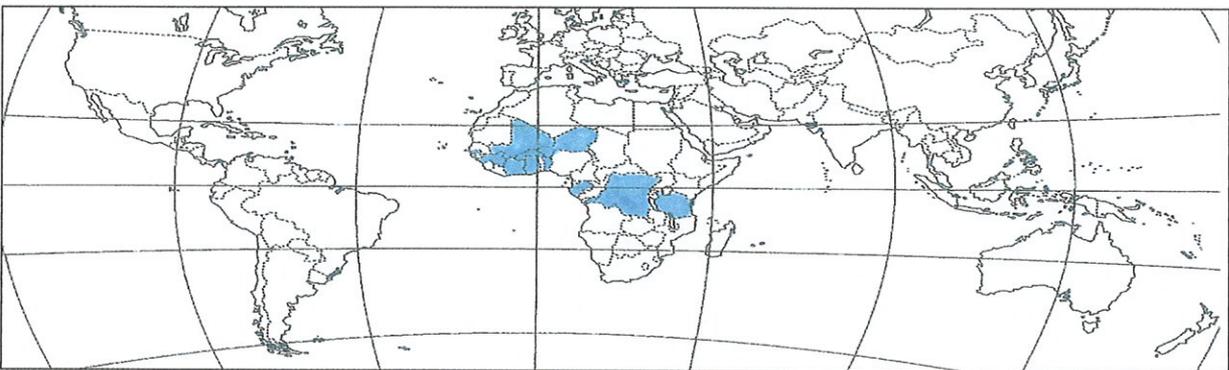
Figure 22 : Répartition des espèces plasmodiales en Afrique de l'Est et îles de l'Océan Indien.



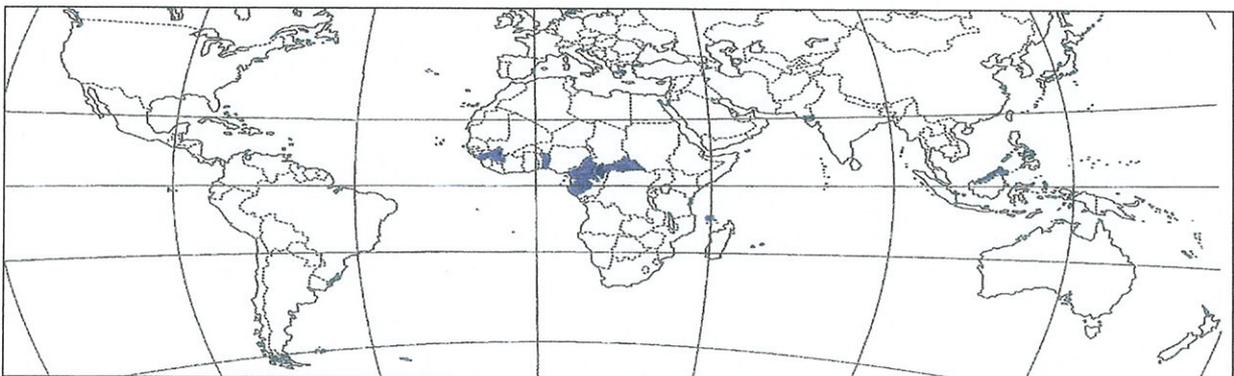
Carte 3 : Répartition géographique des cas dus à *Plasmodium falciparum*.



Carte 4 : Répartition géographique des cas dus à *Plasmodium vivax*.



Carte 5 : Répartition géographique des cas dus à *Plasmodium ovale*.



Carte 6 : Répartition géographique des cas dû à *Plasmodium malariae*.

2-5 Délais de survenue des cas et densités parasitaires

2-5.1 Délais d'apparition des symptômes

Le délai d'apparition des symptômes à compter du retour de la zone d'endémie est connu dans 209 cas soit 97,2 % (tableau 23).

On remarque qu'approximativement 60 % des patients ont présenté les premiers symptômes moins de 15 jours après leur retour de voyage. Cette donnée montre l'importance de poursuivre une chimioprophylaxie bien après le retour de séjour. Dans 16 % des cas l'accès palustre s'est manifesté entre quinze jours et un mois. On voit là qu'une prolongation de la prise médicamenteuse pendant quatre semaines est nécessaire avec les antipaludiques qui n'ont d'action que sur les schizontes érythrocytaires. (Figure 23).

DELAI D'APPARITION DES SYMPTÔMES PAR RAPPORT A LA DATE DU RETOUR		
	Effectifs	%
Entre 0 et 7 jours	71	33,00
Entre 8 et 15 jours	57	26,50
Entre 15 jours et 30 jours	34	15,80
Plus de 30 jours	47	21,90
Nsp	6	2,80
TOTAL	215	100

Tableau 23 : Les délais d'apparition des Symptômes par rapport à la date du retour.

Une grande variation des délais d'apparition des premiers symptômes existe entre les espèces plasmodiales. Les délais d'apparition courts (moins de 15 jours) sont le fait généralement de *Plasmodium falciparum* alors que les délais longs (plus de 15 jours) sont dus aux trois autres espèces.

2-5.2 Densités parasitaires

La densité parasitaire pour 100 hématies est connue dans 74,4 % des cas (160) et résumée sur la figure 24 et dans le tableau 24 ci-dessous :

PARASITEMIE (EN POURCENTAGE D'HEMATIE)		
Taux d'hématies parasitées	Effectifs	% (du total des cas)
0 à 2 %	119	55,40
2 à 4 %	20	9,30
4 à 6 %	5	2,20
7 à 10 %	9	4,20
10%	7	3,30
Nsp	55	25,60
TOTAL	215	100

Tableau 24 : Répartition des densités parasitaires rencontrées chez les patients traités au CHU de Limoges.

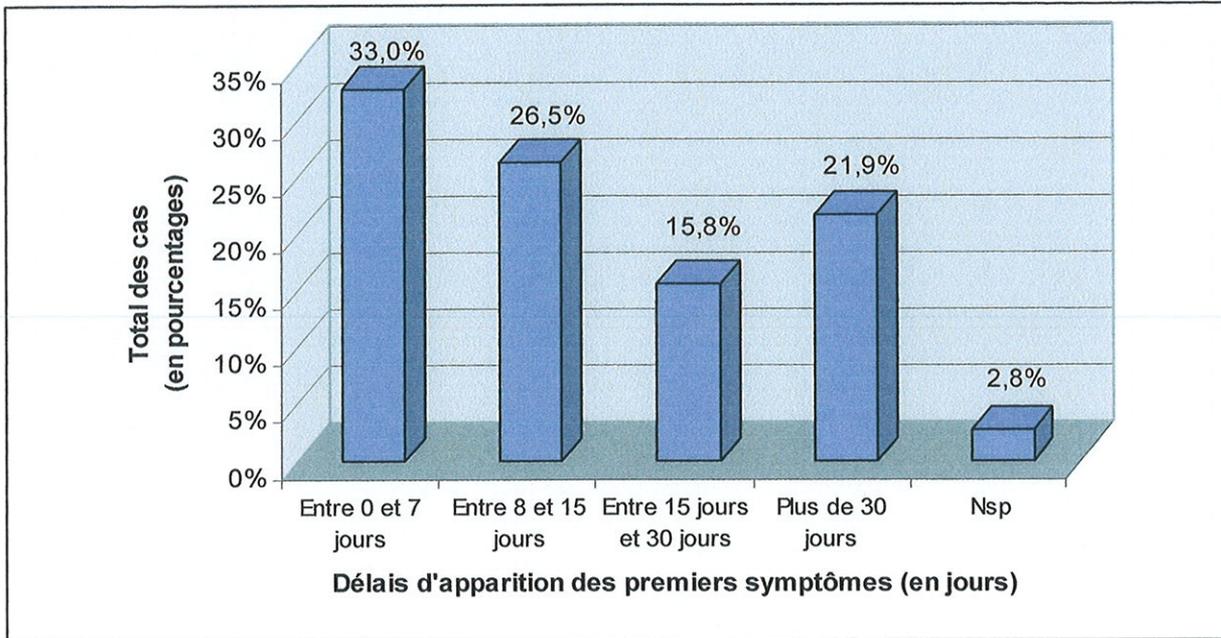


Figure 23 : Délais de survenue des symptômes (en jours) par rapport à la date de retour de la zone d'endémie.

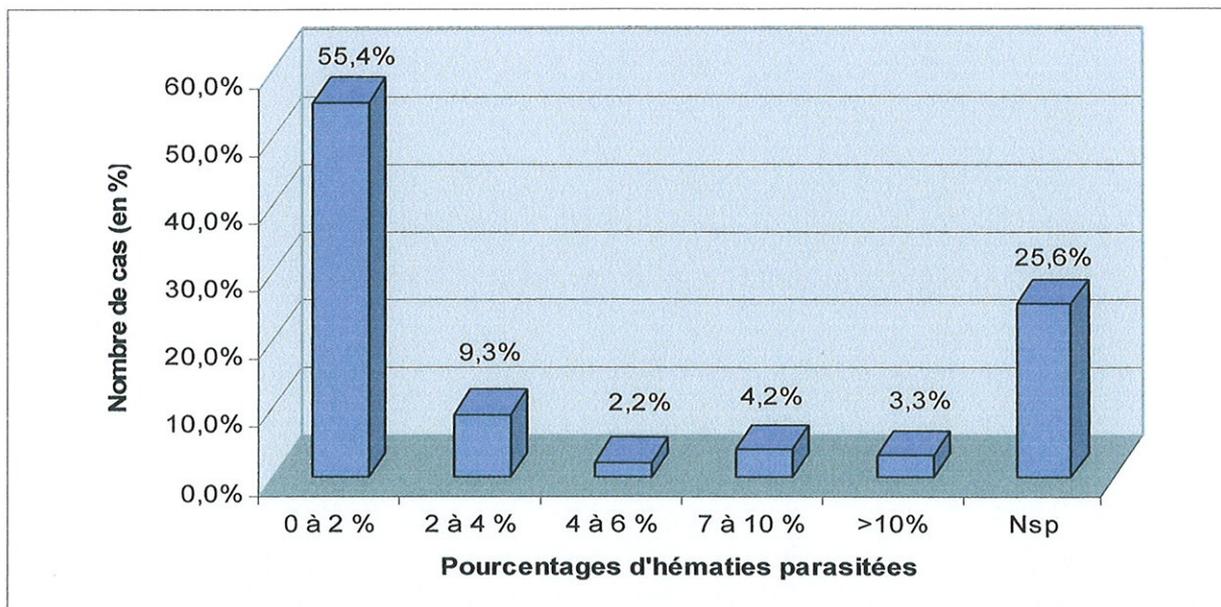


Figure 24 : Charge parasitaire moyenne en pourcentage d'hématies parasitées.

2-6 Lieux des premières consultations et états cliniques

2-6.1 Lieu de première consultation

Dans 78 % des patients (168/215) ont eu une première consultation antérieure à leur hospitalisation au CHU de Limoges. Il s'agit du médecin généraliste dans 62 % (104/168 cas), le recours à la pratique hospitalière en urgence ou non, intéressant 38 % des malades (tableau 25 et figure 25).

LIEU DE PREMIERE CONSULTATION		
	Effectifs	%
LIBERALE	104	62
HOSPITALIERE	64	38
Total	168	100

Tableau 25 : Répartition du lieu de première consultation.

Le choix majoritaire du praticien libéral explique le nombre élevé d'analyses parasitologiques effectuées par des laboratoires d'analyses médicales privés : 673 analyses dans les 23 LABM privés ayant bien voulu confier leurs données, durant les quatre dernières années (168 analyses par an en moyenne).

La présomption d'accès palustres a été vérifiée dans 5,64 % des cas (38/673).

Les délais entre la première consultation et l'admission au CHU de Limoges sont présentés dans les figure 26, 27 et dans le tableau 26 ci-dessous :

DELAI ENTRE CONSULTATION LIBERALE ET HOSPITALISATION (de 2000 à 2007)		
	Effectifs	%
Moins de 3 jours	67	73,60
Entre 3 et 5 jours	13	14,30
Plus de 5 jours	11	12,10
TOTAL	91	100

Tableau 26 : Répartition des délais entre la première consultation libérale ou hospitalière et l'hospitalisation au CHU de Limoges.

Le délai assez bref (73,6 % en moins de 3 jours) montre la réactivité des praticiens vis-à-vis d'une suspicion, confirmée ou pas par les analyses privées, d'un cas de paludisme.

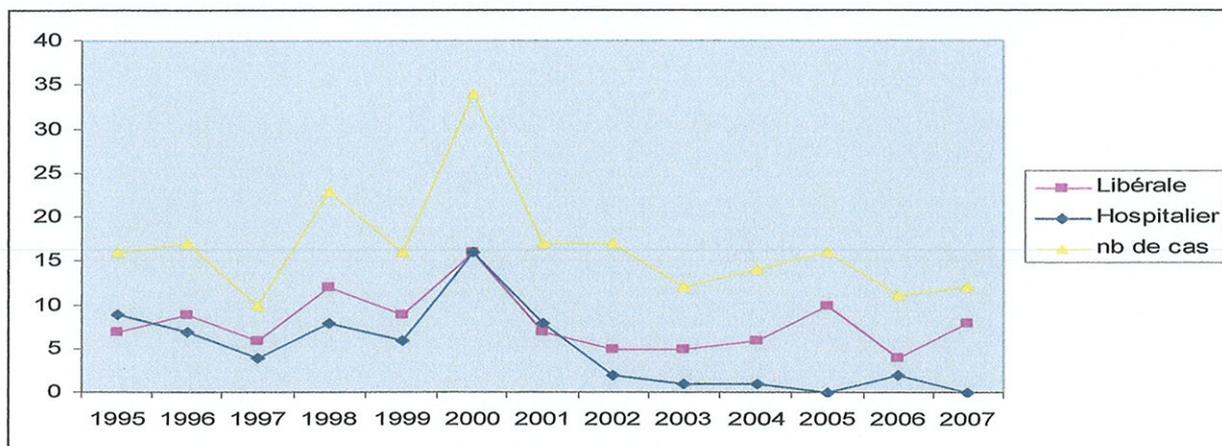


Figure 25 : Evolution du lieu de la première consultation de 1995 à 2007 (en nombre de cas) par rapport au total des cas recensés au CHU de Limoges.

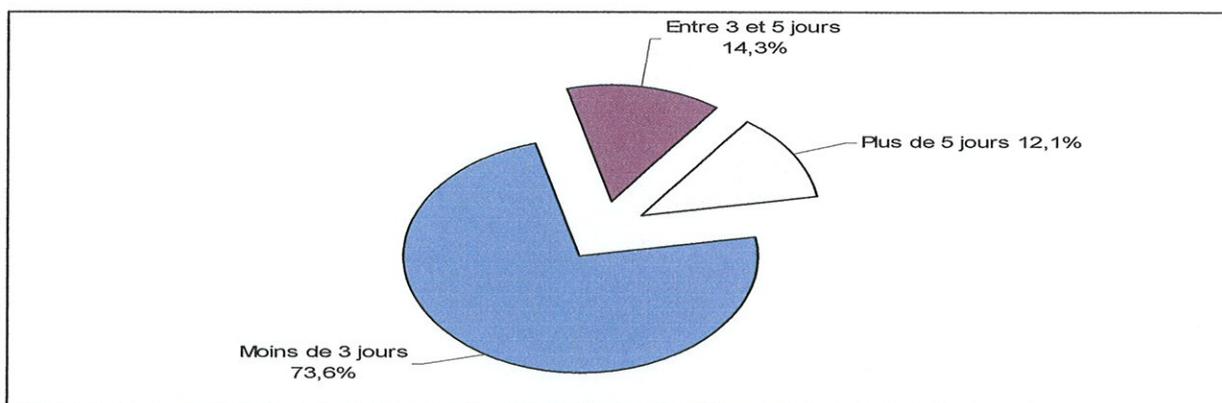


Figure 26 : Délais entre la première consultation et l'admission au CHU de Limoges (en pourcentage) entre 2000 et 2007.

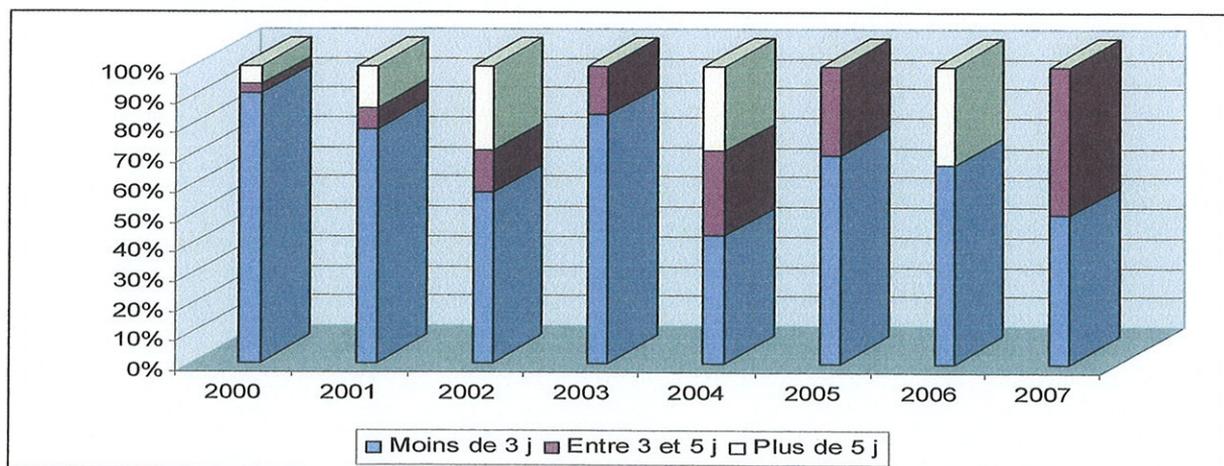


Figure 27 : Evolution et rapport (en années et en pourcentage) entre les différents délais la 1^{ère} consultation et admission au CHU.

2-6.2 Etats clinique et évolution

a) Généralités

L'état clinique des patients, à leur arrivée au CHU de Limoges, est connu pour l'ensemble des 215 cas répertoriés. Leur répartition est donnée dans le tableau 27 ci-dessous, ainsi que dans les figures 28 et 29 :

TYPES D'ACCES ET EVOLUTION		
	Effectifs	% du Total
ACCES SIMPLES	195	90,7
FORME ASYMPTOMATIQUE	3	1,4
PVE	3	1,4
ACCES GRAVE	12	5,6
DECES	2	0,9
Total	215	100

Tableau 17 : Répartition des différents types d'accès palustre

On observe :

- 3 présentations asymptomatiques (1,4%), découvertes fortuites lors d'examen ou de bilan exécutés à d'autres fins, ou encore bilans systémiques familiaux lors de la découverte d'un cas au sein d'une famille.
- 3 tableaux de paludisme viscéral évolutif (PVE) soit 1,4% des cas.
- 195 accès simples représentant 90,7% des cas.
- 14 accès graves ou considérés comme tels (6% des 161 accès à *Plasmodium falciparum*) bien qu'ils ne répondent pas toujours aux critères de gravité de l'OMS *stricto sensu*. 2 accès furent mortels (0,9%) parmi les accès graves.

L'évolution des accès sera favorable et ira dans le sens d'une guérison sans séquelles pour 205 (95,4%) des 213 cas renseignés. On observera une aggravation temporaire chez 6 patients (2,8%), cependant que l'on devra déplorer 2 décès (0,9%), uniquement chez des adultes, strictement imputables au paludisme. Les décès sont toujours dus à des accès graves à *Plasmodium falciparum*.

Leur répartition figure dans le tableau 28 suivant :

REPARTITION DE L'EVOLUTION DE L'ACCES PALUSTRE CHEZ L'ENFANT ET L'ADULTE						
	Enfants		Adultes		Total	
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
Favorable	23	87	182	95,3	205	95,4
Aggravation	1	3	5	2,7	6	2,8
Décès	0		2	1	2	0,9
Nsp	0		2	1	2	0,9
Total	24		191		215	

Tableau 28 : Répartition de l'évolution de l'accès palustre chez l'enfant et l'adulte.

On constate que les pourcentages d'aggravation des accès sont similaires chez l'enfant et chez l'adulte.

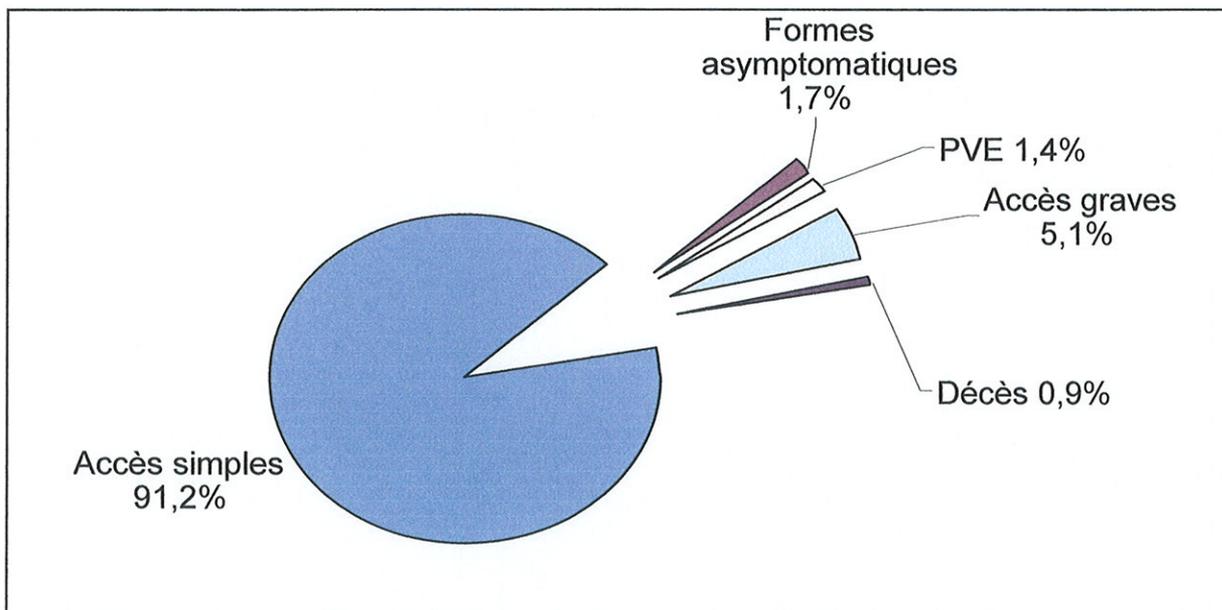


Figure 28 : Répartition globale des différents types d'accès pour l'ensemble des 215 cas (en pourcentage).

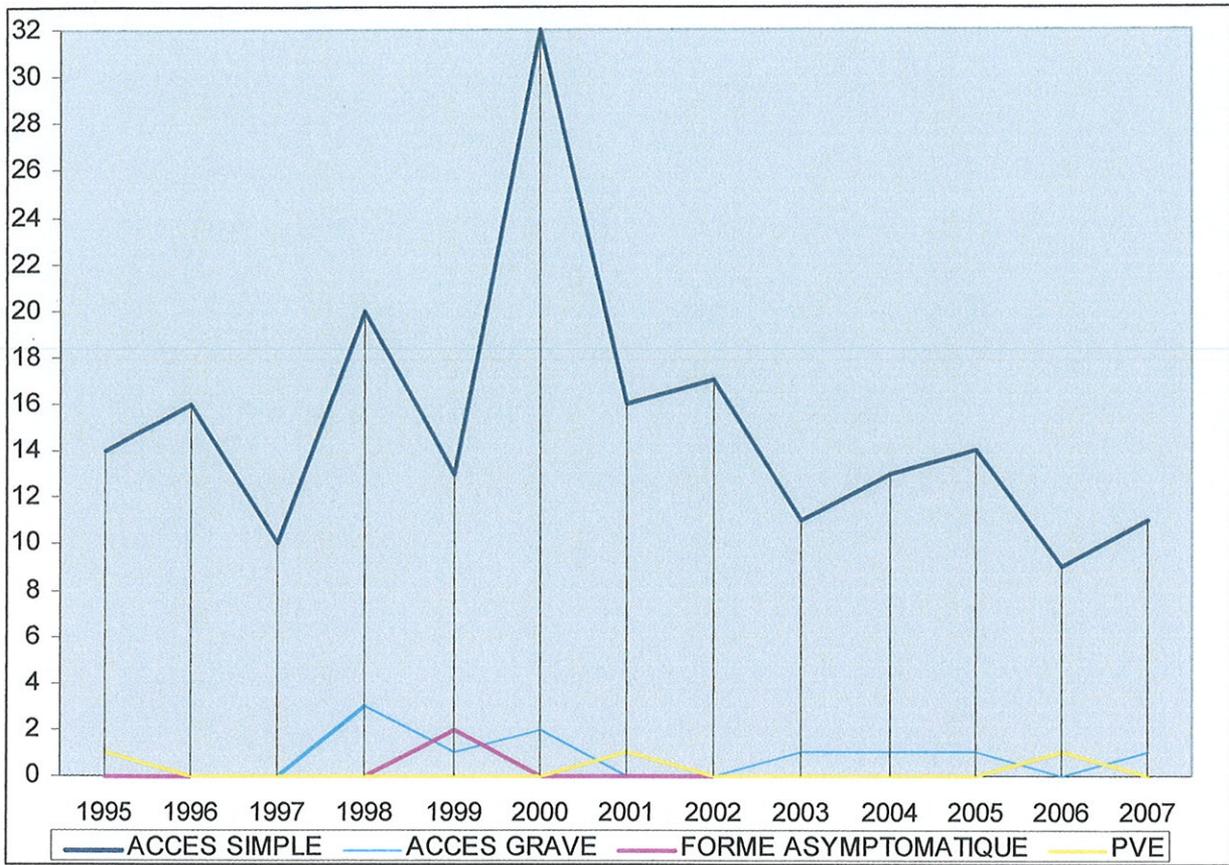


Figure 29 : Evolution au cours des années des différentes formes d'accès palustres (en nombres de cas).

b) Accès palustres graves

14 observations d'accès palustres considérés comme graves ont été enregistrés. Tous ces accès graves sont à un parasitisme monospécifique à *Plasmodium falciparum*.

Ces accès ont concerné 3 enfants de 2 à 7 ans (12,5 % des accès chez les enfants) et 9 adultes (4,7 % des accès chez l'adulte). Le sex ratio est respectivement de 2 et 1,2 pour les enfants et les adultes.

On observe que tous les cas d'accès graves concernent des personnes n'étant pas couvertes par une chimioprophylaxie efficace. En effet, soit la chimioprophylaxie n'existait pas, soit le traitement n'était pas adapté à la zone d'endémie visitée et/ou pas pris régulièrement. On note enfin un cas de protection en principe adaptée, correctement suivie durant le séjour, mais pas prolongée suffisamment longtemps au retour de séjour.

La protection contre les moustiques, que ce soit par des répulsifs et/ou par l'usage d'une moustiquaire, n'a été envisagée que dans seulement 33% des cas pour les enfants et 9% des cas chez les adultes.

13 personnes sur les 14 (93%) présentant un accès grave ont sollicité une première consultation médicale préalablement à leur hospitalisation au CHU de Limoges. Dans les trois cas survenus chez des enfants, la première consultation s'est faite en milieu hospitalier (autre que le CHU de Limoges).

Chez les adultes, 7 personnes sur 11 (64%) ont eu recours à un médecin libéral en premier lieu contre 2 personnes sur 11 (19%) à un praticien hospitalier.

Le tableau 29 ci-dessous reprend les différents paramètres des cas 14 cas d'accès graves :

		Enfants	Adultes
Effectifs / %		3 (21,4)	11 (78,6)
Ages	Moyenne	4,33	47,63
	Min/Max	2/15	23/64
Nationalités	Européenne	2	10
	Africaine	1	1
Durée du séjour	Moyenne (en jours)	70	41,5
Délai d'apparition des symptômes	Moyenne (en jours)	19	7,3
Durée d'hospitalisation	Moyenne (en jours)	5,3	9,4 [1 à 25%]
Durée d'hospitalisation en réanimation	Moyenne (en jours)	1,6	3,7
Densité parasitaire (% d'hématies parasitées)	Moyenne Min/Max	Non renseignées	14,7 0,5/40
Protections anti vectorielles	En pourcentage du total des accès graves	67	91
Pas de protections anti vectorielles		33	9
Chimio prophylaxie correcte		0	0
Chimio prophylaxie absente ou incorrecte		100	100

Tableau 29 : Caractéristiques des accès graves enregistrés au CHU de Limoges de 1995 à 2007.

c) Décès

Deux décès, en 1996 et en 2005, sont directement imputables au paludisme. Ces décès représentent 1,25% de l'ensemble des accès à *Plasmodium falciparum* (2/160) et 14,3% des accès graves (2/14). L'étude de ces cas mortels s'est faite grâce aux deux fiches de déclaration correspondantes mais aussi grâce aux comptes rendus d'hospitalisation.

On notera que ces deux cas ont pour caractéristiques communes :

- 2 hommes ayant une moyenne d'âge de 38 ans (37 et 39 ans).
- La durée moyenne de leur séjour est 8,5 jours (8 et 9 jours).
- La contamination s'est faite dans un pays africain (le Niger en 1996 et le Cameroun en 2005). L'un était parti pour raison professionnelle, l'autre pour du tourisme.
- Le délai d'apparition des symptômes est en moyenne de 8 jours. En fait un des deux cas a commencé l'accès dans l'avion du retour.
- Les deux ont sollicité une consultation libérale : l'un des deux le jour même de l'apparition des symptômes et l'autre 5 jours après son retour.

Remarque : - Un des deux médecins généraliste a suspecté un accès palustre et a demandé une analyse parasitaire.
- L'autre médecin généraliste a suspecté un syndrome grippal et à prescrit un traitement symptomatique de fièvre et céphalées. Ce diagnostic de grippe a été réitéré 14 jours plus tard, lors d'une deuxième consultation chez ce même médecin.

- Le délai entre la consultation libérale et l'admission au CHU de Limoges :
 - Un des deux malades a été admis en urgence au CHU de Limoges, 5 jours après la consultation libérale, en état de mort cérébrale, avec 40% des hématies parasitées.
 - Le deuxième patient est allé de son propre chef aux Urgences du CHU, 5 jours après sa deuxième consultation chez son Médecin traitant (soit 19 jours après la première consultation libérale). Il était conscient mais avec 20 % d'hématies parasitées.
- Les deux personnes sont parties sans aucun traitement prophylactique. Aucune protection contre les moustiques n'a été mise en œuvre durant leur séjour.

2-7 Attitudes prophylactiques

L'intérêt de cette variable est purement descriptif puisqu'elle ne concerne pas l'ensemble des voyageurs exposés au paludisme mais seulement ceux qui ont fait un accès palustre avec ou sans prise de chimioprophylaxie. On ne doit donc en aucune façon interpréter ces données en termes d'efficacité de la chimioprophylaxie et/ou de la protection anti vectorielle.

Pour mieux appréhender l'attitude prophylactique des voyageurs, il est intéressant d'établir, pour chaque type de protections employées et pour chaque année, un ratio entre le nombre de personnes ayant utilisé tel ou tel mode de protection et le nombre annuel de cas. La figure 30 présente ces différents ratios :

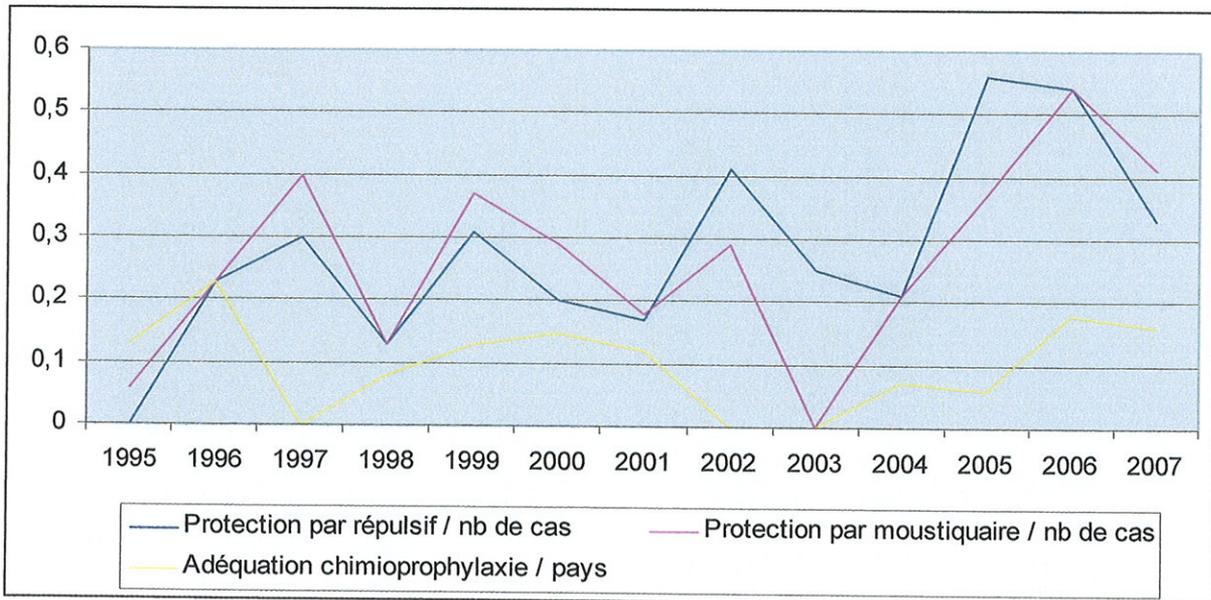


Figure 30 : Evolution annuelle des rapports entre l'utilisation d'une méthode de protection et le nombre de cas chaque année.

2-7.1 Utilisation de protections mécaniques ou chimiques

L'utilisation d'une protection mécanique ou chimique a pour but d'éviter à l'individu de se faire piquer par les anophèles. Ces protections peuvent être, soit une moustiquaire au niveau des locaux d'habitation soit un répulsif chimique rémanent à application cutanée ou sur les vêtements.

Parmi les 187 personnes qui savent si elles ont utilisées ou non une protection anti vectorielle (87% du total de cas). 130 individus (69,5%) n'ont jamais utilisé un quelconque type de protection, 57 individus soit 30,5% ont utilisé une ou plusieurs protections anti vectorielles.

a) Utilisation de la moustiquaire

Les tableaux 30 et 31 ci-dessous ainsi que la figure 31 montrent l'utilisation de la moustiquaire :

USAGE D'UNE MOUSTIQUAIRE		
	Effectifs	% (du total des cas renseignés)
OUI	56	30
NON	131	70
<i>Total des cas renseignés</i>	187	100
NSP	28	
<i>Total général</i>	215	

Tableau 30 : L'usage de la moustiquaire.

FREQUENCE D'UTILISATION DE LA MOUSTIQUAIRE		
	Effectifs	% (du total des usagers)
USAGE REGULIER	42	75,4
USAGE IRREGULIER	14	24,6
TOTAL	56	100

Tableau 31 : Fréquence d'utilisation de la moustiquaire.

Dans 30,5% des cas, la moustiquaire a été utilisée comme mode de protection. L'usage de cette moustiquaire a été régulier, pendant leur séjour, chez 75,4% des personnes.

On observe lors des quatre dernières années une augmentation de l'utilisation de la moustiquaire comme protection contre les moustiques.

b) Utilisation de répulsif

Les répulsifs sous forme de lotion, sticks, et autres crèmes, ont été utilisés dans 30,5% des cas (57/187) (tableau 32). Leur usage a été régulier chez 61,4% des personnes (tableau 33).

USAGE DE REPULSIFS		
	Effectifs	% (du total des cas renseignés)
OUI	57	30,5
NON	130	69,5
<i>Total cas renseignés</i>	187	100
NSP	28	
<i>Total général</i>	402	

Tableau 32 : Utilisation de répulsif.

FREQUENCE D'UTILISATION DES REPULSIFS		
	Effectifs	% (des usagers)
Régulière	35	61,4
Irrégulière	22	38,6
TOTAL	57	100

Tableau 33 : Fréquence d'utilisation des répulsifs.

L'étude de la figure 32 montre que lors des quatre dernières années, l'utilisation de répulsif contre les moustiques a été beaucoup plus importante que les années précédentes.

On observe, globalement, que l'utilisation simultanée d'une moustiquaire et d'un répulsif est une généralité. La désagréable piqûre de moustique est un rappel à l'utilisation de ces méthodes de protection mécaniques.

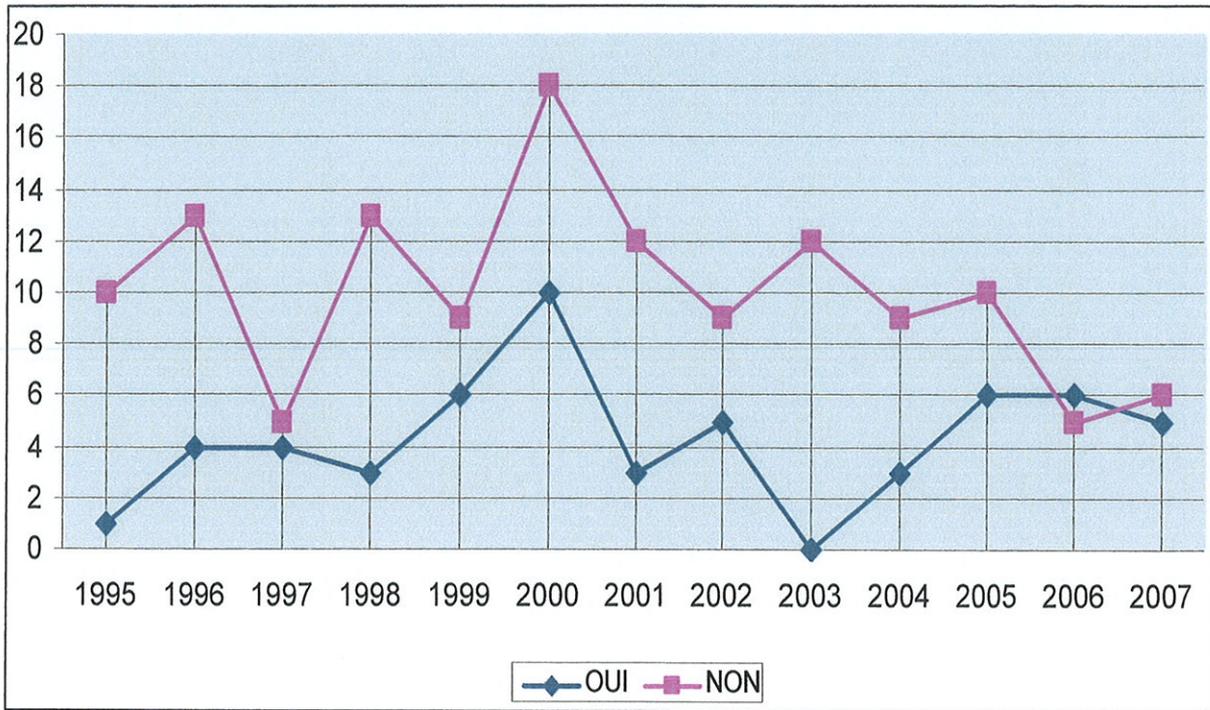


Figure 31 : Evolution (en nombre et par année) de l'utilisation de la moustiquaire.

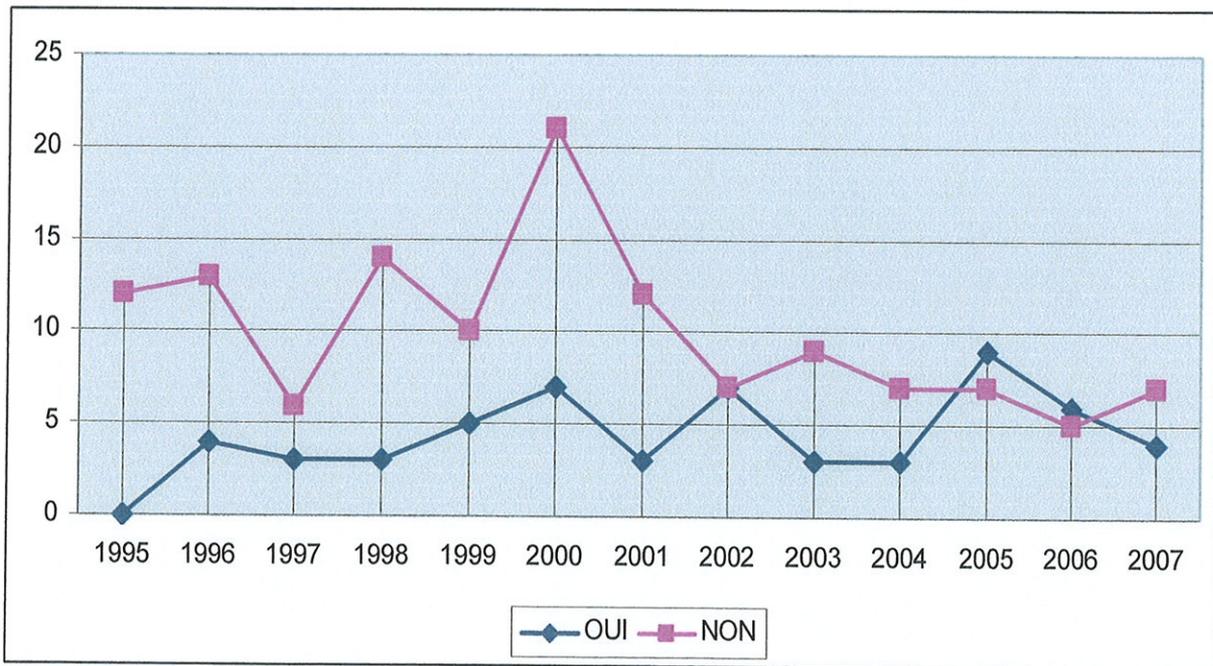


Figure 32 : Evolution (en nombre et par année) de l'utilisation de répulsifs.

c) Cas particulier de la protection des enfants contre les piqûres de moustiques.

Une étude particulière de la protection des enfants vis-à-vis du risque de piqûre (tableau 34 ci-dessous) indique qu'ils ont été encore moins protégés durant leur séjour que l'ensemble de la population étudiée. (25% contre 30,5%).

PROTECTION ANTI VECTORIELLE DES ENFANTS		
	Effectifs	% (du total)
OUI	6	25
NON	18	75
TOTAL	24	100

Tableau 34 : Protection anti vectorielle des enfants.

En sachant que tous les enfants sont d'ethnie africaine (migrant de nationalité française ou immigrant venu s'installer sur le territoire français), on peut penser que leurs séjours en zone d'endémie se sont déroulés dans des conditions de séjour s'apparentant à celles des autochtones. La perception du risque paludique n'est pas la même que pour un touriste. La protection contre les moustiques n'apparaît alors pas comme essentielle.

La figure 33 indique les différents modes de protection anti moustiques mis en œuvre chez les enfants. Lorsqu'une protection des enfants contre les moustiques a été mise en place, les parents ont combiné, dans 50% des cas, la moustiquaire et le répulsif.

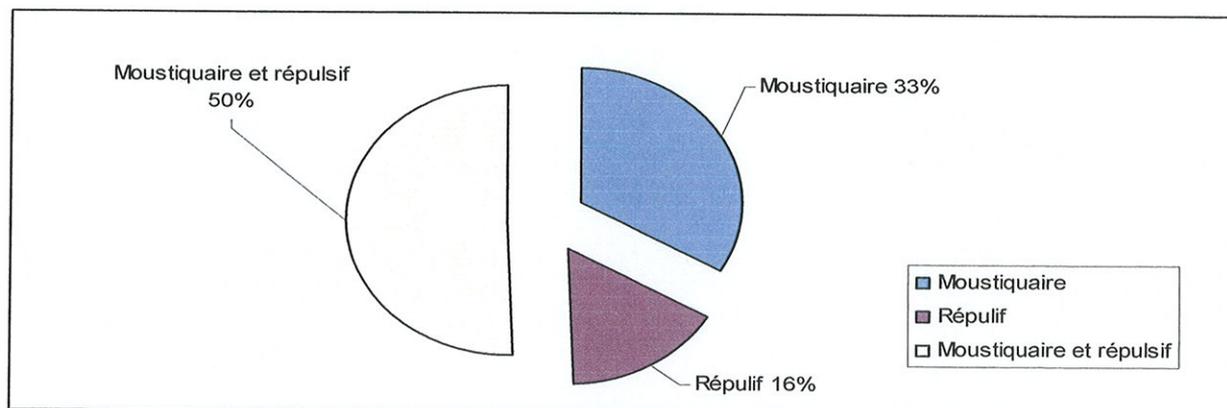


Figure 33 : Les différents modes de protection anti moustiques mis en place chez les enfants.

2-7.2 Utilisation d'une protection médicamenteuse

a) Généralités sur la chimioprophylaxie

L'utilisation d'une éventuelle protection médicamenteuse est renseignée dans 211 cas (98,1%). 93 personnes allèguent de la prise d'une chimioprophylaxie (44%) contre 118 personnes n'ayant rien pris (56%).

- La chimioprophylaxie a été prise de façon régulière et d'une durée correcte, dans 39 cas (41,9%).
- La chimioprophylaxie a été suivie de façon irrégulière dans 37 cas (39,8%).
- La prise médicamenteuse a été arrêtée pendant le séjour ou trop tôt au retour, dans 17 cas (18,3%).

Le médicament utilisé pour cette chimioprophylaxie est connu dans 91 cas (97,8% des 93 personnes ayant déclaré se soumettre à une prise médicamenteuse. Le tableau 35 ci-dessous et la figure 34 présentent la répartition des différents médicaments utilisés en chimioprophylaxie, en effectifs et pourcentages :

LES MEDICAMENTS UTILISES POUR LA CHIMIOPROPHYLAXIE			
DCI	Spécialité	Effectifs	%
Chloroquine+Proguanil	SAVARINE	47	50,5
Chloroquine	NIVAQUINE	25	26,9
Méfloquine	LARIAM	8	8,6
Proguanil seul	PALUDRINE	6	6,5
Doxycycline	DOXYPALU	2	2,1
Atovaquone+Proguanil	MALARONE	1	1,1
Autres (quinine, pyriméthamine, arthemether)		3	3,2
Médicaments non renseignés		1	1,1
Total		93	100

Tableau 35 : Répartition des molécules utilisées en chimioprophylaxie.

L'étude du ratio entre les personnes ayant pris une chimioprophylaxie et le nombre total de cas montre qu'en moyenne, par an, moins d'un patient sur deux était parti avec un traitement médicamenteux contre le paludisme. (Figure 35).

b) Observance de la chimioprophylaxie

L'étude de l'observance des traitements prophylactiques montre que plus de la moitié des personnes ayant déclaré s'être soumis à une prise médicamenteuse, n'ont pas suivi correctement ce traitement. En effet, pour 36% d'entre eux, la prise n'était pas régulière et pour 20% des autres, le traitement a été arrêté. (Figure 36).

Parmi les causes de l'arrêt du traitement on constate que :

- La SAVARINE® a été le médicament le plus souvent arrêté (12/17). Le plus souvent l'arrêt s'est fait prématurément au retour de voyage.
- Le LARIAM® a été arrêté chez deux patients, tous les deux pour cause d'effets secondaires
- La NIVAQUINE® a été, elle aussi, arrêtée dans les deux cas renseignés, à cause d'une quantité de comprimé insuffisante pendant le séjour.
- Un cas d'arrêt d'un traitement par doxycycline a été rapporté sans en connaître la cause.

L'étude de l'évolution, années par années, de la prise de ces différents médicaments montre que la SAVARINE® a été le médicament privilégié tout au long de ces treize années.

La spécialité MALARONE® (Atovaquone et Proguanil) n'ayant été mise sur le marché qu'à partir de juillet 1999 pour la forme adulte et de juin 2003 pour la forme enfant, il est logique qu'aucune utilisation n'ait été recensée avant ces dates. Du reste, un seul patient a pris ce médicament, en 2006, et de façon irrégulière.

Le LARIAM® n'a été utilisé qu'entre 1998 et 2001. Il est possible qu'à partir des années 2000, la MALARONE® lui ait été préférée du fait des nombreux effets secondaires du LARIAM®.

De même, la spécialité DOXYPALU® (Doxycycline) n'a été mise sur le marché qu'à partir de mai 2005. Deux utilisateurs, en 2005 et 2007, ont été recensés.

Le recours à la PALUDRINE® (Proguanil) seule a été assez cyclique et confidentiel.

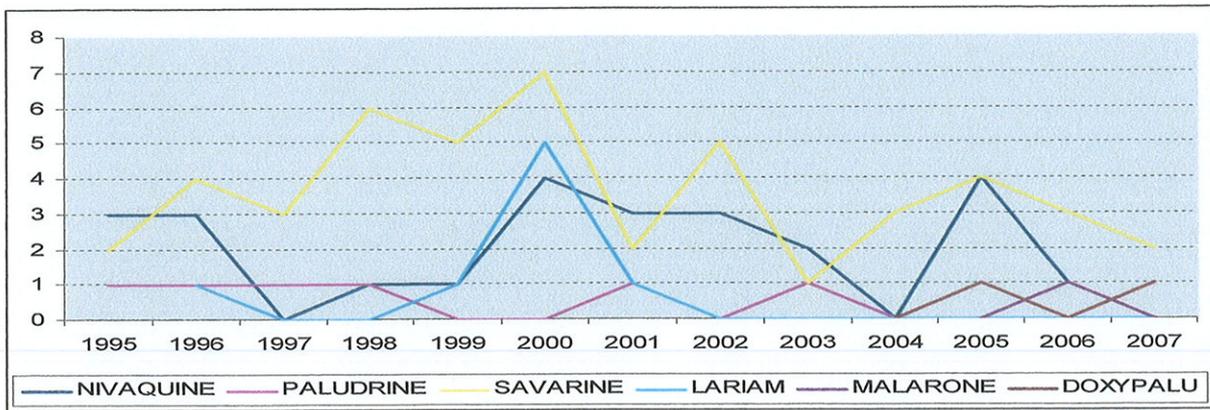


Figure 34 : Evolution de la prise des médicaments prophylactiques déclarés par les malades traités au CHU de Limoges, en effectif et par an.

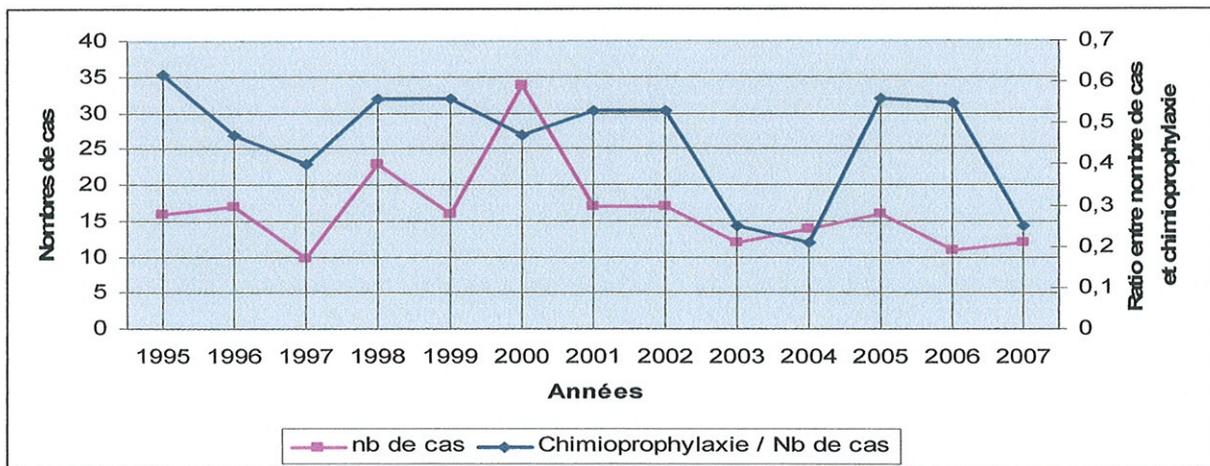


Figure 35 : Evolution comparés entre le nombre de cas et le taux de personne étant parti avec un traitement prophylactique, en effectifs et par an.

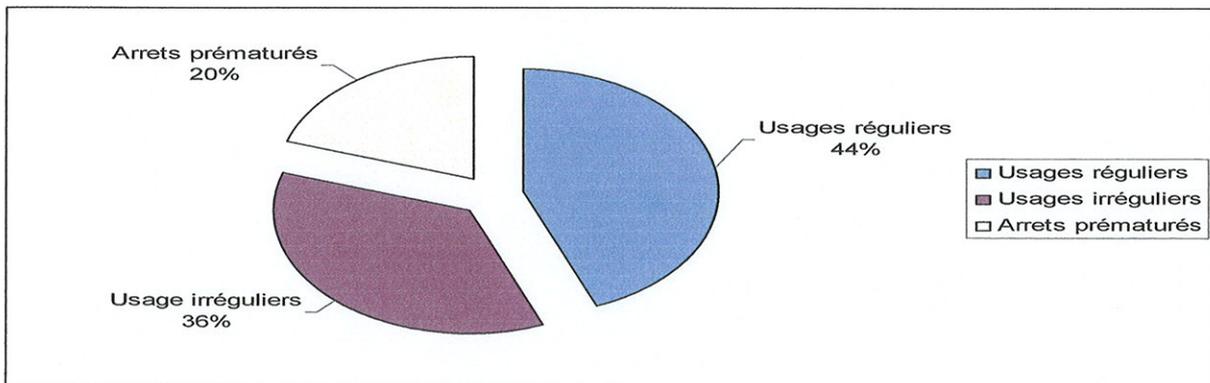


Figure 36 : Répartition de l'observance des traitements prophylactiques chez les malades traités au CHU de Limoges, en pourcentage du total des patients déclarant s'être soumis à une prise médicamenteuse.

c) Adéquation de la chimioprophylaxie à la zone de contamination présumée

Les pays d'endémie visités par les 215 personnes concerné par cette étude, sont divisés en deux groupes au niveau chimio prophylactique (classification de l'OMS mise à jour dans les Recommandations sanitaires pour les voyageurs BEH de 1997, 1999, 2001, 2005 et 2007)

- Entre 1995 et 1999, 58% des pays visités faisaient partie du groupe 3. Les 42% restant étaient des pays faisant partie du groupe 2.
- Entre 2000 et 2005, 60% des pays visités appartenaient au groupe 3. Les 40% autres étaient classé dans le groupe 2.
- Entre 2006 et 2007, 80% des pays visités appartenaient au groupe 3, les 20 % restant étaient classés dans le groupe 2.

En tenant compte de l'évolution de la classification des différents pays, 115 personnes (51%) ont séjourné dans un pays du groupe 2. Les 49% restant ont séjourné dans un pays du groupe 3

La chimioprophylaxie recommandée pour les pays du groupe 3 est Méfloquine (LARIAM®) ou Atovaquone+Proguanil (MALARONE®) ou Doxycycline (DOXYPALU®).

Concernant les pays du groupe 2, la recommandation est Chloroquine+Proguanil (SAVARINE®) ou Atovaquone+Proguanil (MALARONE®)

Parmi les 92 personnes alléguant d'une prise de chimioprophylaxie et pour lesquelles le médicament est connu et sans tenir compte de l'observance du traitement, on constate que :

- 66% des patients ont suivi un schéma prophylactique non adapté au pays dans lequel ils ont séjourné.
- 34% des patients ont suivi un schéma prophylactique en adéquation avec leur lieu de séjour.

On peut expliquer cette inadéquation entre le schéma prophylactique et le pays d'endémie, par un défaut d'information du Médecin prescripteur et/ou du Pharmacien ayant effectué la délivrance du traitement. Tous les médicaments antipaludiques sont soumis à prescription médicale obligatoire.

En prenant en compte la régularité de prise et l'adéquation entre le médicament utilisé et le pays visité, on peut établir un ratio de personnes ayant suivi un schéma chimio prophylactique correct. Ce ratio est présenté dans la figure 37:

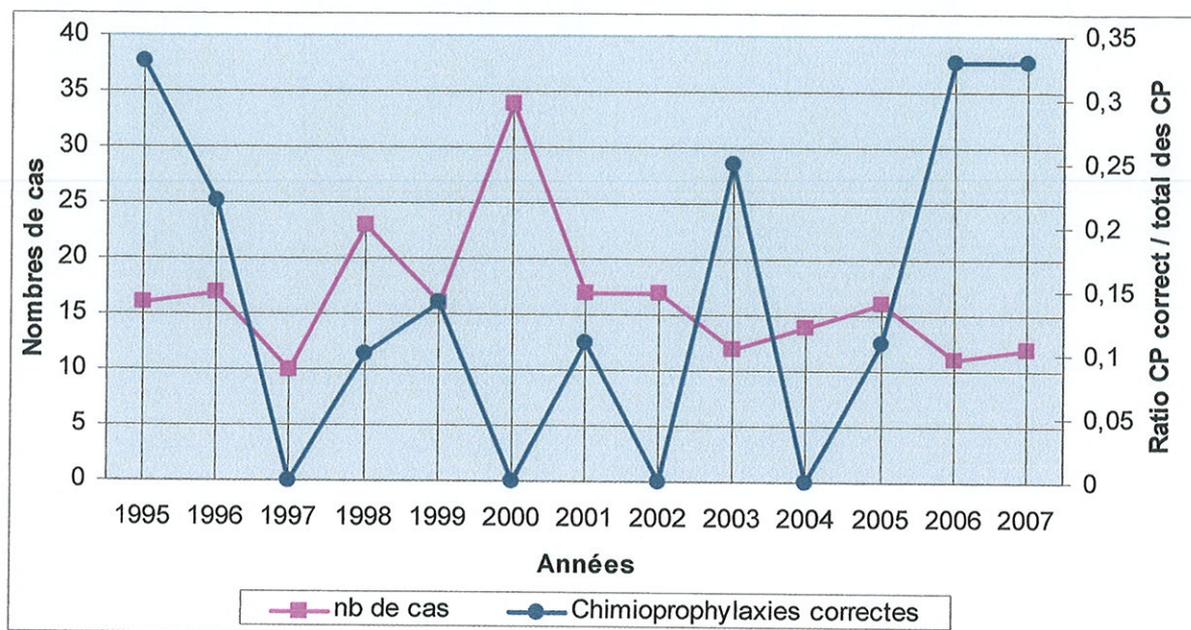


Figure 37 : Comparaison entre le ratio « chimio prophylaxie (CP) correctes / total des Chimio prophylaxies » et le nombre de cas.

On observe qu'en 1997, en 2000, en 2002 et en 2004, aucun des patients hospitalisé au CHU de Limoges n'avait suivie une chimio prophylaxie correcte que ce soit d'un point de vue de la régularité de prise ou de l'adéquation avec le pays visité. Sur la totalité des 13 années d'observation le schéma thérapeutique n'a été correct que chez 15% des personnes ayant pris un médicament.

d) Echecs supposés de la chimio prophylaxie

Parmi les 3 dossiers de personnes s'étant soumises à un schéma chimio prophylactique *a priori* correct (adéquation à la zone impaludée, régularité de la prise et durée d'observance correcte) mais ayant cependant développé un accès palustre à *Plasmodium falciparum*, on observe que :

- 2 ont pris de la Méfloquine : - 1 au Cameroun.
- 1 au Gabon.
- 1 a pris de la Doxycycline en étant parti en Côte d'Ivoire.

e) Etude de la chimioprophylaxie des enfants

Parmi les 24 cas d'enfant, on observe :

CHIMIOPROPHYLAXIE DES ENFANTS		
	Effectifs	%
OUI	6	25
NON	18	75
TOTAL	24	100

Tableau 36 : La chimioprophylaxie des enfants.

Seulement 25% des enfants ont pris une chimioprophylaxie. Parmi ces 6 cas on distingue :

- 2 enfants ayant pris une chimioprophylaxie de façon régulière et prolongée après leur retour. Cependant, dans les deux cas le médicament pris n'était pas adéquate avec le pays visité (Chloroquine seule en Guinée ; SAVARINE* au Nigéria).
- 1 enfant n'a pas prolongé la prise médicamenteuse au retour. Une prophylaxie non adaptée (SAVARINE® en Côte d'Ivoire).
- 3 enfants ayant pris une chimioprophylaxie de façon irrégulière et non adaptée (deux SAVARINE® en Guinée et une Chloroquine seule à Madagascar).

Si l'on reprend les données concernant la protection des enfants contre les moustiques et que l'on compare avec celles de la chimioprophylaxie, on se rend compte que 65% des enfants (15/23) ayant déclaré un paludisme, sont partis sans aucune protection (ni mécanique ou chimique, ni médicamenteuse) comme le montre le tableau 37 ci-dessous et la figure 38.

La moyenne d'âge de ces 15 enfants était de 5,6 ans.

Ceci dénote une certaine irresponsabilité des parents vis-à-vis du risque de paludisme, les enfants étant plus sujets à déclarer un accès grave que les adultes (12,5 % des enfants ont déclaré un accès grave contre 4,7 % chez les adultes).

ATTITUDES PHROPYLACTIQUES GLOBALES DES ENFANTS		
	Effectifs	% du total des enfants
Chimioprofylaxie ET Protection anti vectorielle	3	13
Chimioprofylaxie uniquement	3	13
Protection anti vectorielle uniquement	2	9
Aucune protection	15	65
Total	23	100

Tableau 37 : Etude globale de la prophylaxie des enfants.

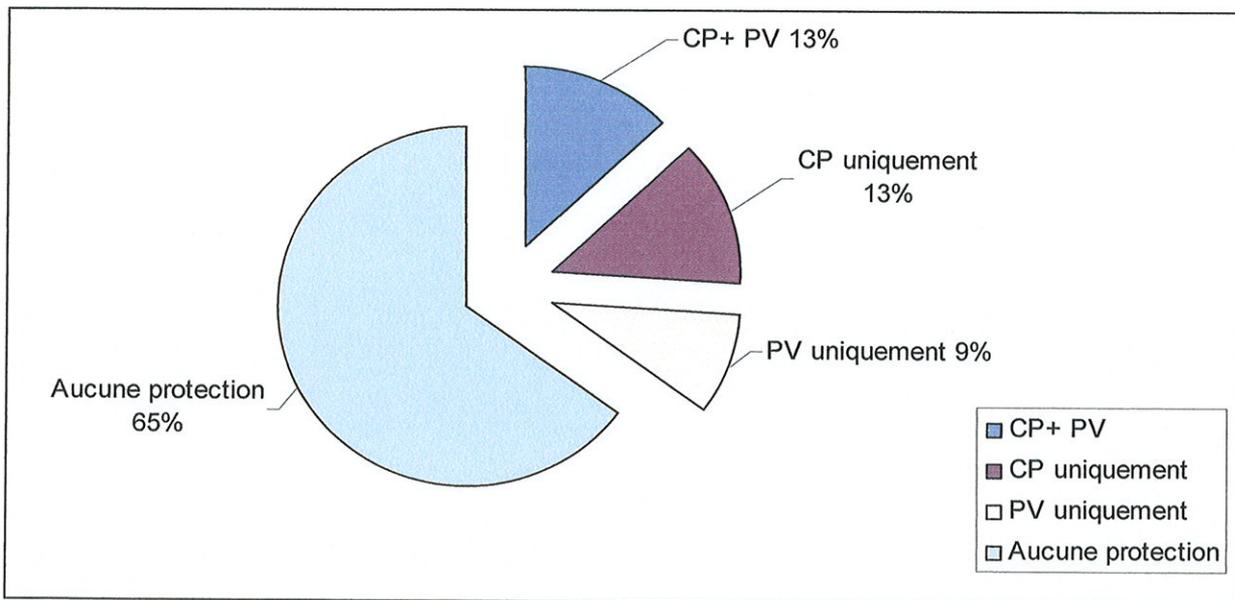


Figure 38 : Représentation des attitudes prophylactiques globales des enfants, en pourcentage de l'ensemble des enfants soignés au CHU de Limoges. (CP : Chimioprofylaxie, PV : Protection anti-Vectorielle).

2-8 Prise en charge et traitement des accès palustres au CHU de Limoges.

2-8.1 Prise en charge

La durée d'hospitalisation est connue dans 179/215 cas (83,3%). Elle varie naturellement suivant le type et la gravité de l'accès considéré de quelques heures à plusieurs semaines comme le montre le tableau 38 ci-dessous :

DUREES D'HOSPITALISATION		
	Effectifs	% (du total des cas hospitalisés)
1 à 3 jours	91	54
4 à 6 jours	69	41
7 jours et plus	9	5
<i>Total des hospitalisations</i>	<i>169</i>	<i>100</i>
	Effectifs	% (du total des cas)
Traitements Ambulatoires	8	3,7
Refus	2	0,9
Nsp	36	16,8
TOTAL	215	100,

Tableau 38 : Répartition des durées d'hospitalisations au CHU de Limoges de 1997 à 2007.

Le tableau 39 ci-dessous détaille les différentes durées de traitement des accès palustres :

Durées d'hospitalisations	Accès simples		Accès graves		Total des cas
	Effectifs	%	Effectifs	%	
1 à 3 jours	89	57,1	2	15,4	91
4 à 6 jours	65	41,6	4	30,8	69
7 jours et plus	2	1,3	7	53,8	9
Total	156		13		169

Tableau 39 : Répartition détaillée des durées d'hospitalisation en fonction du type d'accès.

Les durées d'hospitalisation inférieures ou égales à 3 jours correspondent essentiellement à des durées de traitement d'accès simples. Les deux cas d'accès graves hospitalisés moins de trois jours correspondent aux deux décès.

Les durées comprises entre 4 et 6 jours correspondent :

- Pour 94,2% d'entre elles à des hospitalisations pour accès simples.
- Pour 5,8% d'entre elles à des hospitalisations pour accès graves.

Une durée d'hospitalisation longue (supérieure ou égale à 7 jours) ne discrimine pas systématiquement les accès graves des accès simples. Il peut s'agir d'un accès simple nécessitant l'initiation d'un traitement secondaire, le traitement en première intention ne s'étant pas avéré satisfaisant. Mais dans la grande majorité une durée de traitement aussi longue reste réservée à des accès palustres graves.

8 patients (3,7% des 215 cas) ont été traités en ambulatoire et n'ont donc pas été hospitalisés à proprement parler.

On note deux refus d'hospitalisation, pour accès simple dans les deux cas. Le motif de leur refus n'a pas été précisé sur leur fiche.

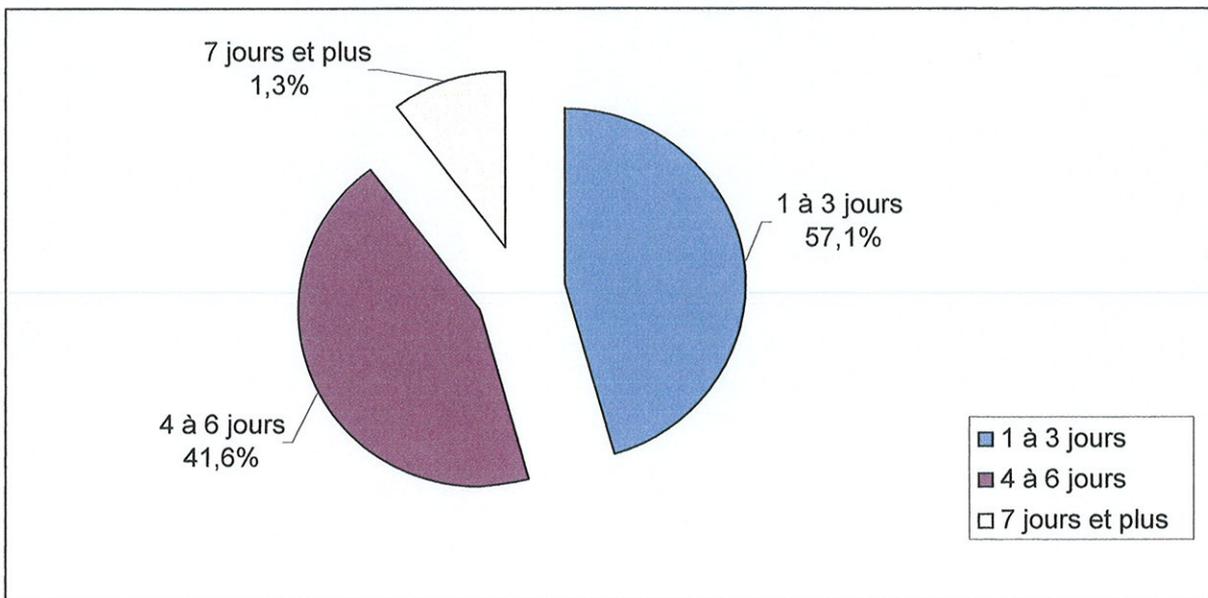


Figure 39 : Durées d'hospitalisation au CHU de Limoges, des patients ayant déclaré un accès simple.

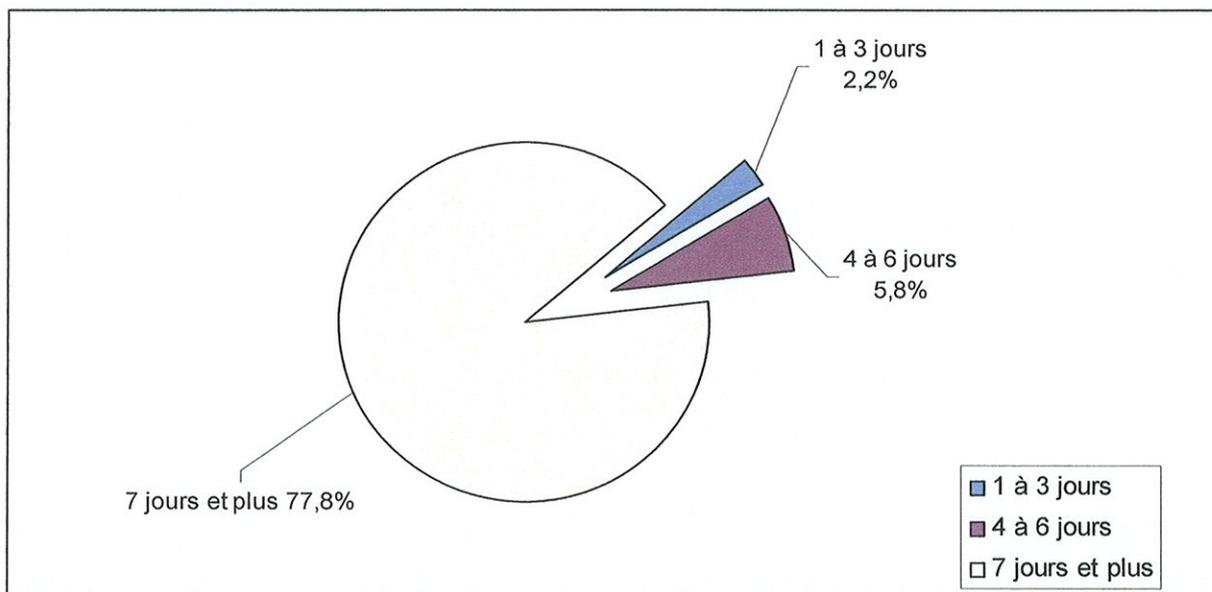


Figure 40 : Durées d'hospitalisation au CHU de Limoges, des patients ayant déclaré un accès grave.

14 personnes (6,5% des cas) ont séjourné, temporairement, dans le service de Réanimation. Cette proportion correspond à celle des accès graves. La durée de séjour en réanimation est connue chez 13 des 14 cas. La durée moyenne est de 3 jours (amplitude 1 à 11 jours).

Le tableau 40 ci-dessous discrimine les durées d'hospitalisation entre les enfants et les adultes :

DUREES D'HOSPITALISATION		Enfants		Adultes		Total
		Effectifs	%	Effectifs	%	
Durée totale d'hospitalisation	1 à 3 jours	18	75	74	51	
	4 à 6 jours	3	12,5	66	45	
	7 jours et plus	3	12,5	6	4	
	Total	24	100	146	100	169
Durée moyenne de séjour en Réanimation		1,6 jour		3,7 jours		

Tableau 40 : Les durées d'hospitalisation chez les enfants et les adultes.

2-8.2 Coût d'une hospitalisation

Après une enquête menée auprès du service financier et facturation (Madame Pressicaud) et du service de PMSI (Madame Merle), il est possible d'évaluer le coût pour la Sécurité sociale de la prise en charge d'une hospitalisation pour un accès palustre. Il peut être estimé en se basant sur un barème de tarification à l'acte et avec 80% de la somme globale pris en charge par l'Assurance maladie. Cette tarification, en groupe homogène de séjour en maladie infectieuse, se décompose en deux parties :

- une tarification pour une durée d'hospitalisation pour la découverte et le diagnostic de l'accès palustre (874,29 euros pour 2 jours et une nuit).
- Une tarification concernant l'hospitalisation pour traitement d'un accès palustre (898,85 euros pour 2 jours et une nuit).

On peut dès lors établir une échelle de coûts en fonction de la durée totale d'hospitalisation sachant que la période de diagnostic peut être évaluée à 2 jours et 1 nuit. La durée d'hospitalisation pour le traitement proprement dit, est quant à lui fluctuant en fonction de la gravité de l'accès. Cette durée peut être nulle lorsqu'il s'agit d'un accès simple traité en ambulatoire ou être de 15 jours lors d'un accès grave.

Le graphique ci-dessous est une évaluation de ce coût global :

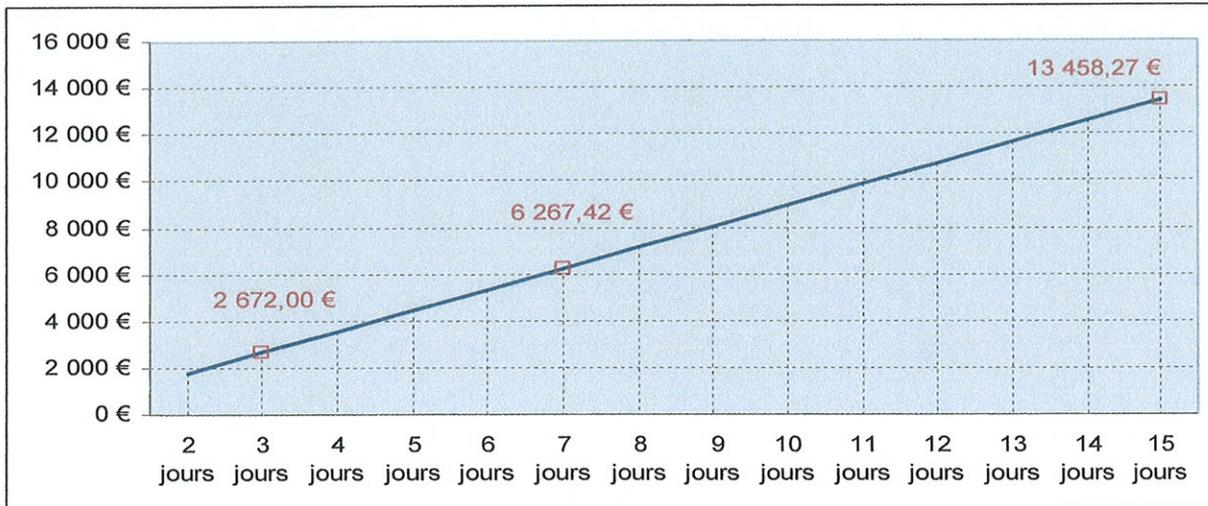


Figure 41 : Evaluation du coût pour l'Assurance Maladie d'une hospitalisation pour accès palustre au CHU de Limoges.

Pour les accès graves, il s'ajoute à cela, une durée de séjour plus ou moins longue dans le service de réanimation. Le coût de ce séjour est de 996 euros par jour. La durée moyenne des séjours en réanimation est de 3 jours.

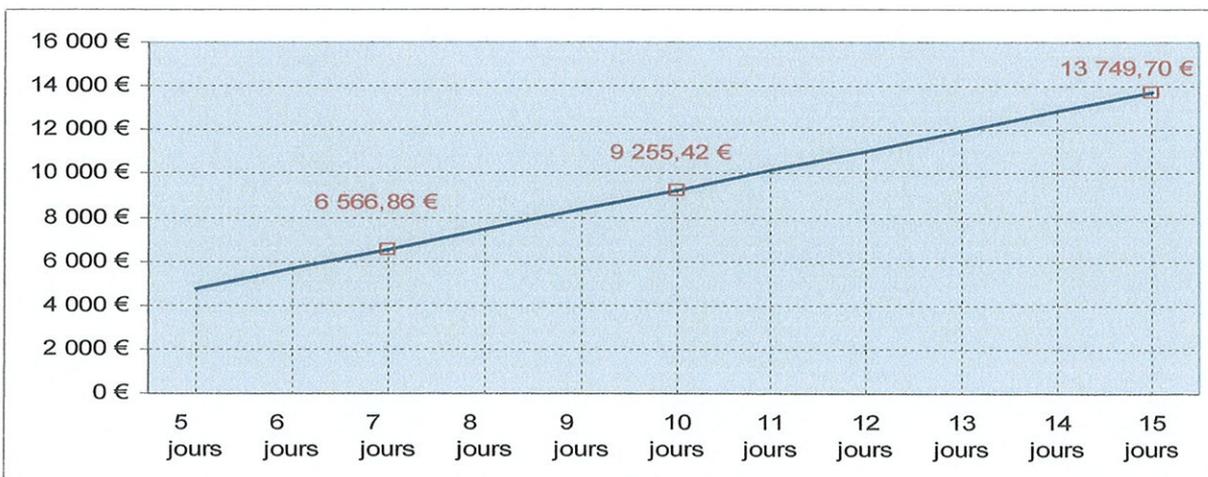


Figure 42 : Evaluation du coût pour l'Assurance Maladie d'une hospitalisation pour accès grave.

2-8.3 Traitement

Le médicament utilisé dans le traitement de première intention est connu dans 206 / 215 cas (95,8%), celui mis en place en deuxième intention ou en relais est connu dans 60 / 64 cas (93,8%). Les doses sont connues pour tous les patients et dans les deux types de traitement.

a) Le traitement de première intention

Le traitement de référence reste la Quinine en intra veineuse avec plus de la moitié des personnes traitées. Dans 4 % des cas une dose de charge a été mise en place avec le traitement par quinine IV (tableau 41).

TRAITEMENT en 1ère intention		
	Effectifs	% (du total des cas renseignés)
QUININE IV	116	56,3
CHLOROQUINE	26	12,6
QUININE PER OS	21	10,2
HALOFANTRINE	21	10,2
LARIAM	11	5,4
MALARONE	6	2,9
QUININE AVEC DOSE DE CHARGE	5	2,4
<i>Total des cas renseignés</i>	206	100
NSP	9	
TOTAL	215	

Tableau 41 : Les molécules utilisées en première intention dans le traitement des accès palustres.

On note une utilisation différente des molécules en thérapeutique chez l'adulte et chez l'enfant, comme le montre le tableau 42 ci-dessous et les figures 41 et 42 :

	ENFANTS		ADULTES	
	Effectifs	%	Effectifs	%
QUININE IV	8	33,4	109	59,9
CHLOROQUINE	2	8,3	24	13,2
QUININE PER OS	0	0	20	11
HALOFANTRINE	13	54,1	8	4,4
LARIAM	0	0	11	6
MALARONE	0	0	6	3,3
QUININE AVEC DOSE DE CHARGE	1	4,2	4	2,2
<i>Total des cas renseignés</i>	24	100	182	100

Tableau 42 : Répartition des molécules utilisées pour le traitement en première intention, de l'accès palustre chez l'enfant et chez l'adulte.

L'étude des protocoles thérapeutiques montre que les enfants ont principalement été traités par halofantrine (à une posologie commune de 8 mg/kg répartie en 3 prises espacées de six heures) ou par quinine intraveineuse à 8 mg/kg toutes les 8 heures.

Les deux enfants traités par chloroquine l'ont été pour des accès à *Plasmodium ovale* pour l'un et *Plasmodium malariae* pour l'autre.

L'évolution des traitements des enfants, illustrée par la figure 43, montre que :

- l'halofantrine a surtout été utilisé entre 1995 et 1999, puis entre 2001 et 2004
- la quinine IV a surtout été utilisée entre 1999 et 2003.

Chez l'adulte, le traitement principalement utilisé, en première intention est quinine en intra veineuse à 8 mg/kg toutes les huit heures.

Les prises de chloroquine correspondent, là aussi, aux traitements d'accès à *Plasmodium ovale* ou *Plasmodium malariae*.

L'étude de l'évolution des traitements chez l'adulte illustrée par la figure 44, montre :

- Une tendance à ne plus recourir au traitement par Chloroquine depuis 2000.
- Une utilisation irrégulière de la Méfloquine, entre 1995 et 2000 puis en 2005-2006.
- L'utilisation de l'association atovaquone+proguanil à partir de 2004.

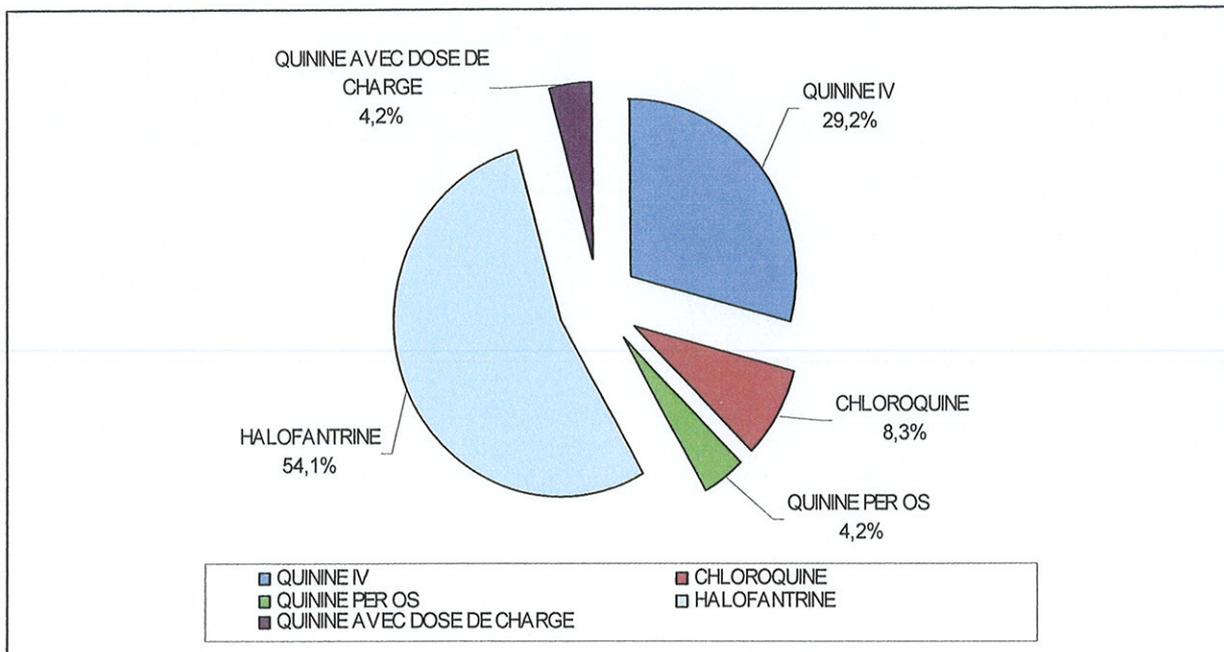


Figure 43 : Répartition des différentes molécules utilisées en thérapeutique chez l'enfant au CHU de Limoges.

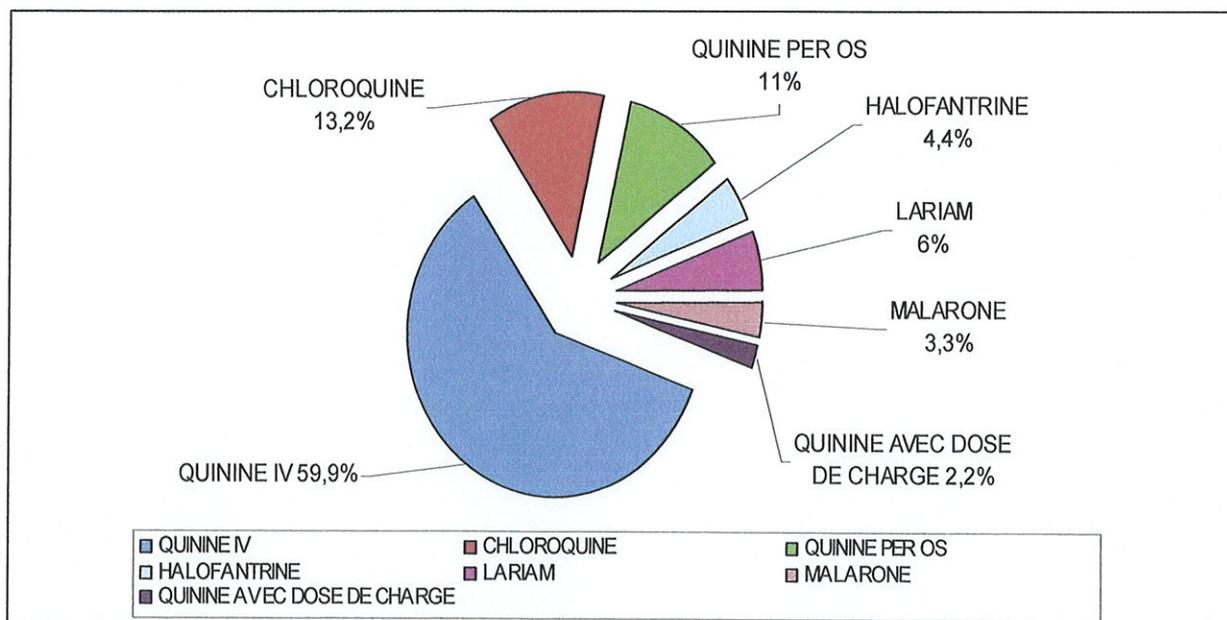


Figure 44 : Répartition des différentes molécules utilisées en thérapeutique chez l'adulte au CHU de Limoges.

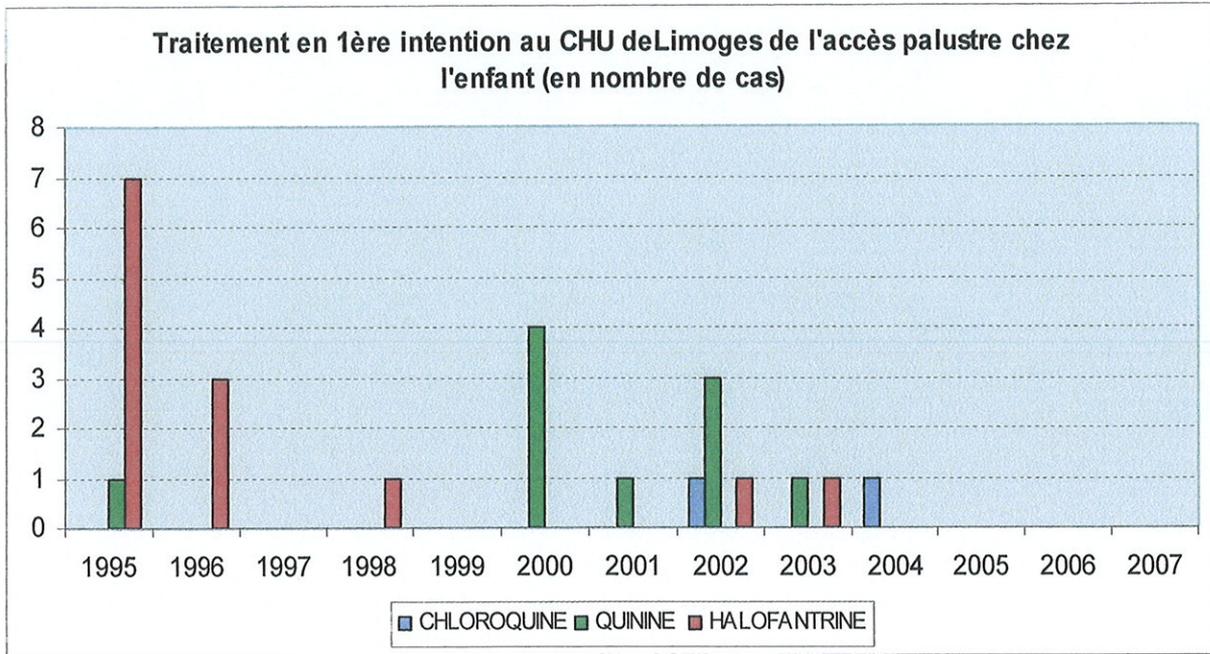


Figure 45 : Evolution de l'utilisation des différentes molécules pour le traitement de l'accès palustre chez l'enfant, au CHU de Limoges.

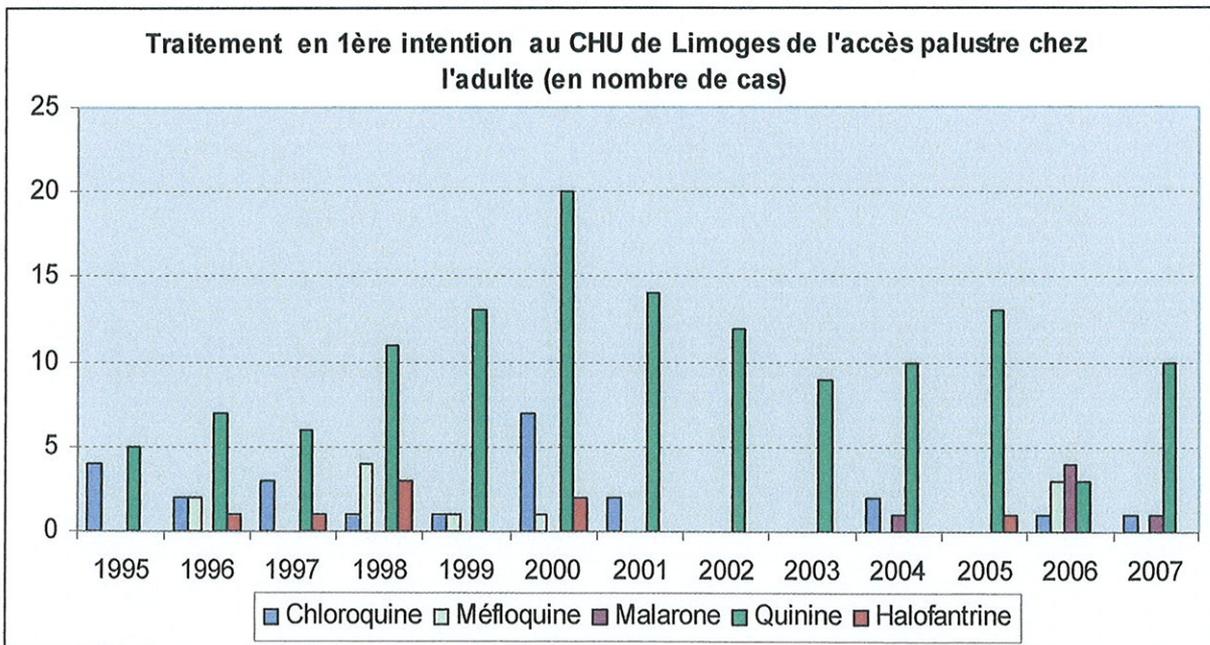


Figure 46 : Evolution de l'utilisation des différentes molécules pour le traitement, en première intention, de l'accès palustre chez l'adulte, au CHU de Limoges.

b) Le traitement de deuxième intention ou traitement relais

L'utilisation d'un traitement de seconde intention n'a été requise que dans 31,5% (65/206) des cas ayant eu un traitement en première intention. Ce pourcentage s'élève à 75% (18/24) des enfants et à 25,8 % des adultes.

Le nom de la molécule est renseigné dans 94,2% des cas (65/69) (tableau 43).

TRAITEMENT EN 2 ^{ème} intention		
	Effectifs	% (du total des cas renseignés)
QUININE PER OS	27	41,6
HALOFANTRINE	14	21,6
QUININE IV	11	16,9
CHLOROQUINE	6	9,2
DOXYCYCLINE	4	6,1
MEFLOQUINE	3	4,6
<i>Total des cas renseignés</i>	65	100
NSP	4	
TOTAL	69	

Tableau 43 : Les molécules utilisées en deuxième intention pour le traitement des accès palustres.

On peut répartir les molécules utilisées chez l'enfant et chez l'adulte dans le tableau 44 ci-dessous et dans les figures 45 et 46 :

TRAITEMENT EN 2 ^{ème} INTENTION	Enfants		Adultes	
	Effectifs	%	Effectifs	%
QUININE PER OS	6	33,3	21	44,7
HALOFANTRINE	12	66,7	2	4,2
QUININE IV	0		11	23,4
CHLOROQUINE	0		6	12,8
DOXYCYCLINE	0		4	8,5
MEFLOQUINE	0		3	6,4
<i>Total des cas renseignés</i>	18	100	47	100
NSP	0		4	
TOTAL	18		51	

Tableau 44 : Répartition des molécules utilisées pour le traitement en deuxième intention, de l'accès palustre chez l'enfant et chez l'adulte.

Les patients traités par Halofantrine, en première intention, ont bénéficié d'une deuxième cure de cette molécule à une semaine d'intervalle dans 92,3% (12/13) des cas chez les enfants et 25% (2/8) des cas chez les adultes.

La quinine per os a été utilisée comme traitement relais d'un traitement initial par intraveineuse dans 50% (4/8) des cas chez l'enfant et dans 19,3% (21/109) des cas chez les adultes.

Cette molécule a été aussi utilisée en relais d'un traitement par halofantrine dans 25% (2/8) des cas chez l'enfant et dans 75% (6/8) des cas chez les adultes.

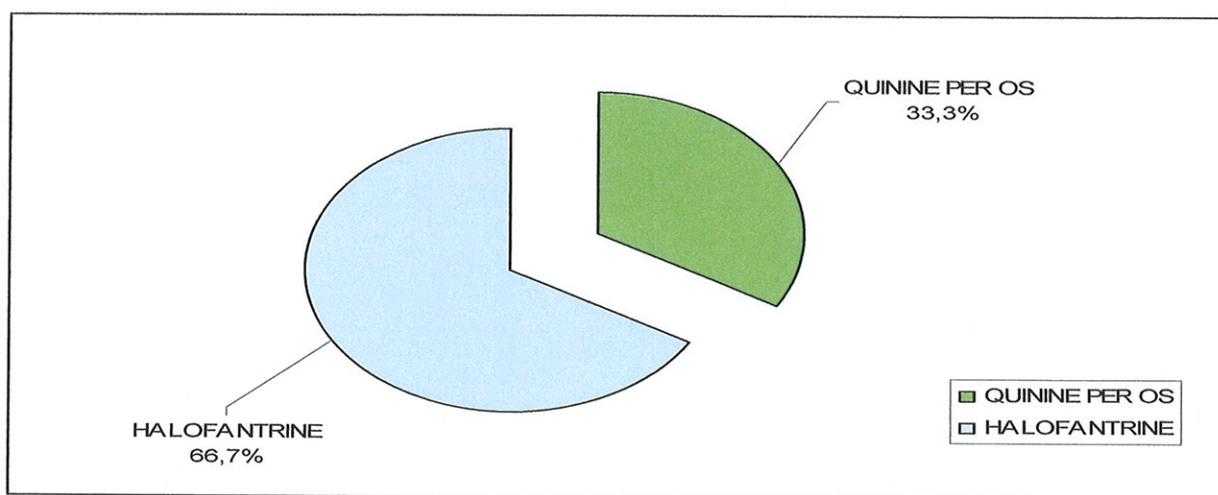


Figure47 : Répartition des molécules utilisées en thérapeutique de deuxième intention chez les enfants, au CHU de Limoges.

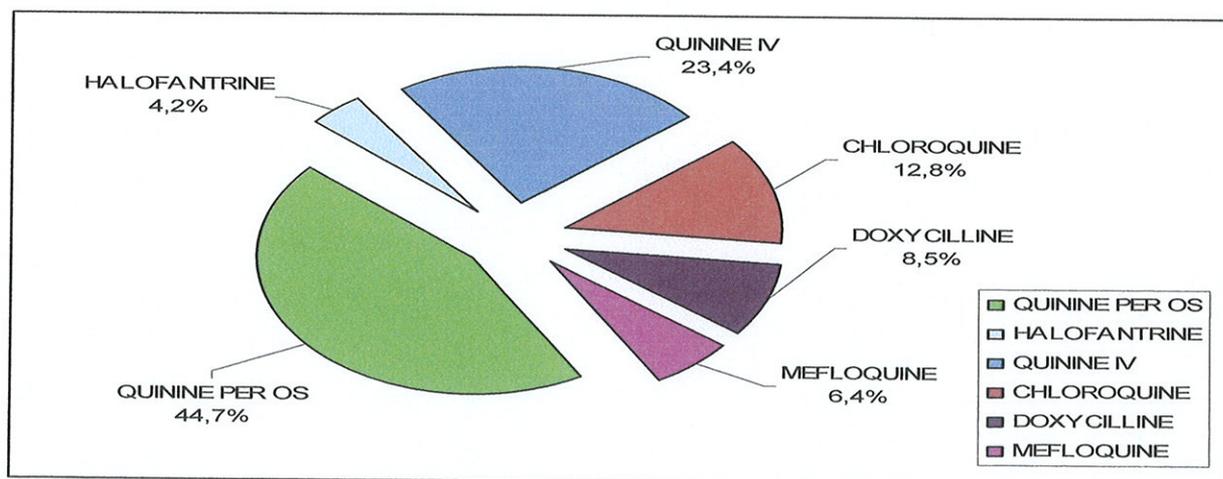


Figure48 : Répartition des molécules utilisées en thérapeutique de deuxième intention chez les adultes, au CHU de Limoges.

L'évolution des traitements de deuxième intention, illustrée par la figure 47, montre :

- L'utilisation de la doxycilline n'est intervenue qu'entre 1995 et 1999.
- La quinine per os en relais d'un premier traitement n'a été utilisée que depuis 1997.
- La quinine intraveineuse n'a été utilisée que depuis 2000.
- Aucun traitement secondaire n'a utilisé l'association atovaquone+proguanil.
- La méfloquine n'a été utilisée qu'avant 1996 et qu'après 2003.

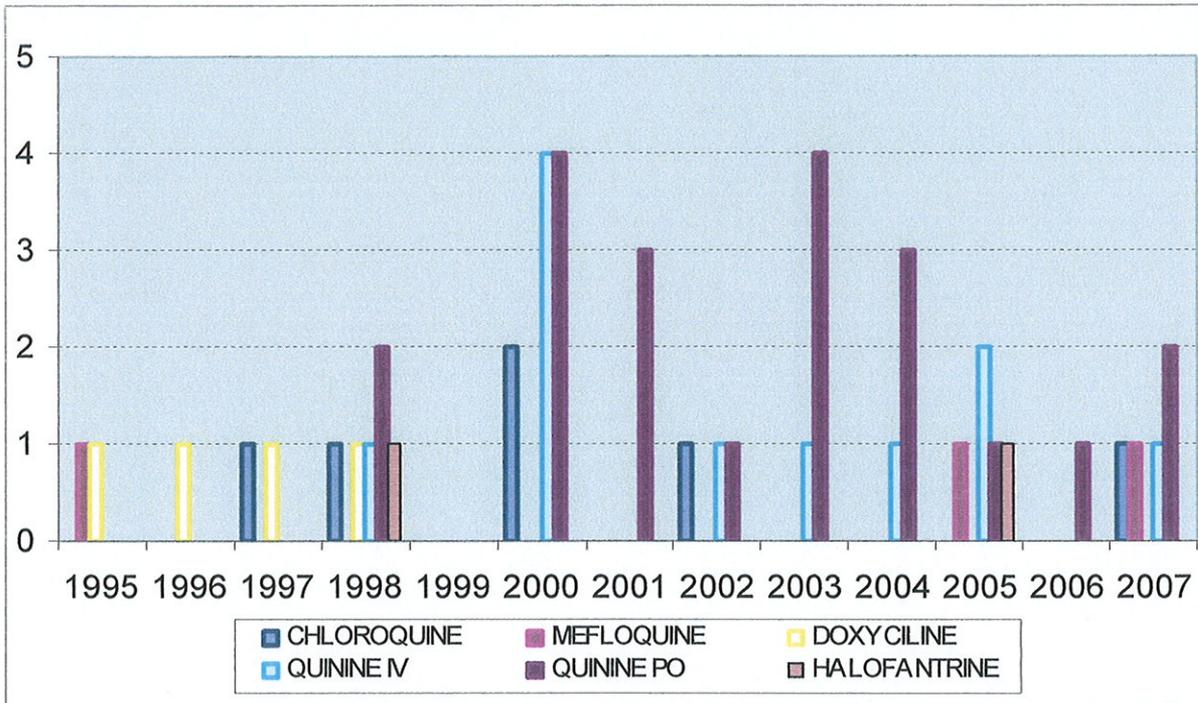


Figure 49 : Evolution de l'utilisation des différentes molécules pour le traitement, en relai, de l'accès palustre chez l'adulte, au CHU de Limoges.

Les accès graves ont été traités différemment selon que ceux ci aient touché des enfants ou des adultes, comme le montre le tableau 45 ci-dessous :

TRAITEMENT DES ACCES GRAVES	Enfants		Adultes	
	Effectifs	%	Effectifs	%
<u>EN PREMIERE INTENTION</u>				
HALOFANTRINE	2	67	0	0
QUININE IV	1	33	11	100
<i>Total</i>	3	100	11	100
<u>EN RELAIS</u>				
QUININE PO	0	33	8	73
HALOFANTRINE	3	77	0	0
QUININE IV	1	0	1	9
DOXYCILLINE	0	0	2	18
<i>Total</i>	3	100	11	100

Tableau 45 : Les molécules utilisées pour le traitement des accès graves au CHU de Limoges.

Les enfants ont été traités très majoritairement (67%) par halofantrine à des doses en rapport avec leurs poids. Cette molécule a été administrée en deux cures distantes d'une semaine. Un seul a été traité par quinine IV en deux temps. (Bébé âgé de 2 ans).

Les patients asymptomatiques ont été traités par quinine per os (2 adultes) ou par chloroquine (1 adulte).

Les paludismes viscéraux évolutifs ont quant à eux reçu de l'halofantrine (1 enfant), de la quinine IV (2 adultes).

Le poids des patients ayant été que très rarement renseigné, une vérification des posologies n'est pas réalisable.

Conclusion de l'étude

Au total entre 1995 et 2000, on assiste en Limousin à une augmentation du nombre de cas traités au CHU de Limoges. L'année 2000 correspond au pic du nombre d'accès palustres. A partir de 2001, une lente décroissance du nombre de cas débute. Cette décroissance est confirmée, à partir de 2004, par les données recueillies aussi bien dans les laboratoires privés que dans les centres hospitaliers annexes de la région.

On recense deux fois plus de cas chez les hommes que chez les femmes. La majorité des personnes sont de nationalité française dont une bonne proportion est d'origine africaine.

On observe durant toute cette période d'étude, une diminution constante des cas de touristes impaludés alors que la proportion de migrants après avoir diminuée entre 2001 et 2003, augmente régulièrement depuis 2004.

Les séjours de trois mois et plus sont une grande majorité. Les séjours se font principalement en Afrique et plus particulièrement en Afrique de l'Ouest.

Le *Plasmodium falciparum* est l'espèce incriminée dans la très grande majorité des cas. Cette espèce est présente sur tous les continents concernés par cette étude. *Plasmodium vivax* est quant à lui essentiellement incriminé dans les cas issu de séjours en Amérique du Sud, en Afrique de l'Est et Iles de l'Océan Indien et en Asie. *Plasmodium ovale* est lui présent exclusivement sur le continent africain. Et enfin, *Plasmodium malariae* est lui retrouvé essentiellement après des séjours en Afrique Centrale.

Les accès palustres se sont déclarés majoritairement moins de quinze jours après le retour en Limousin, avec une prédominance pour une déclaration en moins de 7 jours.

Une grande majorité des patients ont sollicité une première consultation avant leur hospitalisation au CHU de Limoges. Cette première consultation s'est faite principalement, chez un Médecin Généraliste, moins de trois jours avant l'hospitalisation.

Les accès simples restent l'immense majorité des cas et l'évolution du nombre d'accès graves suit celle des accès simples. Les accès graves ont touché majoritairement des adultes dont la durée de séjour, tous en Afrique, était longue ce qui laisse penser qu'il s'agissait de français d'origine africaine. Les deux décès ont été la résultante de séjour touristique brefs et sans aucune prophylaxie.

Une protection contre les vecteurs, que ce soit par l'usage de moustiquaire ou de répulsifs, n'a majoritairement pas été mise en place. Cependant depuis 2000, on observe une inversion de cette tendance. La chimioprophylaxie reste elle majoritairement délaissée et lorsque celle-ci est envisagée, l'observance n'est globalement pas bonne. Son inadéquation avec la zone d'impaludation visitée est, de plus, souvent manifeste.

La durée d'hospitalisation au CHU de Limoges est principalement de moins de 4 jours pour les accès simples et de 7 jours pour les accès graves.

La molécule utilisée en première intention, pour le traitement de l'accès palustre est la quinine (majoritairement par voie intraveineuse) chez les adultes et l'halofantrine chez les enfants.

L'association atovaquone+Proguanil, commercialisée récemment, semble être un traitement de plus en plus utilisé ces dernières années. Cette association est aussi la moins citée dans la chimioprophylaxie, des personnes ayant déclaré un accès palustres. Au-delà d'une éventuelle meilleure efficacité, il est possible que son observance plus aisée et ses effets secondaires moindres soient responsables d'une meilleure protection.

CHAPITRE 3 :
DISCUSSION

I Analyse comparative des cas de paludisme répertoriés au CHU de Limoges et des données nationales

L'étude comparative porte sur les cas répertoriés au CHU de Limoges et ceux recensés par le CNRMI puis le CNR Paludisme de 1995 à 2007. Cependant, les données nationales concernant l'année 2007 n'ont pas encore été publiées par le CNR Paludisme. De ce fait, il ne saurait y avoir de comparaison possible pour 2007.

1-1 Nombre de cas

Au niveau national, pour la période 1995-2007, 37086 cas de paludisme d'importation ont été notifiés par l'ensemble des correspondants. La contribution du CHU de Limoges est de l'ordre de 0,5% de ce total.

On note une augmentation du nombre de cas de 1995 jusqu'à un pic en 2000. A partir de 2001, le nombre de cas annuel diminue tend à se stabiliser au cours des deux dernières années.

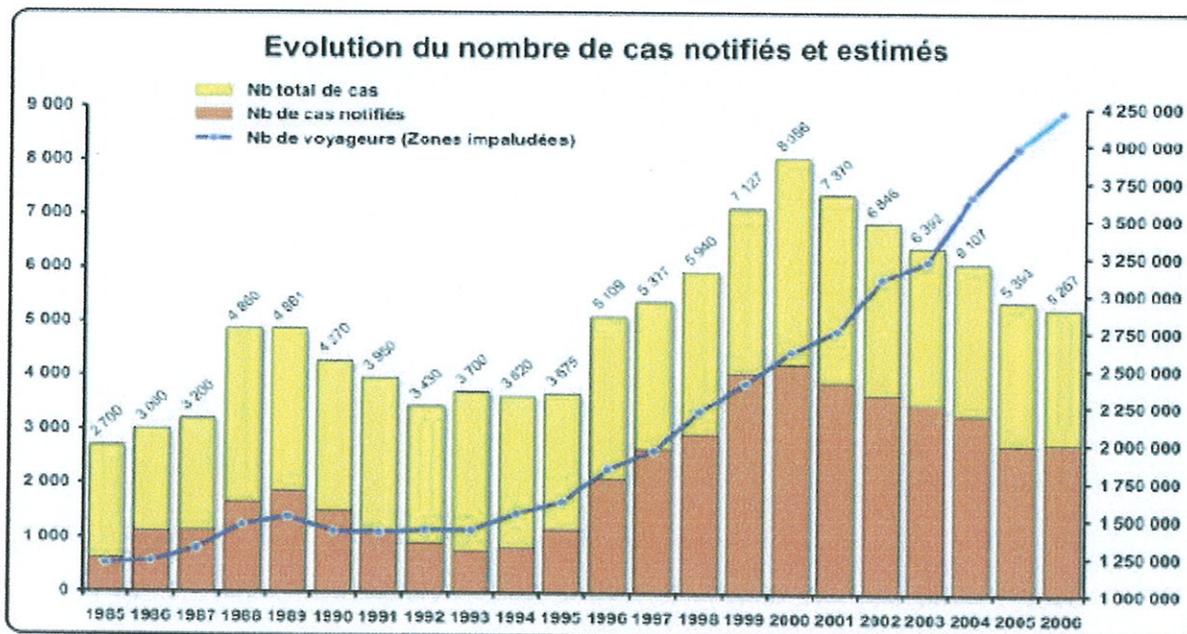


Figure 50: Evolution du nombre de cas notifiés et estimés au niveau national [16].

En Limousin, le nombre de cas traités au CHU suit une évolution similaire. De 1995 à 2000, on observe un accroissement annuel de nombre de cas avec un pic en 2000. Le début des années deux mille est marqué par une régression annuelle des cas. Là aussi, une certaine stagnation est enregistrée sur les deux dernières années. Cette décroissance se retrouve dans la globalité des cas recensés sur tout le Limousin.

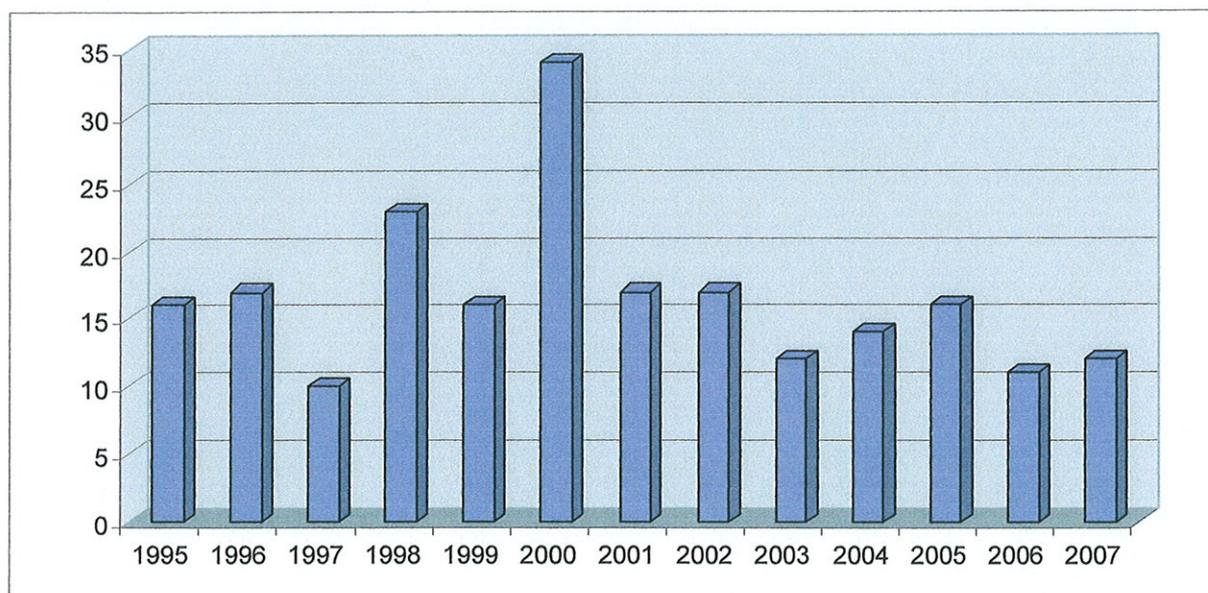


Figure 9 (rappel): Evolution du nombre de cas notifiés au CHU de Limoges de 1995 à 2007.

1-2 Caractéristiques des cas

1-2.1 Le Sexe

Sur l'ensemble du territoire depuis 1995, on constate un sex ratio H/F égal à 1,80 [16, 23, 24, 25, 26].

Les cas répertoriés au CHU indiquent un sex ratio général de 2,10.

1-2.2 Les pays d'origine et Ethnicité des cas

En Limousin, on observe sur toute la durée d'étude que les patients sont en majorité issus de pays non endémiques et d'ethnie caucasienne (avec 98% d'européens). Cependant, ponctuellement on remarque un équilibre voire une majorité de patients issus de pays endémiques. Le pourcentage annuel de primo-arrivant évolue par pic et ces augmentations sont en adéquation avec un rééquilibrage entre patients issus de zone d'endémie et de non originaires de zone d'endémie.

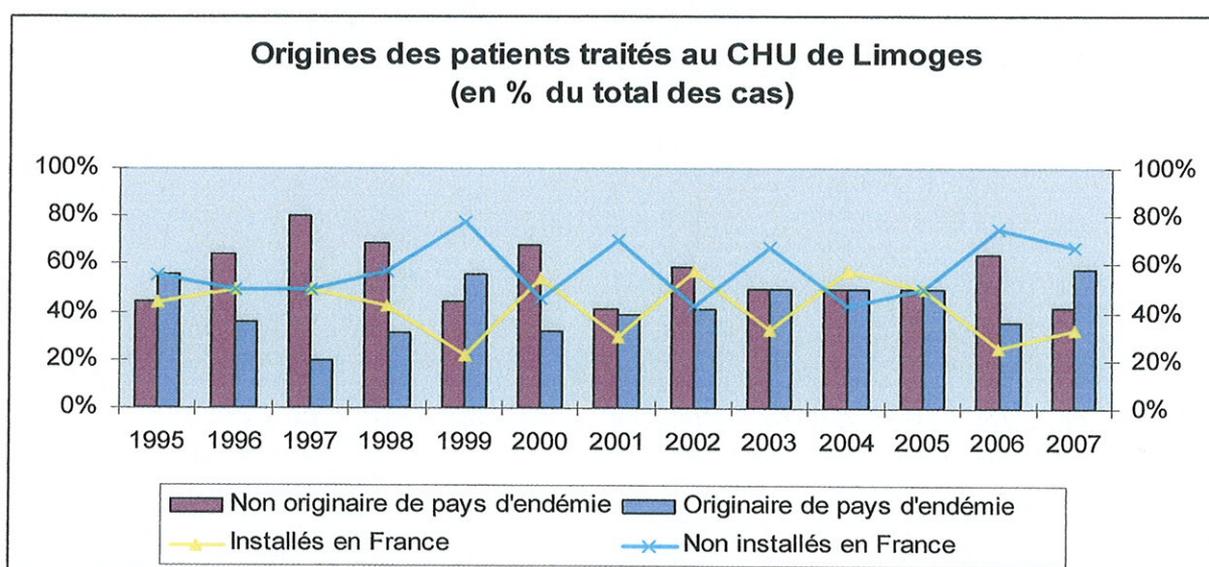


Figure 51 : Origines des patients traités au CHU de Limoges.

Au niveau national, on observe [16, 23, 24, 25, 26]:

- De 1995 à 1997, une majorité de cas n'étant pas originaire de zone d'endémie (60% contre 40% pour les autres). Les cas d'Africains installés en France sont largement majoritaires parmi les patients issus de zone d'endémie.
- En 1999 et 2000, cette tendance s'inverse et les cas originaire de zones impaludées sont majoritaires (62% contre 38%).
- De 2001 à 2004, on retrouve la tendance initiale avec une majorité de cas non issue pays d'endémie. (72% de non originaire contre 28% pour les autres). Les patients installés en France sont très largement majoritaires.
- A partir de 2005, cette majorité de cas non issus de pays impaludés s'accroît (83% contre 17%). Par contre, on assiste à un rééquilibrage de la proportion entre cas vivant en France et primo-arrivants.

1-3 Caractéristiques du séjour

1-3.1 Les pays de contamination

Le continent africain reste très largement le continent d'impaludation principal. Que ce soit au niveau de la région ou plus généralement au niveau national, les séjours en Afrique représente 90% de la totalité des séjours avec impaludation.

Au niveau du Limousin, les pays d'Afrique de l'Ouest représentent 53% des cas alors que ceux d'Afrique Centrale ou de l'Est représentent respectivement 25% et 12%. Le reste des cas sont survenus après un séjour en Amérique du Sud ou en Asie.

Au niveau national, cette répartition géographique africaine avec la moitié de pays d'Afrique de l'Ouest, le quart de pays d'Afrique Centrale et un sixième en Afrique de l'Est est identique à celle du Limousin et reste constante chaque année de 1995 à 2006. Le reste des cas, ici aussi, sont issus de séjour en Amérique du Sud ou en Asie [16, 23, 24, 25, 26].

Au niveau des statistiques nationales ou régionales, la Côte d'Ivoire reste le pays d'impaludation le plus fréquemment rencontré (14% des cas en Limousin et entre 11 et 18% au niveau national en fonction des années). Le Cameroun et le Sénégal font eux aussi partis des dix pays de contamination les plus cités que ce soit au niveau national ou régional. Ces pays étant à la fois parmi les destinations africaines les plus prisées mais aussi des sites de déploiement de l'Armée Française ou encore des points de départ de l'immigration vers le territoire français, ces résultats restent assez logiques.

1-3.2 Les Motifs de séjours

Les motifs de séjour en zone d'endémie ne sont renseignés que depuis l'année 2000 et l'élaboration d'une nouvelle fiche par le CNRMI.

Au niveau national un pic de cas issus de séjours touristiques a été enregistré (62% de la totalité des types de séjour). Le taux de séjours touristiques ayant entraîné une impaludation

diminue à partir de 2001 pour s'établir à 21,1% en 2004. A l'opposé le taux des cas correspondant à des immigrants passe de 13% en 2000 à 40% en 2004 [16, 23, 24, 25, 26].

Au niveau du Limousin, on note une évolution similaire des nombre de cas concernant des touristes comme en témoigne la figure 15. Le nombre d'immigrant est cependant resté globalement stable entre 2000 et 2004.

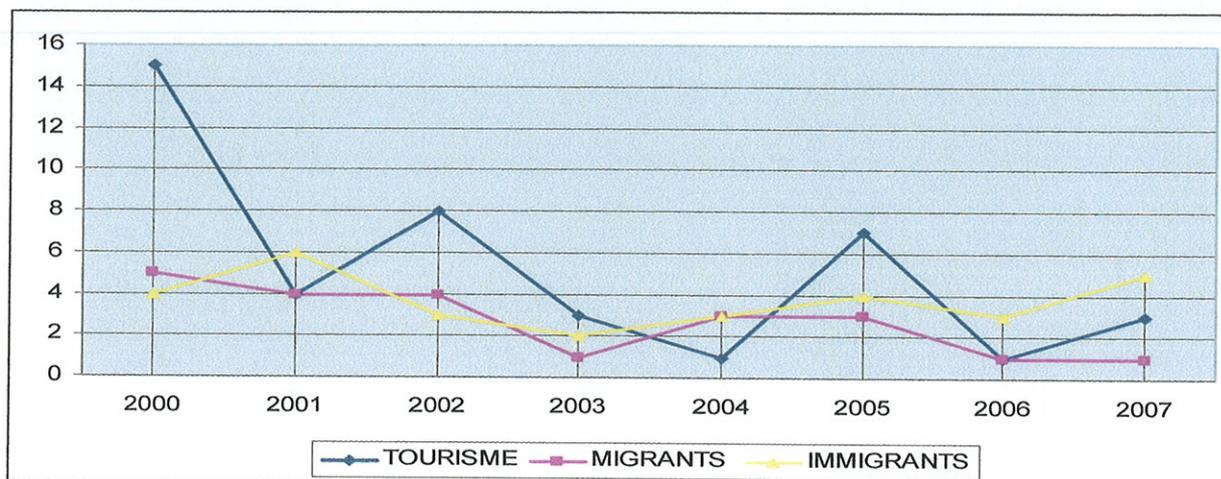


Figure 15 (rappel): Evolutions conjointes annuelles du nombre de Touristes, de Migrants et d'immigrants, de 2000 à 2007.

La diminution globale du nombre de cas représentée par les touristes ces dernières années peut être interprétée par une meilleure information du risque palustre auprès de la population de vacanciers. Le pic constaté en 2005 correspond au passage dans le groupe 3 de la classification de l'OMS, des derniers pays africains qui été encore en zone 2. Il en a résulté une modification des recommandations chimioprophylactiques comme l'abandon de la SAVARINE pourtant largement prescrite au profit d'autres molécules pour les séjours africains. Cette adaptation thérapeutique a surement nécessité une année.

1-3.3 Les durées de séjours

Cette analyse exclut les séjours supérieurs à 3 mois dont les durées exactes ne sont pas précisées dans les fiches de déclaration. Les immigrants sont aussi exclus de ces statistiques.

En Limousin la majorité des séjours a été de 15 à 21 jours. Au niveau national ils ont été en moyenne de 36 jours.

1-4 Les espèces plasmodiales

Les accès palustres à *Plasmodium falciparum* restent la très grande majorité des accès palustres au fil des années, que ce soit au niveau national ou dans notre région [16, 23, 24, 25, 26].

La répartition des autres espèces plasmodiales reste elle aussi inchangée parmi les cas traités au CHU de Limoges et parmi les cas nationaux. Comme le rappelle la figure 52 :

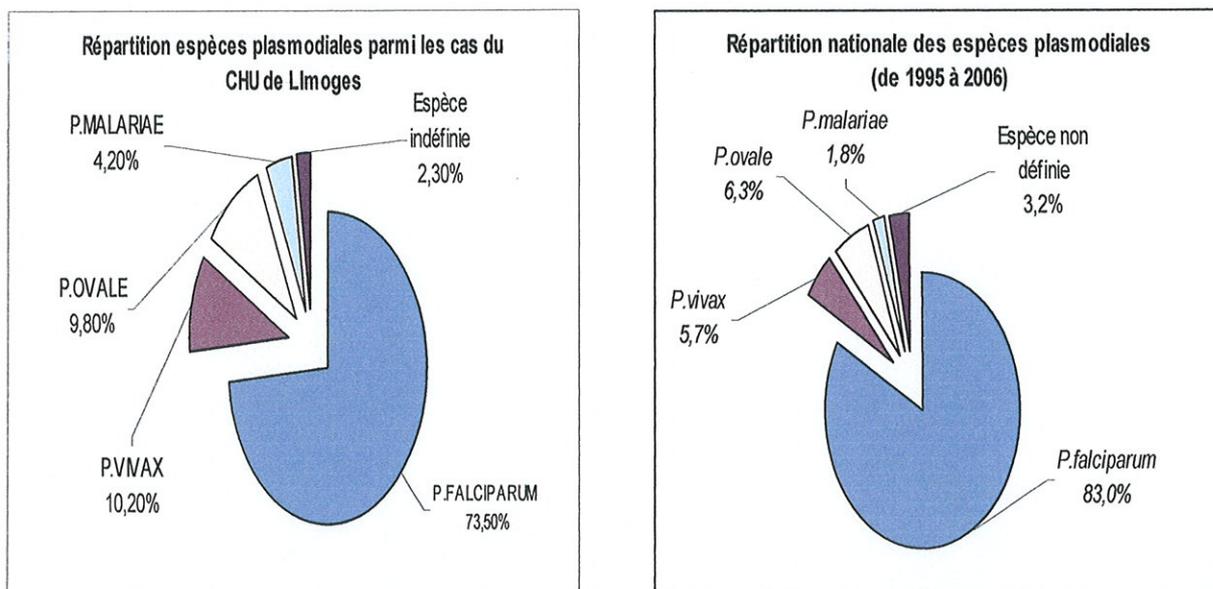


Figure 52 : Répartition comparée des espèces plasmodiales au CHU de Limoges et sur le plan national

1-5 Les types d'accès et parasitémie

1-5.1 Les différents types d'accès palustres

L'accès simple reste heureusement la manifestation la plus courante d'une impaludation. Aussi bien au niveau des statistiques nationales que régionale ce type d'accès est très largement répandu (90,7% des accès au CHU de Limoges et entre 92 et 95,6% des accès enregistré nationalement) (figure 53).

Au niveau régional, pour l'ensemble des treize années d'étude, on observe la répartition suivante :

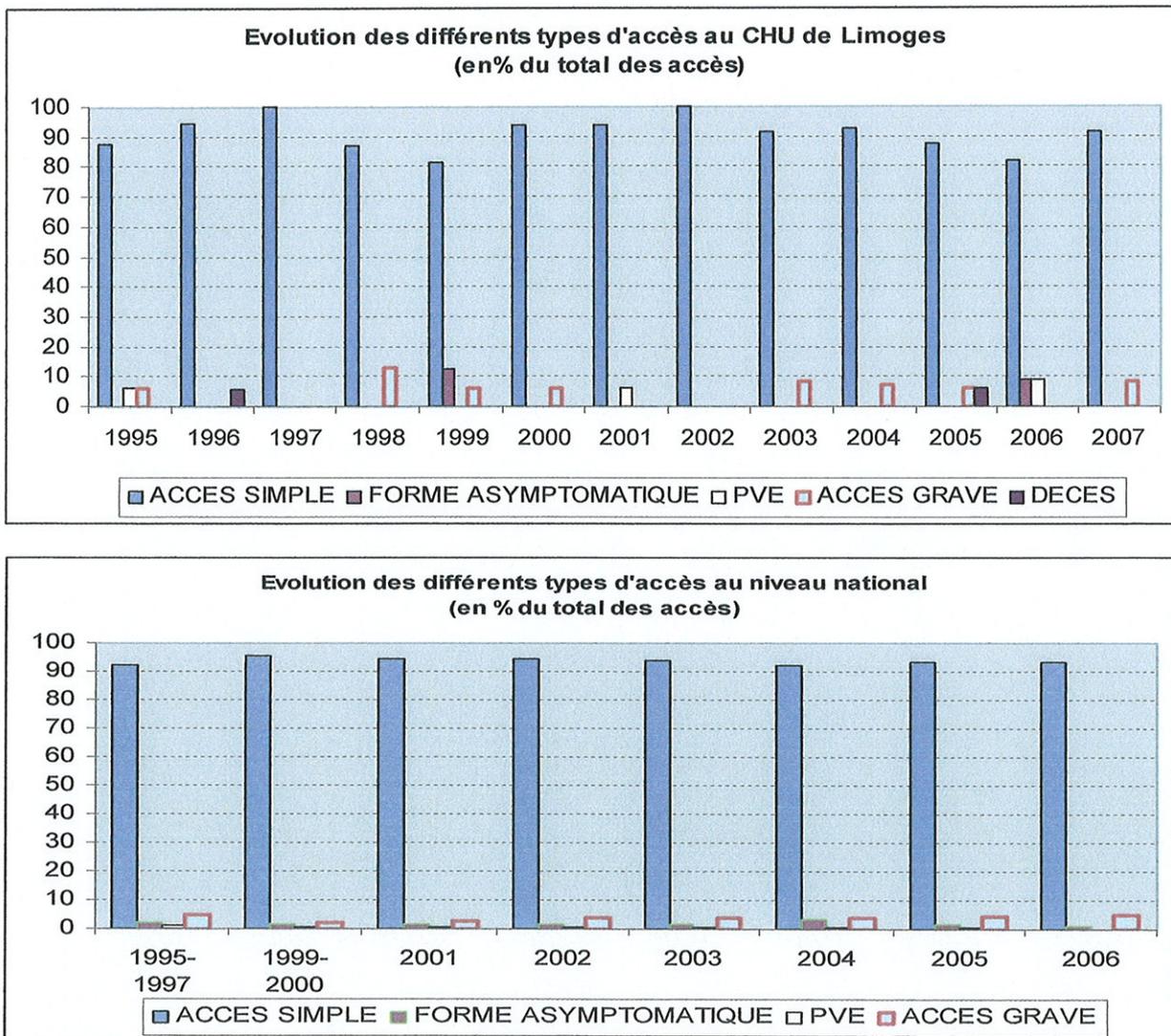


Figure 53 : Evolution comparée entre les différents types d'accès palustres enregistrés au CHU de Limoges et sur le plan national [16, 23, 24, 25, 26].

On observe des pics d'accès graves ponctuels mais à chaque fois proche de 10% du total des cas enregistrés ces années là. Au niveau national les accès graves ne représentent jamais plus de 5% des accès du total des accès. Les formes viscérales restent confidentielles que ce soit au niveau national ou régional. Les formes asymptomatiques, qui sont par définition très difficiles à diagnostiquer, restent elles aussi très peu nombreuses.

1-5.2 La parasitémie

La parasitémie correspond au pourcentage d'hématies parasitées.

Au niveau des données du CHU de Limoges, en tenant compte de l'ensemble des 215 cas, on constate que 58% des accès simples ont présenté une parasitémie inférieure à 2%. Concernant les accès graves, 64% de ces types d'accès présentaient une parasitémie supérieure à 5% du total des hématies.

Au niveau national, on observe que la parasitémie des accès simples reste constante avec une valeur moyenne de 0,5% du total des hématies analysées. La parasitémie des accès graves bien que fluctuante au cours de années, reste en moyenne supérieure à 5% (figure 54) [16, 23, 24, 25, 26].

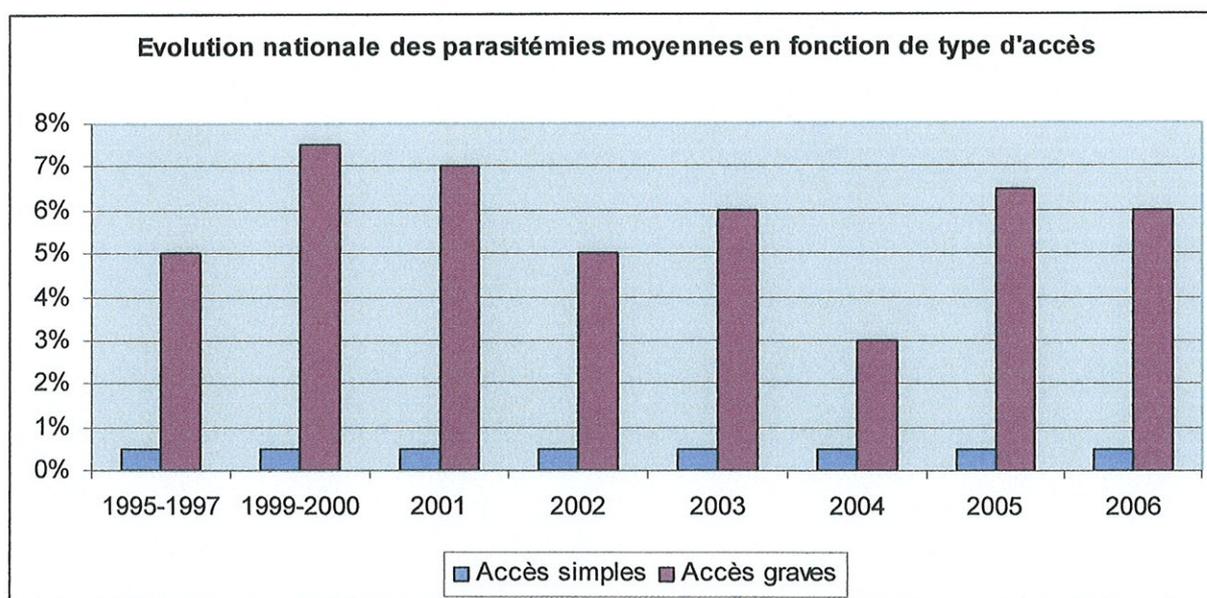


Figure 54 : Evolution nationale des parasitémies moyennes constatées lors d'accès simples et d'accès graves [16, 23, 24, 25, 26].

La parasitémie n'étant pas le seul critère définissant la nature de l'accès, il a été enregistré au niveau du CHU de Limoges des accès simples avec des parasitémies supérieures à 5% et des accès graves avec des taux d'hématies parasitées inférieures à 2% (une anémie anormale ou un score de Glasgow élevé pouvant faire caractériser ces cas comme accès grave).

Les données régionales concernant la parasitémie moyenne des différents accès est globalement conforme aux données nationales pour la même période d'étude.

1-6 Les délais d'apparition des premiers symptômes

On considère comme délai d'apparition des premiers symptômes, le temps écoulé entre le retour sur le territoire français et les premières manifestations d'un accès palustre.

Concernant les statistiques du CHU, l'apparition des premiers symptômes a lieu moins de 15 jours et plus particulièrement entre le jour du retour sur le sol français et la fin de semaine suivante. Les délais plus longs ne correspondent pas à des accès à *Plasmodium falciparum* mais plutôt aux autres espèces plasmodiales.

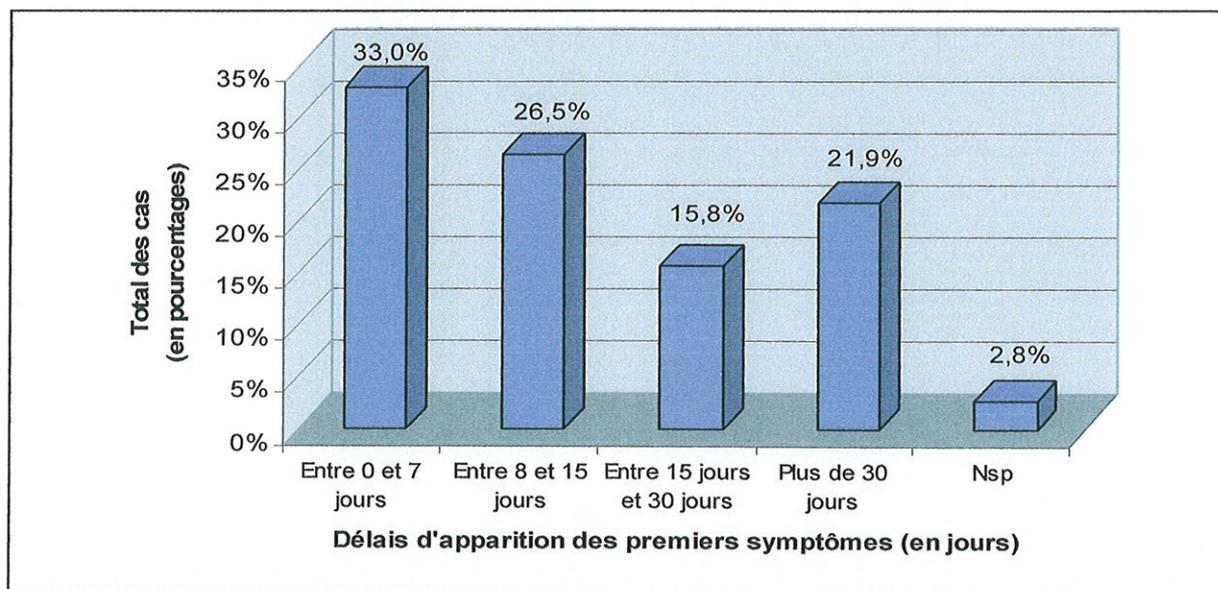


Figure 23 (Rappel) : Délais de survenue des symptômes (en jours) par rapport à la date de retour de la zone d'endémie parmi les cas enregistrés au CHU de Limoges.

Au niveau national, les premières manifestations surviennent, en moyenne, entre 5 et 8 jours après le retour en France comme le montre la figure 55 [16, 23, 24, 25, 26].

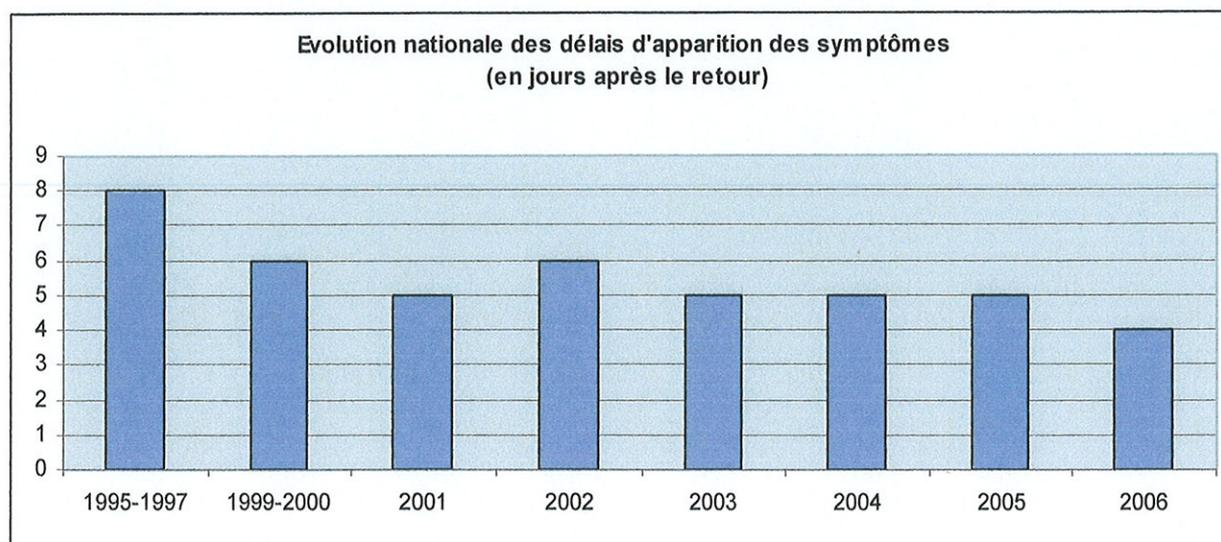


Figure 55 : Délais d'apparition des premiers symptômes, au niveau national, à partir du retour sur le sol français [16, 23, 24, 25, 26].

1-7 Les durées d'hospitalisation

Au niveau du CHU, la durée d'hospitalisation pour un accès simple est en moyenne de moins de 7 jours et principalement entre 1 et 4 jours. Un accès grave est traité en moyenne en plus de 4 jours et très souvent en 7 jours ou plus comme le rappelle le tableau 29.

Durées d'hospitalisations	Accès simples		Accès graves		Total des cas
	Effectifs	%	Effectifs	%	
1 à 3 jours	89	57,1	2	15,4	91
4 à 6 jours	65	41,6	4	30,8	69
7 jours et plus	2	1,3	7	53,8	9
Total	156		13		169

Tableau 29 (rappel) : Répartition détaillée des durées d'hospitalisation au CHU de Limoges en fonction du type d'accès.

Au niveau national, la durée d'hospitalisation médiane pour un accès simple est de 3 jours alors que celle nécessaire pour le traitement d'un accès rave est de 6 jours minimum (figure 56) [16, 23, 24, 25, 26].

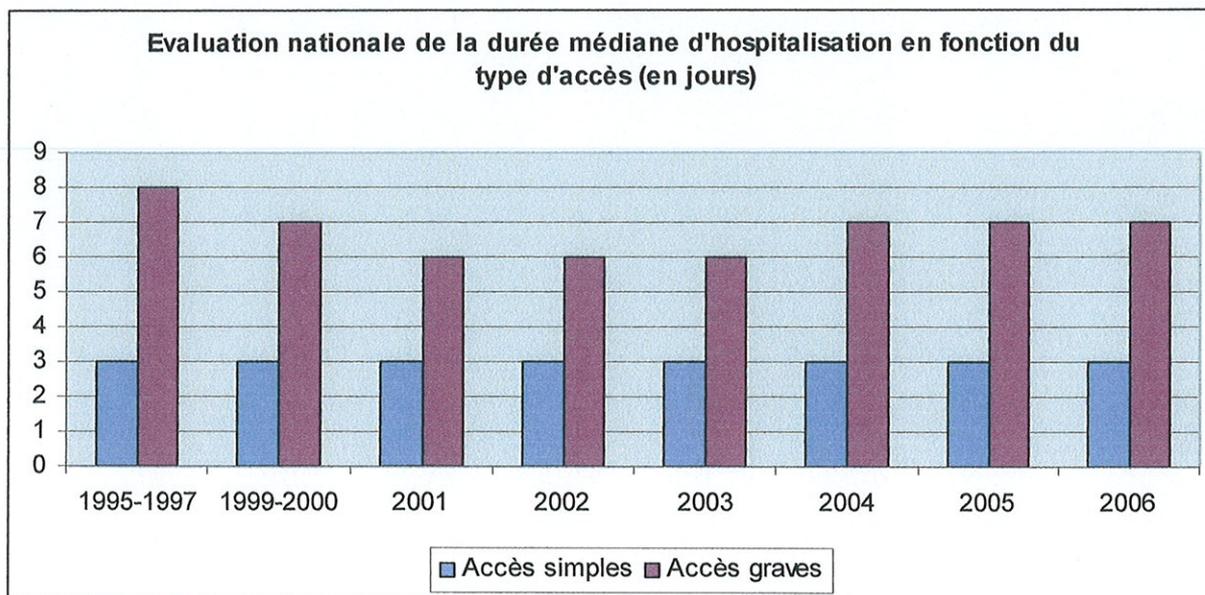


Figure 56 : Evolution nationale de la durée d'hospitalisation pour le traitement des accès simples et des accès graves en jours (valeurs médianes) [16, 23, 24, 25, 26].

Les durées d'hospitalisation au CHU de Limoges nécessaires pour traiter les différents types d'accès palustres, sont conformes à celles pratiquées dans les autres CHU de France.

1-8 Les traitements

1-8.1 Le traitement de l'accès palustre chez l'enfant

Au niveau national, l'usage de l'halofantrine reste le traitement de référence des accès palustres. Cependant, son utilisation a commencé à diminuer à partir de 2003 consécutivement à l'utilisation plus fréquente de la MALARONE®. La quinine et la chloroquine restent les deux autres alternatives thérapeutiques chez l'enfant. La figure 57 présente ces évolutions [16, 23, 24, 25, 26].

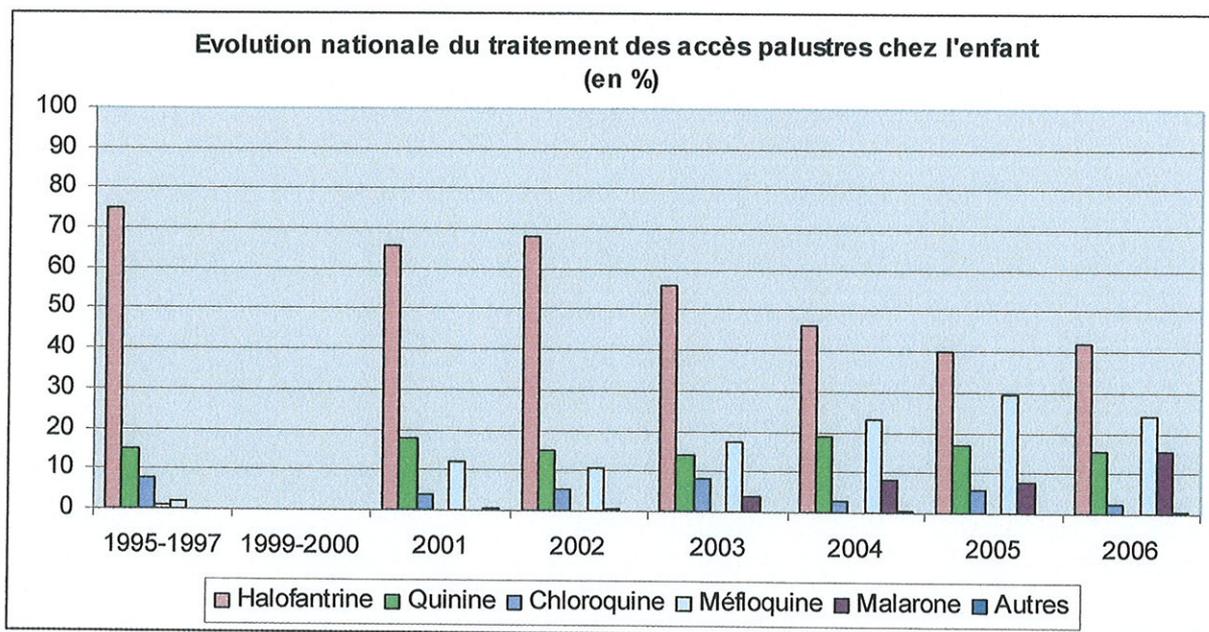


Figure 57 : Evolution nationale de la thérapeutique de l'accès palustre chez l'enfant [16, 23, 24, 25, 26].

Au niveau du CHU, malgré le peu de cas chez les enfants (24 cas renseignés), on note là aussi une diminution de l'utilisation de l'halofantrine au profit de la quinine. L'usage de la chloroquine reste ponctuel (figure 45).

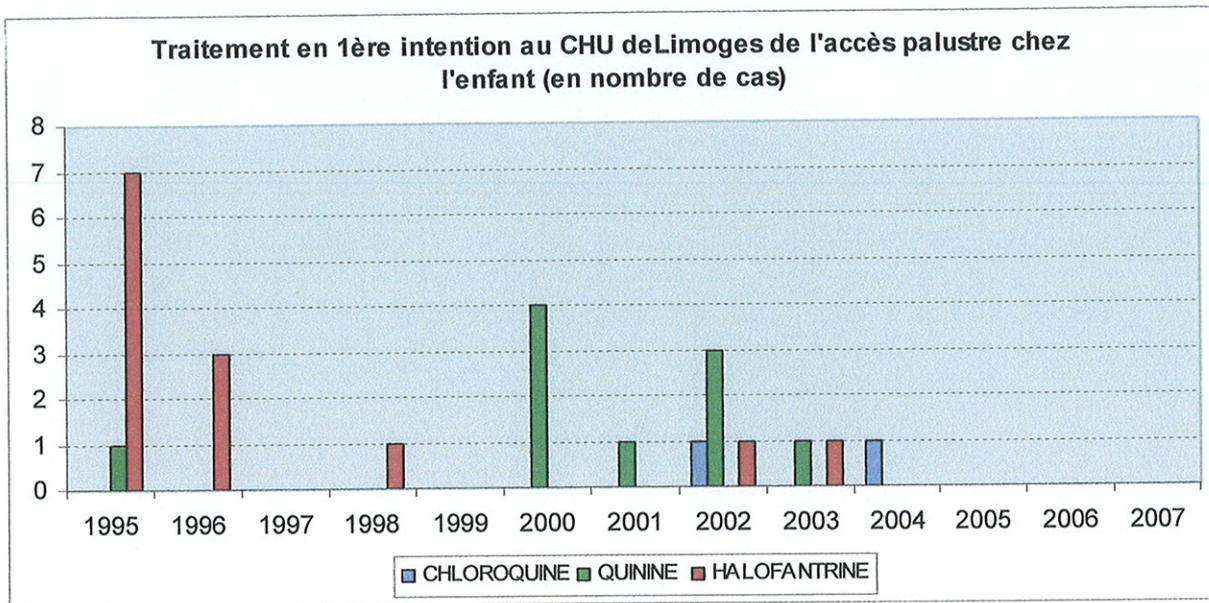


Figure 45(rappel) : Evolution de l'utilisation des différentes molécules pour le traitement de l'accès palustre chez l'enfant, au CHU de Limoges.

1-8.2 Le traitement de l'accès palustre chez l'adulte

Au niveau national, on note une diminution de l'usage de l'halofantrine depuis 2001 et dans le même temps, une augmentation de l'usage de la MALARONE® dans le traitement de l'accès palustre chez l'adulte. La quinine reste le traitement le plus utilisé que ce soit en intra veineuse (avec ou non une dose de charge) ou per os. La méfloquine reste une alternative thérapeutique assez souvent employée. La figure 58 présente l'évolution de l'emploi de ces différentes molécules [16, 23, 24, 25, 26].

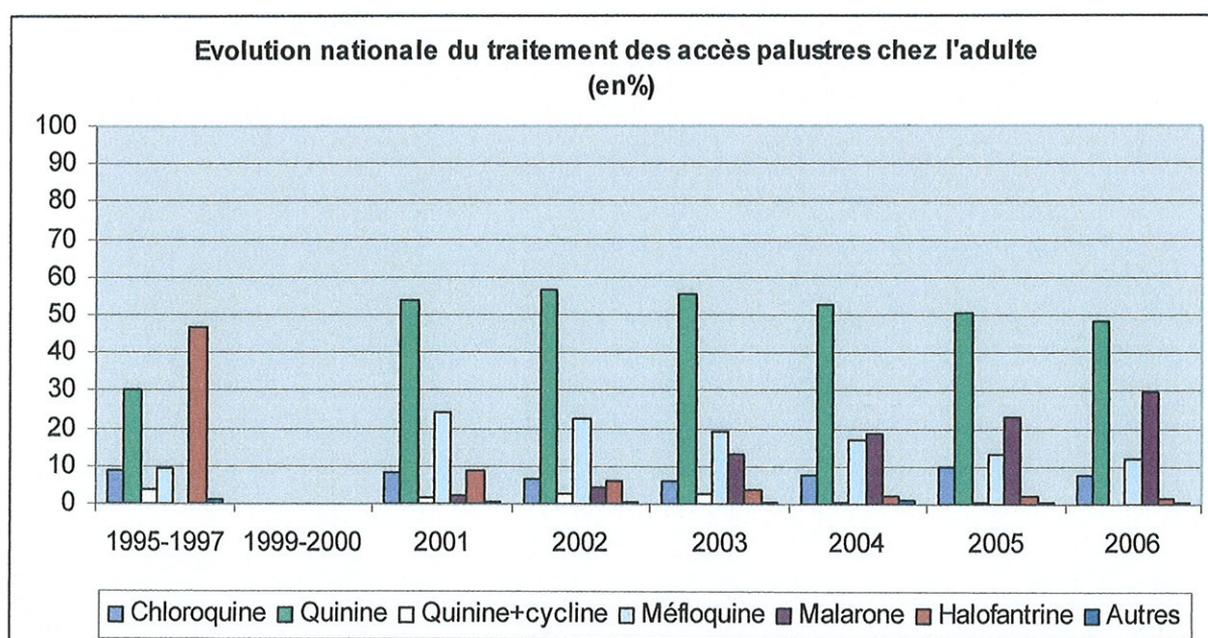


Figure 58 : Evolution nationale de la thérapeutique de l'accès palustre chez l'adulte [16, 23, 24, 25, 26].

Au niveau du CHU, l'utilisation de la quinine reste le traitement majoritairement employé et là aussi sous forme intra veineuse (avec ou non une dose de charge) ou per os. L'halofantrine n'est quasiment plus utilisée depuis 2000 tout comme la chloroquine. L'usage de la MALARONE® est progressif depuis 2004. L'alternative consistant à employer la méfloquine est assez confidentielle.

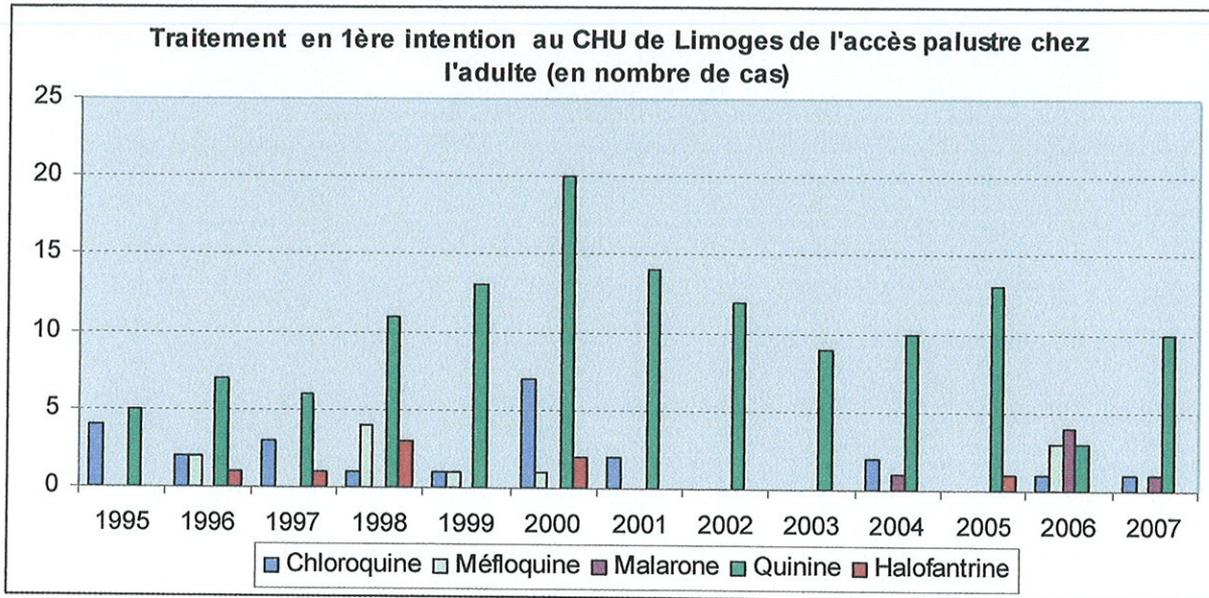


Figure 46 (rappel) : Evolution de l'utilisation des différentes molécules pour le traitement, en première intention, de l'accès palustre chez l'adulte, au CHU de Limoges.

1-9 Utilisation de protections mécaniques ou chimiques

Au niveau national, on note une absence quasi constante de moyen de protection contre les piqûres d'anophèle (figure 59). L'utilisation de répulsif, pourtant assez simple à mettre en œuvre, n'est que très rare [16, 23, 24, 25, 26].

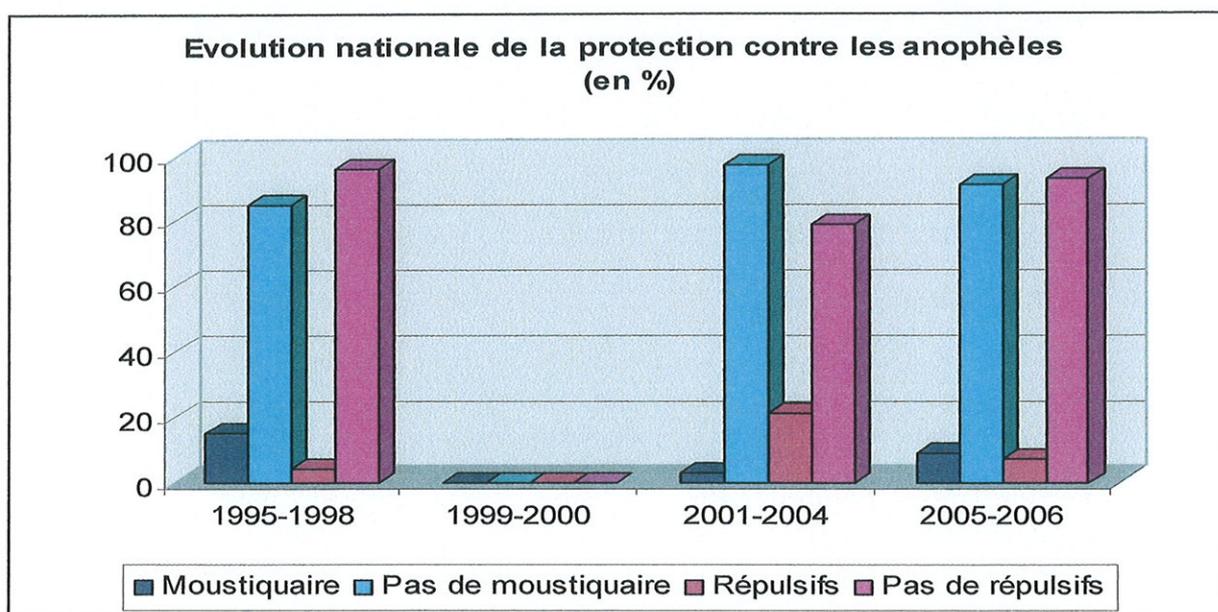


Figure 59 : Evolution nationale des mesures de protection personnelle contre les anophèles [16, 23, 24, 25, 26].

Au niveau des cas enregistrés au CHU de Limoges, on observe que les mesures de protection personnelles contre les piqûres ont été globalement plus souvent mises en œuvre qu'au niveau national (figure 60). Malgré cette protection personnelle plus accrue, il n'en demeure pas moins que la proportion de cas, que ce soit au niveau régional ou national, reste la même. Ceci prouve que la simple protection anti moustique est loin d'être suffisante.

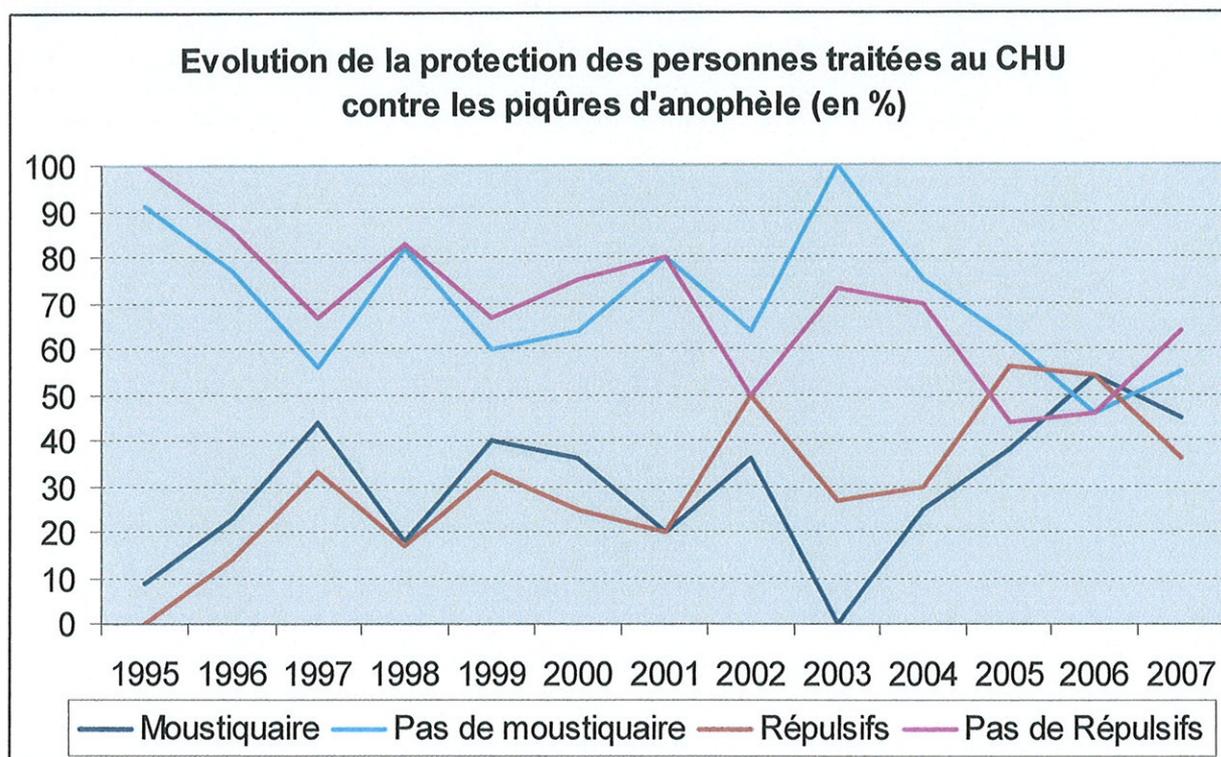


Figure 60 : Evolution des mesures de protection personnelle contre les anophèles parmi les personnes traitées au CHU de limoges.

1-10 La chimioprophylaxie

1-10.1 Allégation de prise d'une chimioprophylaxie

Au niveau national, on constate que chaque année, moins de 50% des voyageurs ayant déclaré un accès palustre sont partis avec un traitement chimioprophylactique. L'observance de la chimioprophylaxie est elle aussi très faible : moins de 50% des traitements sont suivis correctement (figure 61) [16, 23, 24, 25, 26].

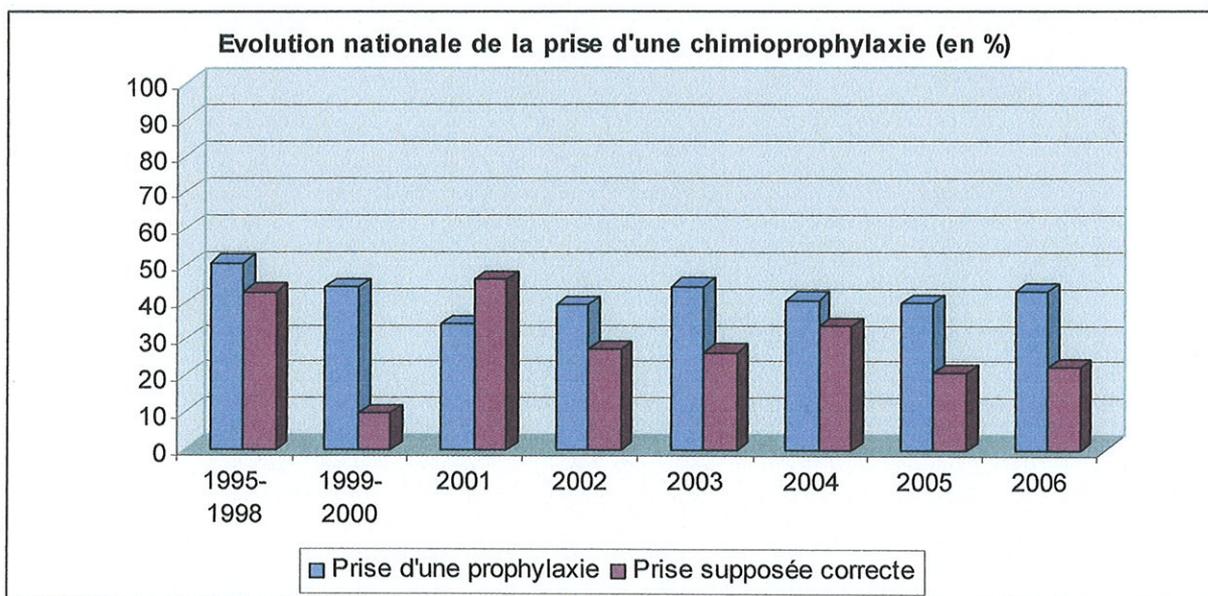


Figure 61 : Evolution nationale des allégations de prise d'une chimioprophylaxie [16, 23, 24, 25, 26].

Les statistiques du CHU montrent que le pourcentage de suivi d'une chimioprophylaxie est légèrement supérieur à celui national. Le taux d'observance des traitements n'a que rarement dépassé 50% des prophylaxies déclarées (figure 62).

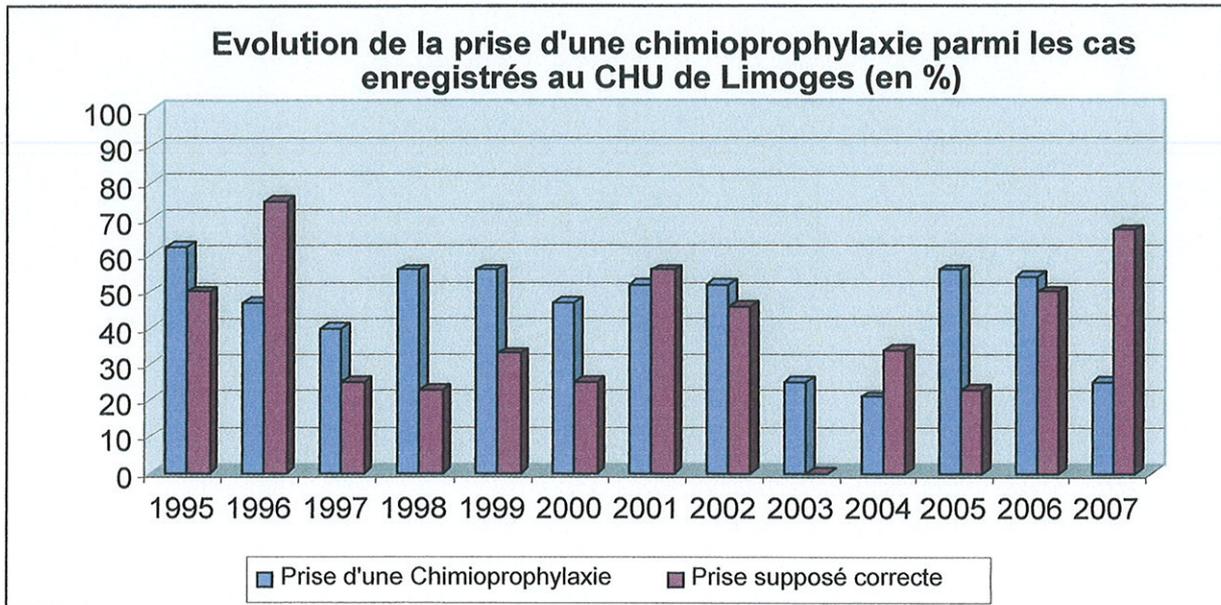


Figure 62 : Evolution des allégations de prise de chimioprophylaxie parmi les personnes traitées au CHU de Limoges.

1-10.2 Les molécules utilisées en Chimio prophylaxie

Au niveau national, on observe que l'utilisation de l'association chloroquine+proguanil est resté majoritairement prescrit entre 1995 et 2004. La modification, en 2005, des recommandations prophylactiques avec le passage de tous les pays africains dans le groupe 3, a entraîné une diminution des prescriptions de cette association. Les prescripteurs se sont semble-t-il reportés vers la méfloquine, l'association atovaquone+proguanil et la doxycycline. Ces molécules sont recommandées pour les séjours en zone 3.

La prescription élevée de chloroquine seule peut s'expliquer par le fait que certaines spécialités (NIVAQUINE®) contenant cette molécule sont remboursées, à certains dosages, par la Sécurité Sociale (figure 63) [16, 23, 24, 25, 26].

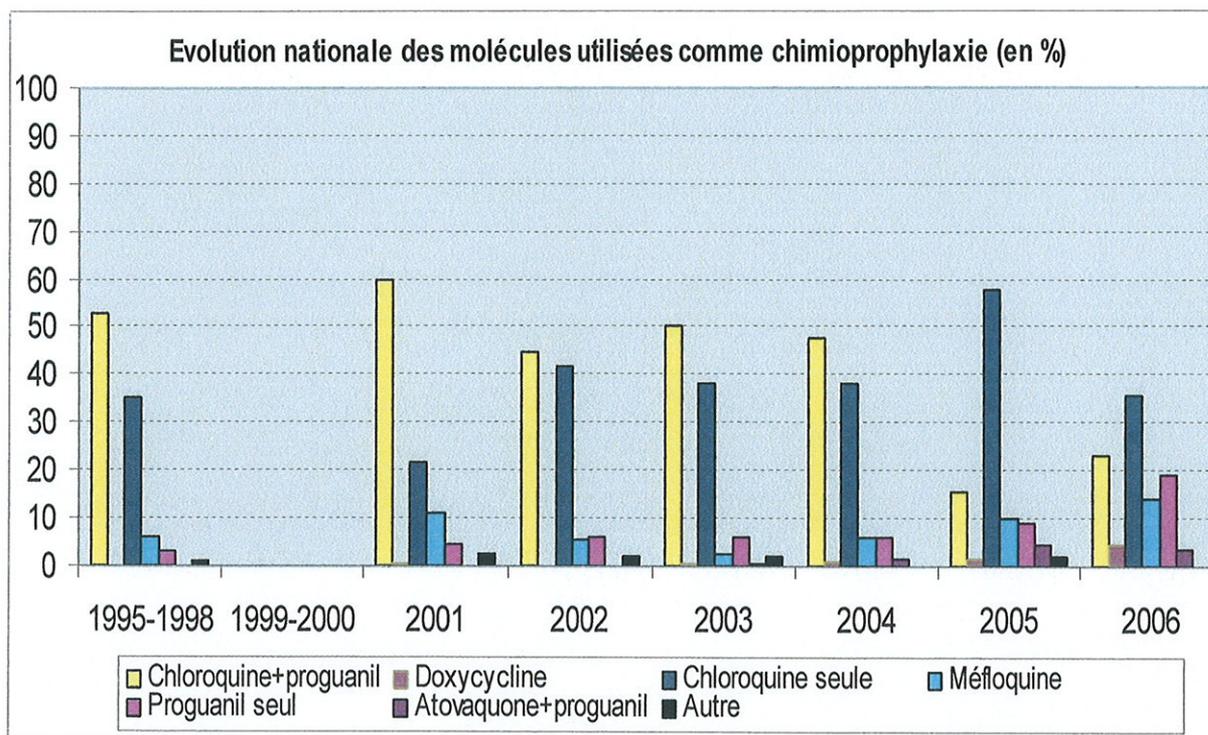


Figure 63 : Evolution nationale des molécules utilisées en chimioprophylaxie [16, 23, 24, 25, 26].

Au niveau des cas traités au CHU, on note là aussi, un usage majoritaire de l'association chloroquine+proguanil. Cependant, une diminution de ces prescriptions à partir de 2005 a été enregistrée. Là aussi la doxycycline et l'association atovaquone+proguanil tendent à se substituer à la SAVARINE®. L'usage de la méfloquine a disparu depuis 2000. la cause en étant probablement les effets secondaires fréquents et gênants.

De même qu'au niveau national, la prescription de chloroquine seule reste élevée tout au long de cette période d'étude.

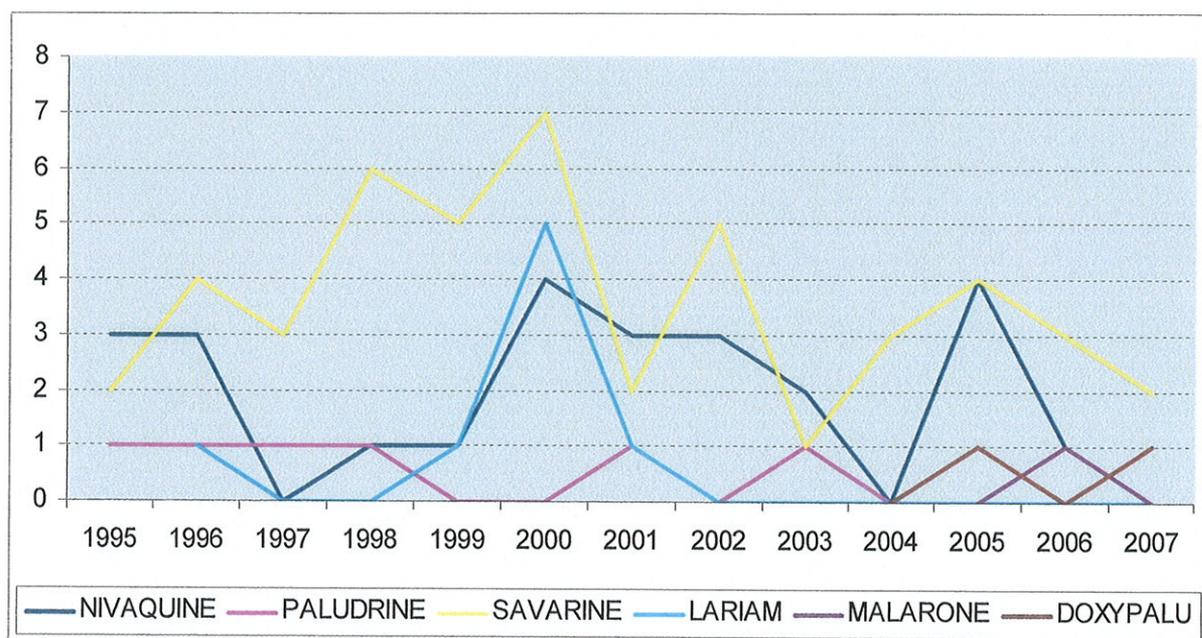


Figure 34 (Rappel) : Evolution de la prise des médicaments prophylactiques déclarés par les malades traités au CHU de Limoges, en effectifs et par an.

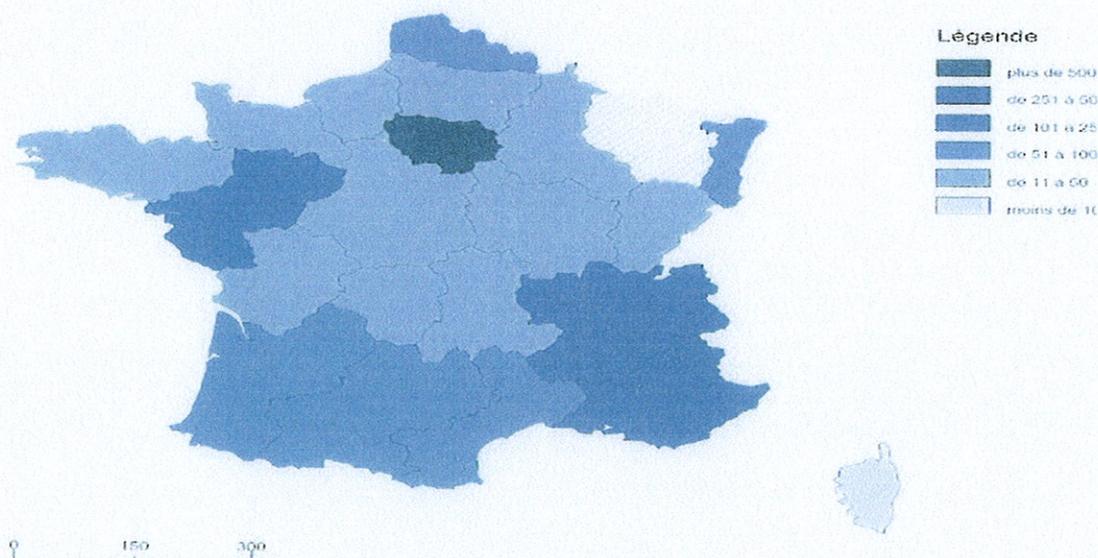
II Limites de l'étude des cas notifiés au CHU de Limoges de 1995 à 2007

2-1 Le nombre de cas limités

L'étude portait sur 215 cas de paludisme d'importation traités au CHU de Limoges. La durée d'étude étant de 13 ans (de 1995 à 2007 inclus), on peut établir une moyenne de 16,5 cas par ans. Sur les quatre dernières années de l'étude, il est possible d'associer aux données du CHU de Limoges, les données obtenues auprès des laboratoires d'analyse médicales privés et hospitaliers de la région. On obtient alors 132 diagnostics d'accès palustres, soit en éliminant 31 doubles analyses (Hors CHU puis au CHU) concernant le même cas, environ 100 accès palustres dans la région entre 2004 et 2007. Malheureusement tous les LABM privés contactés n'ont pas répondu à cette enquête, la rendant non exhaustive.

La région Limousin n'est pas parmi les régions recensant le plus de cas de paludisme en France métropolitaine comme le montre la carte 7 :

Figure 12. Paludisme d'importation en France (2006) : nombre de cas notifiés par régions



Carte 7 : Carte des notifications de cas de paludisme d'importation, par région, en 2006 [16].

D'autre part, une partie des accès palustres survenus chez des patients de la région entre 1995 et 2007, ont été traités en dehors du CHU par des médecins généralistes. Ces cas n'ont pas fait l'objet d'une analyse épidémiologique.

Malgré, les limites de cette étude, les statistiques obtenues pour cette durée d'étude sont conformes aux données nationales tant d'un point de vue des caractéristiques des cas que de la façon dont ils ont été pris en charge au CHU de Limoges.

2-2 Les limites de la collecte des renseignements

Entre 1995 et 2007, les fiches types de recensement des cas de paludisme ont évoluées vers plus d'information et de précision. Aux deux versions éditées par le CNRMI a succédé la dernière version en date émanant du CNR Paludisme.

Le premier support de collecte des informations (jusqu'en 2000), ne renseignaient notamment pas sur la nature des séjours en pays de contamination ou sur les délais entre l'apparition des premiers symptômes. D'autre part, l'absence d'items remplis sur certaines fiches, probablement le fait des patients, a quelque peu atténué la portée de certains résultats. Par exemple, la densité parasitaire n'est pas renseignée dans 25% des 215 cas.

2-3 L'impossibilité d'établir une incidence du paludisme sur l'ensemble des voyageurs au départ de la région

Il n'a pas été possible de connaître le nombre exact de voyageurs domiciliés dans la région ayant voyagé en zone d'endémie palustre entre 1995 et 2007. Nous n'avons pu recenser qu'une partie de ceux ayant déclaré un accès palustre. De ce fait, l'établissement d'une incidence du paludisme sur la population de voyageurs limousins.

Cependant au niveau national, on note une augmentation constante, depuis 1995, du nombre de voyageurs partant en zone d'endémie palustre comme le montre la figure 50. On peut donc penser qu'il en est de même pour les voyageurs de notre région.

La diminution globale des cas de paludisme malgré une augmentation du nombre de voyageurs exposés indique que la perception du risque paludique chez les voyageurs est bien meilleure depuis 2000. Il reste cependant trop de voyageurs partant sans aucune chimioprophylaxie.

III Coût d'une chimioprophylaxie

3-1 Les médicaments utilisés en chimioprophylaxie en Limousin entre 2005 et 2007.

L'enquête auprès des Répartiteurs pharmaceutiques, sur les volumes de vente de médicaments antipaludiques, a permis d'établir un palmarès des spécialités les plus prescrites par les médecins limousins. Ces résultats sont présentés dans les figures

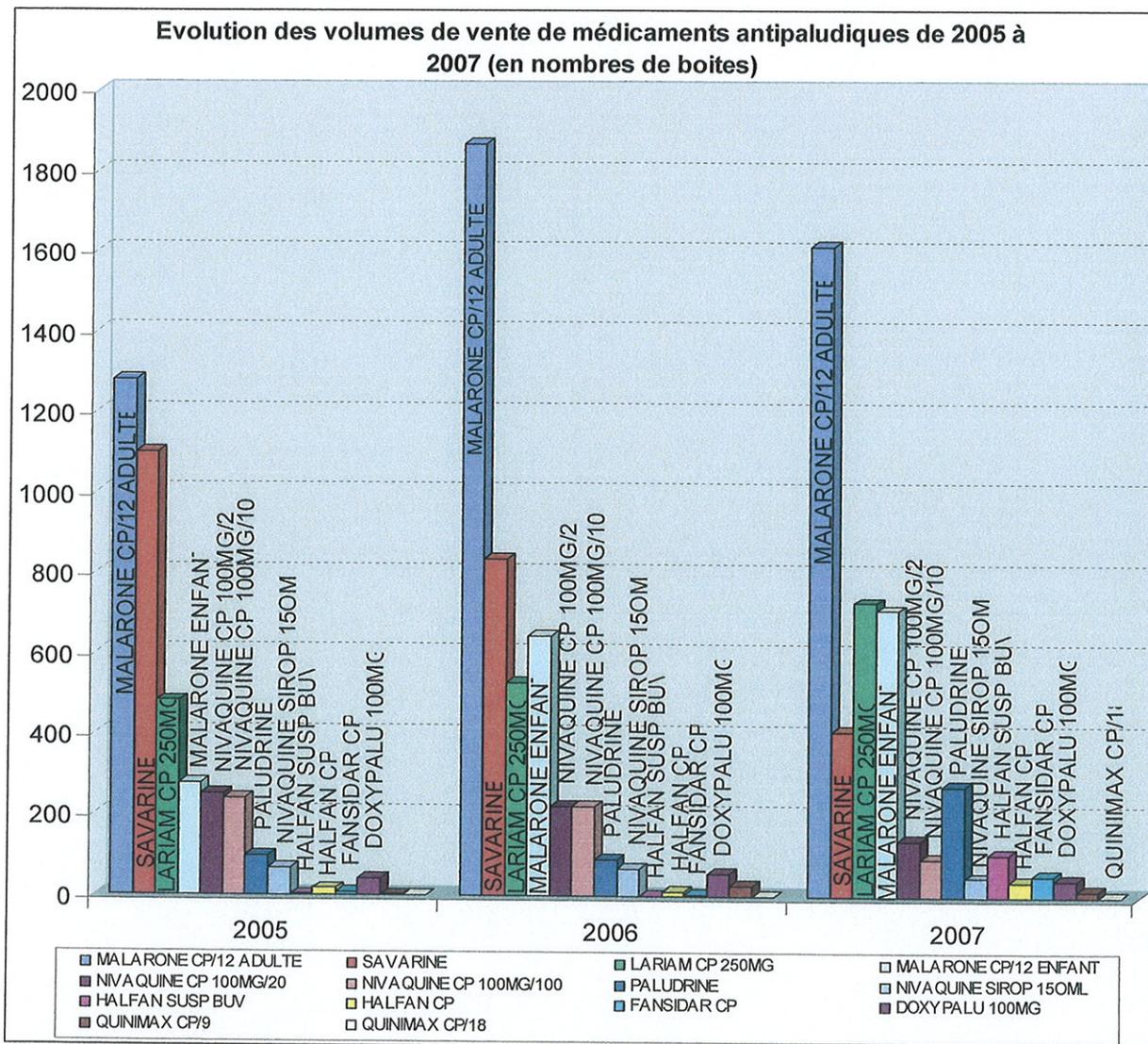


Figure 64 : Evolution des ventes, entre 2005 et 2007, de médicaments antipaludiques chez deux des trois Répartiteurs pharmaceutiques de la région.

Les volumes de vente obtenus sont issus de l'addition des données fournies par les agences de Limoges des sociétés ALLIANCE HEALTHCARE® (Mme Claudine Sarre) et CERP ROUEN® (Mr Guillaume Alexandre), soit deux des trois entreprises desservant les officines de la région. Les données de l'agence OCP® Limoges ne m'ont pas été communiquées.

Tous les médicaments antipaludiques sont délivrables uniquement sur prescription médicale. D'autre part, aucune spécialité ayant une AMM pour la chimioprophylaxie ou même pour le traitement « en ville » du paludisme n'est remboursée par l'Assurance Maladie.

On doit retirer de ces statistiques, les spécialités utilisées en théorie uniquement pour le traitement de l'accès palustre comme le FANSIDAR®, et HALFAN®.

Au vue de ces résultats, on constate que la MALARONE® reste le médicament prophylactique le plus employé. Le recours à la présentation enfant de cette spécialité est en progression.

Les modifications intervenues en 2005 dans les recommandations concernant les protocoles chimioprophylactiques ont été certainement la cause de la diminution de la prescription de SAVARINE® au profit du LARIAM® et de la MALARONE®.

La NIVAQUINE® ayant d'autres applications que la chimioprophylaxie du paludisme, il est probable que les volumes de ventes des différents formes et dosages de cette spécialité ne soit pas tout à fait représentatifs de son usage préventif.

Les volumes de vente de la spécialité DOXYPALU® n'ont été collectés que chez un seul des Répartiteurs. D'autre part, la molécule doxycycline existant, aux dosages similaires, dans des spécialités remboursées par l'Assurance Maladie, il est probable que des médecins prescrivent plutôt les spécialités remboursables à leurs patients voyageurs. Cependant les spécialités remboursables contenant la doxycycline (VIBRAMYCINE N®, DOXY Gé®...) n'ont pas l'AMM pour la prophylaxie du paludisme.

La prescription de PALUDRINE® reste encore non négligeable. Le proguanil n'étant pas à lui seul une couverture médicamenteuse efficace, il est probable que son utilisation est été faite en association avec la NIVAQUINE® pour la prophylaxie des enfants en zone 2.

3-2 Le coût d'une chimioprophylaxie

Les médicaments antipaludiques n'étant pas remboursés par la Sécurité Sociale, leurs prix sont libres et peuvent fluctuer d'une officine à l'autre. Un relevé de prix dans quatre officines et chez un des répartiteurs a permis d'établir un prix moyen pour chaque spécialité (tableau 46).

	Prix moyen (en euros) pour une boîte
FANSIDAR® CPR 500MG/25MG BT3	6,66
NIVAQUINE® CPR 100MG BT100 *	5,86
NIVAQUINE® CPR 100MG BT20 *	2,54
NIVAQUINE® SP 0PC5 FL 150ML *	3,82
NIVAQUINE® CPR 300MG BT4 *	8,35
HALFAN® CPR 250MG BT6	19,55
HALFAN® SUSP BUV 2PC FL 45ML	13,06
PALUDRINE® CPR BT56	19,06
LARIAM® CPR SECA 250MG BT8	45,89
SAVARINE® CPR BT28	22,50
MALARONE® CPR AD BT12	43,47
MALARONE® CPR EN BT12	15,36
DOXYPALU® CPR 100 MG BT 28	14,94

* spécialités remboursés mais dont l'usage en prophylaxie est hors AMM

Tableau 46 : Prix de vente unitaires moyennement constatés des spécialités antipaludiques.

En tenant compte des posologies recommandées pour la prise de chacune des spécialités et en prolongeant le traitement au-delà du retour sur le sol français suivant un protocole défini pour chaque médicament, on obtient un coût global, pour un adulte, en fonction de la durée de séjour. Ces résultats sont présentés dans le tableau 37 et la figure 65.

	4 jours	7 jours	14 jours	21 jours	1 mois	2 mois	3 mois
MALARONE® CPR AD BT12	47,45	86,94	86,94	130,41	130,4	260,82	304,29
SAVARINE® CPR BT28	45	45	45	45	67,5	67,5	130,41
LARIAM® CPR SECA 250MG BT8	45,89	45,89	45,89	45,89	91,78	91,78	137,67
PALUDRINE® CPR BT56	38,12	38,12	38,12	38,12	57,18	57,18	76,24
DOXYPALU® BT 28	29,88	29,88	29,88	29,88	44,88	59,76	74,7
DOXY Gé® BT 15, BT 30	14,77	14,77	14,77	17,4	17,4	26,1	34,8
NIVAQUINE® CPR 300MG BT4	25,05	25,05	33,4	33,4	41,75	58,45	66,8
NIVAQUINE® CPR 100MG BT100	5,86	5,86	5,86	5,86	5,86	5,86	5,86
NIVAQUINE® CPR 100MG BT20	5,08	5,08	7,62	7,62	7,62	12,17	15,24

Tableau 47 : Coût d'une chimioprophylaxie antipaludique (en euros) en fonction de la durée du séjour en zone impaludée en tenant compte des recommandations de suivie.

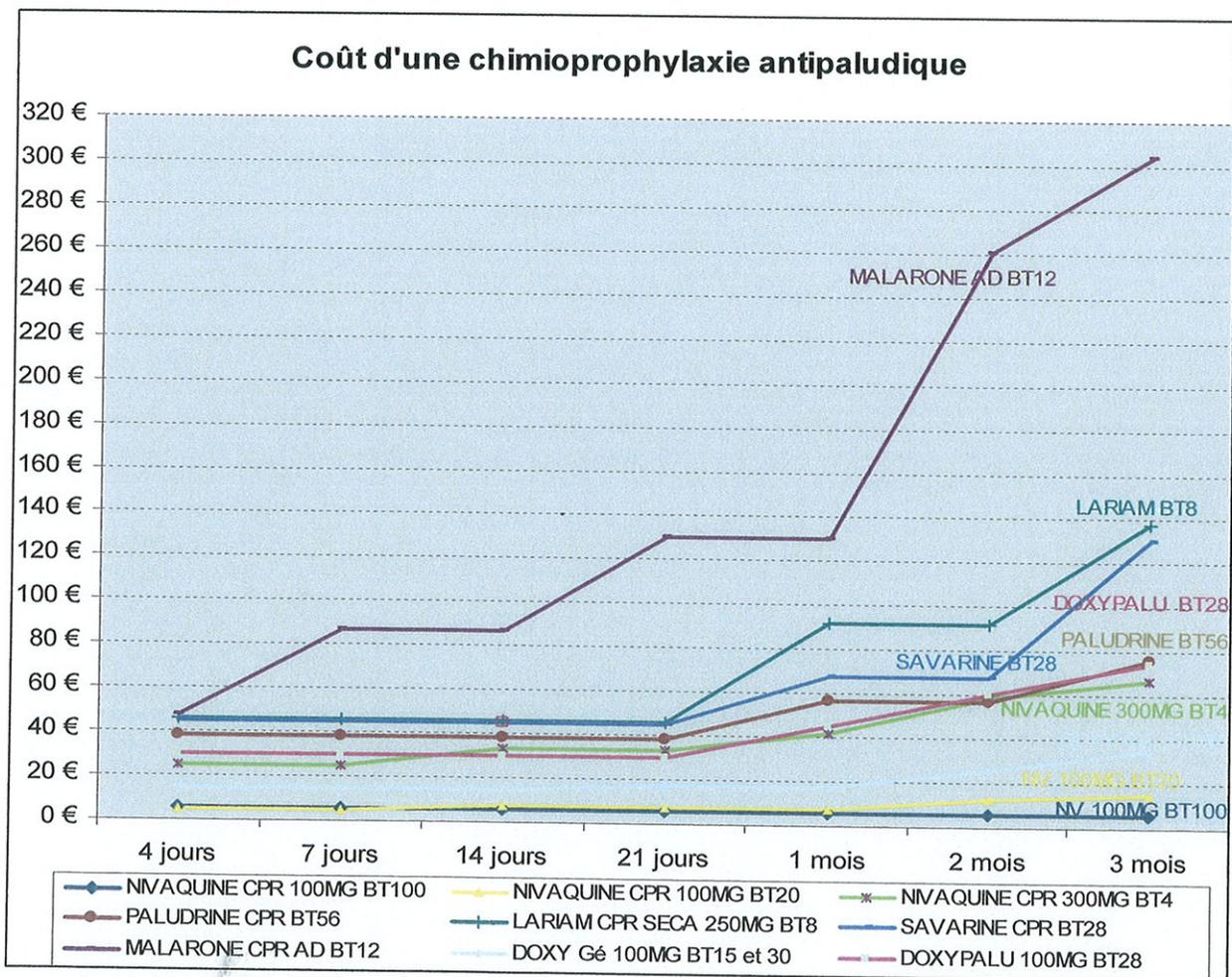


Figure 65 : Evolution du coût (en euros) d'une chimioprophylaxie anti paludique en fonction de la durée du séjour.

La chimioprophylaxie par MALARONE® reste de loin la plus coûteuse du fait de la prise quotidienne et du boitage de 12 comprimés. Sachant qu'il est préconisé une prise la veille du séjour et une prise quotidienne pendant une semaine suivant le retour, tout séjour supérieure à 4 jours nécessite l'achat d'au moins 2 boites soit une dépense moyenne de 89 euros.

Pour des séjours de durées inférieures ou égales à 3 semaines, les coûts d'une prophylaxie par SAVARINE® ou LARIAM® sont relativement proches et s'élèvent en moyenne à 45 euros.

La prise de DOXYPALU®, pour une durée de 3 semaines, coûte en moyenne 30 euros. Son équivalent remboursable (DOXY GÉ®) qui ne devrait pas être pris en charge par l'Assurance Maladie dans ce cas (hors AMM), s'élève quant à lui, pour la même période, en moyenne à 15 euros.

Le prix d'achat des ces médicaments est une des causes du faible taux de chimioprophylaxie parmi les personnes ayant contracté un accès palustre. Il est intéressant de mettre en relation ces coûts de protection avec les coûts d'hospitalisation.

Le coût moyen, pour l'Assurance Maladie, du traitement des 12 accès graves enregistrés au CHU (durée moyenne de 7 jours) s'élève à 79000 euros. Cette somme aurait pu couvrir très largement la chimioprophylaxie par MALARONE® des 215 cas pendant 3 semaines de voyage.

Certes tous les voyageurs ne déclarent heureusement pas, un accès palustre mais une prise en charge partielle des coûts de protection permettrait sûrement, d'améliorer le taux de voyageur couverts par un traitement antipaludique et donc faire diminuer l'incidence du paludisme d'importation.

Le remboursement de ces médicaments n'étant pas à l'ordre du jour, il serait souhaitable que les laboratoires commercialisant ces spécialités fassent un effort en rendant ces médicaments plus accessibles financièrement au grand public.

CONCLUSION

Les données recueillies au niveau du CHU de Limoges sont globalement conformes à celles enregistrées par le Centre National de Référence du Paludisme entre 1995 et 2007.

Durant cette période, la proportion de patients ayant effectué un séjour touristique en zone d'endémie et déclarant un paludisme d'importation tend à diminuer au contraire de la proportion des patients originaires d'un pays d'endémie qui est en forte augmentation. Cet accroissement est probablement la conséquence du manque de messages préventifs reçus par cette population, des prix élevés des chimioprophylaxies disponibles et des conditions de séjours. Ces migrants sont un groupe à risque de développer un paludisme à leur retour en France. C'est notamment à l'intention de ces voyageurs migrants de 1^{ère} ou 2^{ème} génération que l'effort d'information doit être soutenu. Ils doivent être sensibilisés aux moyens de prévention disponibles basés sur le triptyque protection mécanique-chimique-médicamenteuse et aux symptômes du paludisme susceptibles d'apparaître au retour de leur séjour, en insistant sur la nécessité d'une consultation médicale rapide. Ce message pourrait être aussi diffusé par le biais d'association de quartier et des organismes d'accueil.

Le pharmacien d'officine tient une place importante dans cette démarche d'information et de sensibilisation au risque palustre. Celui-ci se doit de s'informer de l'évolution des recommandations sanitaires notamment celles concernant les zones de chloroquino-résistance. Il pourra ainsi apprécier la pertinence de la chimioprophylaxie choisie.

Une sensibilisation des médecins traitants au risque potentiel de paludisme chez un patient voyageur, permettrait de réduire les délais de diagnostic et par la même la gravité des accès. Le message est simple : « toute fièvre au retour d'un séjour sous les tropiques nécessite un avis médical urgent et doit être présomptif d'un paludisme jusqu'à preuve du contraire ».

L'information des touristes même si elle semble porter ses fruits vu à la diminution de la proportion de ces patients parmi les personnes parmi les cas diagnostiqués, doit être renforcée. Encore trop de prophylaxies ne sont pas prises régulièrement ce qui reste loin devant les phénomènes de résistances, la cause principale des accès palustres.

Les contraintes économiques représentent un frein important à la diffusion de la chimioprophylaxie antipaludique parmi les candidats au voyage. Ce coût devrait pouvoir être

mieux supporté par le voyageur si ces médicaments étaient remboursés en partie ou si les acteurs économiques de la filière du médicament (laboratoires fabricants notamment) tendaient à en diminuer le prix de vente.

Le coût économique supporté par l'Assurance Maladie en Limousin pourrait lui aussi être diminué si la protection des voyageurs était renforcée.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] PULCINI C. Maladie infectieuses, 2007. 3^{ème} édition. Collection internat médecine.
- [2] Association Française des Enseignants de Parasitologie. Parasitologie Mycologie. Anofel, 1995, 96-97, pp 246-264.
- [3] BOUCHAUD O. LEGROS F. DANIS M. LEBRAS J. DURAND R. Décès par paludisme d'importation en France : analyse de 107 cas (1996-2003), 2005. Publication disponible sur [http : www.infectiologie.com/public/congres/2005/CL/col4-2-bouchaud.pdf](http://www.infectiologie.com/public/congres/2005/CL/col4-2-bouchaud.pdf)
- [4] ANONYME. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* : recommandations pour la pratique clinique 2007 (révision de la conférence de consensus 1999). SPILF, 2007, Disponible sur : [http : www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2007.paludisme-long.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2007.paludisme-long.pdf)
- [5] VIDAL 2007 : Le dictionnaire, 2007, 83^{ème} éd.
- [6] RIPERT C, PAJOT FX. Epidémiologie des maladies parasitaire, 1996. éd. EM inter, pp. 69-79.
- [7] Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à l'élargissement des prescriptions de la primaquine dans le cadre du traitement du paludisme à *P. vivax* et *P. ovale*. 2008. Avis disponible sur [http : www.hcsp.fr/hcspi/explore.cgi/hcspa20081017.pdf](http://www.hcsp.fr/hcspi/explore.cgi/hcspa20081017.pdf)
- [8] RINGWALD P. Les antipaludiques actuels: résistances, nouvelles stratégies. Bulletin de l'Académie. 2007, 191, pp. 1273-1284.
- [9] VIDAL 2008 : Le dictionnaire, 2008, 84^{ème} éd.
- [10] BOURRE P, LEMETAYER MF. Maladie tropicale et grossesse, 1990. éd. Pradel, pp. 71-80.
- [11] ANONYME. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. (12ème conférence de consensus thérapeutique anti-infectieux de la SPILF). SPILF, 1999. disponible sur : [http : www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/palu99.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/palu99.pdf)

- [12] ANONYME. Recommandations générales aux voyageurs. Institut Pasteur, Août 2008, disponible sur <http://cmip.pasteur.fr/cmed/voy/frame-general1.html>. (page consultée le 15 septembre 2008).
- [13] ANONYME. Mieux se protéger des infections liées aux moustiques. La revue prescrire, 2008. 296, pp 436-445.
- [14] DUCHARLET H. Prévention du paludisme : état des lieux en 2006. 2006, thèse de doctorat en pharmacie. Université de Limoges.
- [15] ANONYME. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2007. BEH, 2007, 24, pp. 208-119.
- [16] LEGROS F, VAUGIER I, NUSINOVICI S, THELLIER M, DANIS M. Paludisme d'importation en France métropolitaine: données épidémiologiques CNR-2006. Rapport d'activité du CNR Paludisme, Paris, 2006.
- [17] ANONYME. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 1997. BEH, 1997, 26, pp. 119.
- [18]. ANONYME. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 1999. BEH, 1999, 23, pp. 94-98.
- [19] ANONYME. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2001. BEH, 2001, 28, pp. 132-135.
- [20] ANONYME. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2005. BEH, 2005, 24,25, pp. 119-122.
- [21] ANONYME. Recommandation sanitaires pour les voyageurs BEH, 2008, 24, pp.227-236.
- [22] TOUZE JE, DEBONNE JM, BOUTIN JP. Situation actuelle et perspectives de la prophylaxie du paludisme chez le voyageur et dans les forces armées. Bulletin de l'Académie. 2007, 191, pp. 1293-1303.
- [23] LEGROS F, GAY F, BELKAID M, DANIS M. Situation du paludisme d'importation en France métropolitaine en 1996. BEH, 1997, 48, pp 213-214.

[24] LEGROS F, DANIS M, GAY F, GENTILINI M. Paludisme en France métropolitaine en 1997. Bulletin du CNRMI, 1998, 14, pp. 1-59.

[25] LEGROS F, DANIS M, ZUILY E, GENTILINI M. Paludisme en France métropolitaine en 1998. Bulletin du CNRMI, 1999, 15, pp. 1-34.

[26] LEGROS F, DANIS M, NOIREAU E. Caractéristiques épidémiologiques du paludisme d'importation en France métropolitaine (CNRMI, données 1999-2000).2002. ANOFEL. Disponible sur [http : med.univ-angers.fr/anofel/cnrepia/Part20cnrmi16-17.pdf](http://med.univ-angers.fr/anofel/cnrepia/Part20cnrmi16-17.pdf).

[27] LEGROS F, ARNAUD A, EL MOMOUNI B, DANIS M. Paludisme d'importation en France métropolitaine : données épidémiologiques 2001-2004. BEH, 2006, 32, pp. 235-236.

TABLE DES FIGURES

Carte 1 : Répartition des zones de contamination en fonction de la résistance à la chloroquine.....	37
Figure 1 : Fiche de déclaration CNRMI (1995 à 1999).....	53
Figure 2 : Fiche CNR paludisme (2000 à 2007).....	54
Figure 3 : Courrier enquête Laboratoires d'Analyse Biologiques et Médicales privés.....	60
Figure 4 : Tableau réponse Laboratoires d'Analyse Biologiques et Médicales privés.....	61
Figure 5 : Lettre explicative / enquête Grossistes-Répartiteurs.....	64
Figure 6 : Les médicaments antipaludiques vendus par les Grossistes-Répartiteur.....	65
Figure 7 : Evolution conjointe du nombre de cas positifs détectés par chaque type d'établissement d'analyse de 2004 à 2007.....	67
Figure 8 : Evolution conjointe des nombres de cas positifs au CHU de Limoges et dans l'ensemble des autres structures d'analyses (de 2004 à 2007).....	67
Figure 9: Evolution du nombre de cas notifiés au CHU de Limoges de 1995 à 2007.....	68
Figure 10 : Répartition de la nationalité des patients par continent.....	70
Figure 11 : Répartition ethnique des patients traités au CHU de Limoges entre 1995 et 2007.....	71
Figure 12 : Répartition Homme/Femme des patients traités au CHU de Limoges.....	73
Carte 2: Carte des pays d'endémie rencontrés lors de l'étude des cas de paludisme.....	73
Figure 13 : Répartition des cas (en pourcentage) selon les dix pays de contamination les plus fréquemment rencontrés.....	74
Figure 14 : Les principaux motifs de séjour (en pourcentage) de 2000 à 2007.....	77
Figure 15 : Evolutions conjointes annuelles du nombre de Touristes, de Migrants et d'immigrants, de 2000 à 2007.....	77
Figure 16 : les principales durées de séjour (en pourcentage) de 1995 à 2007.....	77
Figure 17 : Répartition mensuelle des périodes de séjour.....	78

Figure 18 : Répartition globale des espèces de Plasmodium.....	81
Figure 19 : Evolutions conjointes des nombres de migrants et des cas d'antécédent palustre.....	81
Figure 20 : Répartition des espèces plasmodiales en Afrique de l'Ouest.....	83
Figure 21 : Répartition des espèces plasmodiales en Afrique Centrale.....	83
Figure 22 : Répartition des espèces plasmodiales en Afrique de l'Est et îles de l'Océan Indien.....	83
Carte 3 : Répartition géographiques des cas dus à Plasmodium falciparum.....	84
Carte 4 : Répartition géographiques des cas dus à Plasmodium vivax.....	84
Carte 5 : Répartition géographique des cas dus à Plasmodium ovale.....	84
Carte 6 : Répartition géographiques des cas dû à Plasmodium malariae.....	84
Figure 23 : Délais de survenue des symptômes (en jours) par rapport à la date de retour de la zone d'endémie parmi les cas enregistrés au CHU de Limoges.....	87
Figure 24 : Charge parasitaire moyenne en pourcentage d'hématies parasitées.....	87
Figure 25 : Evolution du lieu de la première consultation de 1995 à 2007 (en nombre de cas) par rapport au total des cas recensés au CHU de Limoges.....	89
Figure 26 : Délais entre la première consultation et l'admission au CHU de Limoges (en pourcentage) entre 2000 et 2007.....	89
Figure 27 : Evolution et rapport (en années et en pourcentage) entre les différents délais la 1 ^{ère} consultation et admission au CHU.....	89
Figure 28 : Répartition globale des différents types d'accès pour l'ensemble des 215 cas (en pourcentage).....	91
Figure 29 : Evolution au cours des années des différentes formes d'accès palustres (en nombres de cas).....	92

Figure 30 : Evolution annuelle des rapports entre l'utilisation d'une méthode de protection et le nombre de cas chaque année.....	96
Figure 31 : Evolution (en nombre et par année) de l'utilisation de la moustiquaire.....	99
Figure 32 : Evolution (en nombre et par année) de l'utilisation de répulsifs.....	99
Figure 33 : Les différents modes de protection anti moustiques mise en place chez les enfants.....	100
Figure 34 : Evolution de la prise des médicaments prophylactiques déclarés par les malades traités au CHU de Limoges, en effectif et par an.....	103
Figure 35 : Evolution comparées entre le nombre de cas et le taux de personne étant parti avec un traitement prophylactique, en effectifs et par an.....	103
Figure 36 : Répartition de l'observance des traitements prophylactiques chez les malades traités au CHU de Limoges, en pourcentage du total des patients déclarant s'être soumis à une prise médicamenteuse.....	103
Figure 37 : Comparaison entre le ratio « chimioprophylaxie (CP) correctes / total des Chimioprophylaxies » et le nombre de cas.....	105
Figure 38 : Représentation des attitudes prophylactiques globales des enfants, en pourcentage de l'ensemble des enfants soignés au CHU de Limoges. (CP : Chimioprophylaxie, PV : Protection anti-Vectorielle).....	107
Figure 39 : Durées d'hospitalisation au CHU de Limoges, des patients ayant déclaré un accès simple.....	110
Figure 40 : durées d'hospitalisation au CHU de Limoges, des patients ayant déclaré un accès grave.....	110
Figure 41 : Evaluation du coût pour l'Assurance maladie d'une hospitalisation pour accès palustre au CHU de Limoges.....	112

Figure 42 : Evaluation du coût pour l'assurance maladie d'une hospitalisation pour accès grave.....	112
Figure 43 : Répartition des différentes molécules utilisées en thérapeutique chez l'enfant au CHU de Limoges.....	115
Figure 44 : Répartition des différentes molécules utilisées en thérapeutique chez l'adulte au CHU de Limoges.....	115
Figure 45 : Evolution de l'utilisation des différentes molécules pour le traitement de l'accès palustre chez l'enfant, au CHU de Limoges.....	116
Figure 46 : Evolution de l'utilisation des différentes molécules pour le traitement, en première intention, de l'accès palustre chez l'adulte, au CHU de Limoges.....	116
Figure47 : Répartition des molécules utilisées en thérapeutique de deuxième intention chez les enfants, au CHU de Limoges.....	118
Figure48 : Répartition des molécules utilisées en thérapeutique de deuxième intention chez les adultes, au CHU de Limoges.....	118
Figure 49 : Evolution de l'utilisation des différentes molécules pour le traitement, en relai, de l'accès palustre chez l'adulte, au CHU de Limoges.....	119
Figure 50: Evolution du nombre de cas notifiés et estimés au niveau national.....	124
Figure 51 : Origines des patients traités au CHU de Limoges.....	126
Figure 52 : Répartition comparée des espèces plasmodiale au CHU de Limoges et sur le plan national.....	129
Figure 53 : Evolution comparée entre les différents types d'accès palustres enregistrés au CHU de Limoges et sur le plan national.....	130
Figure 54 : Evolution nationales des parasitémies moyennes constatées lors d'accès simples et d'accès graves.....	132

Figure 55 : Délais d'apparition des premiers symptômes, au niveau national, à partir du retour sur le sol français.....	134
Figure 56 : Evolution nationale de la durée d'hospitalisation pour le traitement des accès simples et des accès graves en jours (valeurs médianes).....	135
Figure 57 : Evolution nationale de la thérapeutique de l'accès palustre chez l'enfant.....	136
Figure 58 : Evolution nationale de la thérapeutique de l'accès palustre chez l'adulte.....	138
Figure 59 : Evolution nationale des mesures de protection personnelle contre les anophèles.....	140
Figure 60 : Evolution des mesures de protection personnelle contre les anophèles parmi les personnes traitées au CHU de limoges.....	141
Figure 61 : Evolution nationale des allégations de prise d'une chimioprophylaxie.....	142
Figure 62 : Evolution des allégations de prise de chimioprophylaxie parmi les personnes traitées au CHU de Limoges.....	143
Figure 63 : Evolution nationale des molécules utilisées en chimioprophylaxie.....	144
Carte 7 : Carte des notifications de cas de paludisme d'importation, par région, en 2006....	146
Figure 64 : Evolution des ventes, entre 2005 et 2007, de médicaments antipaludiques chez deux des trois Répartiteurs pharmaceutiques de la région.....	148
Figure 65 : Evolution du coût (en euros) d'une chimioprophylaxie anti paludique en fonction de la durée du séjour.....	151

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères d'un accès grave d'importation chez l'adulte en France métropolitaine.....	9
Tableau 2 : Pronostic et fréquence des symptômes des accès graves de l'adulte selon la définition de l'OMS en 2000.....	11
Tableau 3 : Les principaux antipaludiques utilisables pour le traitement de l'accès simple à P. falciparum chez l'adulte.....	21
Tableau 4 : Schéma thérapeutique de l'accès palustre à P.falciparum chez l'adulte.....	22
Tableau 5 : Les principaux antipaludiques utilisable pour le traitement de l'accès simple à P. falciparum chez l'enfant.....	26
Tableau 6 : schéma thérapeutique de l'accès palustre chez l'enfant.....	27
Tableau 7 : Recommandation AFSSAPS, pour l'utilisation des répulsifs cutané.....	35
Tableau 8 : Evolution entre 1995 et 2007 de la classification de pays où une chimioprophylaxie est nécessaire.....	38
Tableau 9 : Schéma chimioprophylactique utilisé chez l'adulte (hors femme enceinte) pour la prévention du paludisme d'importation.....	43
Tableau 10 : la chimioprophylaxie des enfants en fonction de la zone d'endémie visitée.....	46
Tableau 11 : Répartition géographique des nationalités africaines.....	70
Tableau 12 : Répartition des femmes en fonction de la grossesse.....	72
Tableau 13 : Répartition de l'âge des enfants traités au CHU de Limoges.....	72
Tableau 14 : Les continents de contamination.....	73
Tableau 15 : Répartition géographique des pays africains de contamination.....	74
Tableau 16 : répartition des motifs de séjours des patients traités au CHU de Limoges de 1995 à 2007.....	75
Tableau 17 : Répartition des durées de séjour.....	76
Tableau 18 : Répartition des périodes de séjour.....	78

Tableau 19 : Répartition des espèces plasmodiales.....	79
Tableau 20 : Les antécédents de paludisme.....	80
Tableau 21 : Distribution géographique des espèces.....	82
Tableau 22 : Distribution africaine des espèces plasmodiales.....	82
Tableau 23 : Les délais d'apparition des Symptômes par rapport à la date du retour.....	85
Tableau 24 : Répartition des densités parasitaires rencontrées chez les patients traités au CHU de Limoges.....	86
Tableau 25 : Répartition du lieu de première consultation.....	88
Tableau 26 : Répartition des délais entre la première libérale ou hospitalière et l'hospitalisation au CHU de Limoges.....	88
Tableau 27 : Répartition des différents types d'accès palustre.....	90
Tableau 28 : Répartition de l'évolution de l'accès palustre chez l'enfant et l'adulte.....	91
Tableau 29 : Caractéristiques des accès graves enregistrés au CHU de Limoges de 1995 à 2007.....	94
Tableau 30 : L'usage de la moustiquaire.....	97
Tableau 31 : Fréquence d'utilisation de la moustiquaire.....	97
Tableau 32 : Utilisation de répulsif.....	98
Tableau 33 : Fréquence d'utilisation des répulsifs.....	98
Tableau 34 : Protection anti vectorielle des enfants.....	100
Tableau 35 : Répartition des molécules utilisées en chimioprophylaxie.....	101
Tableau 36 : La chimioprophylaxie des enfants.....	106
Tableau 37 : Etude globale de la prophylaxie des enfants.....	107
Tableau 38 : Répartition des durées d'hospitalisations au CHU de Limoges de 1997 à 2007.....	108

Tableau 39 : Répartition détaillée des durées d'hospitalisation au CHU de Limoges en fonction du type d'accès.....	109
Tableau 40 : Les durées d'hospitalisation chez les enfants et les adultes.....	111
Tableau 41 : Les molécules utilisées en première intention dans le traitement des accès palustres.....	113
Tableau 42 : Répartition des molécules utilisées pour le traitement en première intention, de l'accès palustre chez l'enfant et chez l'adulte.....	114
Tableau 43 : Les molécules utilisées en deuxième intention pour le traitement des accès palustres.....	117
Tableau 44 : Répartition des molécules utilisées pour le traitement en deuxième intention, de l'accès palustre chez l'enfant et chez l'adulte.....	117
Tableau 45 : Les molécules utilisées pour le traitement des accès graves au CHU de Limoges.....	120
Tableau 46 : Prix de vente unitaires moyennement constatés des spécialités antipaludiques.....	150
Tableau 47 : Coût d'une chimioprophylaxie antipaludique (en euros) en fonction de la durée du séjour en zone impaludée en tenant compte des recommandations de suivie.....	151

**TABLE DES
MATIÈRES**

SOMMAIRE.....	1
INTRODUCTION.....	2
CHAPITRE 1 : LE PALUDIME D'IMPORTATION.....	5
I L'accès palustre.....	6
1-1 L'accès simple.....	6
1-2 L'accès grave.....	8
1-3 Le Paludisme viscéral évolutif.....	11
II Les traitements des accès simples à <i>Plasmodium falciparum</i>...	12
2-1 Le traitement par monothérapie.....	12
2-1.1 Atovaquone+proguanil.....	12
2-1.2 Méfloquine.....	13
2-1.3 Quinine.....	14
2-1.4 Halofantrine.....	15
2-1.5 Autres molécules.....	15
2-2 Les bithérapie : nouvelles stratégies thérapeutiques.....	16
2-2.1 Artéméther-luméfantrine.....	17
2-2.2 Les autres TCA.....	18
2-2.3 Les associations d'antibiotiques à activité antipaludique avec la quinine.....	18
2-3 Les schémas thérapeutiques chez l'adulte.....	19
2-3.1 Le schéma général.....	19
2-3.2 Cas particulier de la femme enceinte.....	20

2-4 les schémas thérapeutiques chez l'enfant.....	23
2-4.1 La méfloquine.....	23
2-4.2 L'atovaquone-proguanil.....	23
2-4.3 L'association artéméther-luméfantrine.....	24
2-4.4 L'halofantrine.....	24
2-4.5 La quinine.....	25
2-4.6 Recommandations thérapeutiques.....	25
III Les traitements de l'accès grave.....	28
3-1 L'accès grave chez l'adulte.....	28
3-3.1 Le traitement par la quinine.....	28
3-3.2 Le traitement par les dérivés de l'artémisinine.....	29
3-3.3 Les traitement par antibiotiques.....	29
3-2 L'accès grave chez l'enfant.....	29
3-2.1 La quinine.....	30
3-2.2 Les dérivés de l'artémisinine.....	30
3-2.3 Les antibiotiques.....	30
IV La prophylaxie anti-vectorielle individuelle.....	31
4-1 La moustiquaire.....	31
4-2 La protection vestimentaire.....	32
4-3 Les répulsifs cutanés.....	32
4-4 Les autres modes de protection.....	34

V La chimioprophylaxie.....	36
5-1 Le choix du schéma chimioprophylaxie.....	36
5-1.1 Généralités sur la prescription d'une chimioprophylaxie.....	36
5-1.2 Classification des pays de contamination d'un point de vue chimioprophylactique.....	36
5-2 La chimioprophylaxie des adultes.....	39
5-2.1 La chloroquine.....	39
5-2.2 L'association chloroquine-proguanil.....	39
5-2.3 La méfloquine.....	40
5-2.4 L'association atovaquone-proguanil.....	41
5-2.5 La doxycycline.....	42
5-3 Cas particuliers de la protection de la femme enceinte.....	43
5-4 La chimioprophylaxie des enfants.....	44
5-4.1 La chloroquine.....	44
5-4.2 Le proguanil.....	44
5-4.3 La méfloquine.....	44
5-4.4 L'association atovaquone-proguanil.....	45
5-4.5 La doxycycline.....	45
5-4.6 Les schémas chimioprophylactiques chez l'enfant.....	46
5-5 Autres cas particuliers.....	47
5-5.1 Les séjours prolongés et expatriés.....	47
5-5.2 Les militaires.....	47

5-6 Le traitement de réserve.....	48
5-6.1 Définition.....	48
5-6.2 Les molécules utilisables.....	49
CHAPITRE 2 : ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE	50
I Méthodes d'études épidémiologiques.....	50
1-1 Les fiches de déclaration du CNR Palu.....	50
1-2 Enquête auprès des Laboratoires d'analyses biologiques et médicales libéraux et hospitaliers.....	58
1-3 Enquête auprès des Répartiteurs pharmaceutiques sur les médicaments antipaludiques.....	63
II Résultats des études épidémiologiques.....	66
2-1 Evolution du nombre de cas répertoriés.....	66
2-1.1 Analyse globale des cas répertoriés sur la région.....	66
2-1.2 Cas répertoriés et traités au CHU de Limoges.....	68
2-2 Caractéristiques des cas	69
2-2.1 Nationalités.....	69
2-2.2 Ethnicités.....	71
2-2.3 Sexes.....	71
2-2.4 Femmes enceintes et enfants.....	72
a) Les femmes enceintes.....	72
b) Les enfants.....	72
2-3 Caractéristiques du séjour en zones d'endémies.....	73
2-3.1 Pays de contamination.....	73
2-3.2 Les motifs de séjour en zones d'endémies.....	75
2-3.3 Les durées de séjours.....	76

2-3.4	Les périodes de séjours.....	78
2-4	Les espèces plasmodiales rencontrées.....	79
2-4.1	Descriptifs des espèces plasmodiales.....	79
2-4.2	Distributions géographiques des espèces plasmodiales.....	82
2-5	Délai de survenu de l'accès palustre.....	85
2-5.1	Délai d'apparition des symptômes.....	85
2-5.2	Densités parasitaires.....	86
2-6	Lieu de première consultation et états cliniques des patients.....	88
2-6.1	Lieu de première consultation.....	88
2-6.2	Etats cliniques des patients.....	90
a)	Généralités sur l'état clinique.....	90
b)	Les accès palustres graves.....	93
c)	Les décès.....	95
2-7	Attitudes prophylactiques.....	96
2-7.1	Utilisation de protections mécaniques ou chimiques.....	97
a)	Utilisation de la moustiquaire.....	97
b)	Utilisation de répulsifs.....	98
c)	Cas particulier de la protection des enfants contre les moustiques.....	100
2-7.2	Utilisation d'une protection médicamenteuse.....	101
a)	Généralités sur la chimioprophylaxie.....	101
b)	Observance de la chimioprophylaxie.....	102
c)	Adéquation de la chimioprophylaxie à la zone de contamination présumée.....	103
d)	Echecs supposés de la chimioprophylaxie.....	105
e)	Etude de la chimioprophylaxie des enfants.....	106
2-8	Prise en charge et traitement des accès palustres au CHU de Limoges.....	108
2-8.1	Prise en charge.....	108
2-8.2	Coût d'une hospitalisation.....	111
2-8.3	Traitements.....	113
a)	Traitement en première intention.....	113
b)	Traitement en deuxième intention.....	117

Conclusion de l'étude.....	121
CHAPITRE 3 : DISCUSSION.....	123
I Analyse comparative des cas de paludisme répertoriés au CHU de Limoges et des données nationales.....	124
1-1 Nombre de cas.....	124
1-2 Caractéristique des cas.....	125
1-2.1 Le sexe.....	125
1-2.2 Les pays d'origine et ethnicité	126
1-3 Caractéristique du séjour.....	127
1-3.1 Les pays de contamination.....	127
1-3.2 Les motifs de séjour.....	127
1-3.3 Les durées de séjours.....	128
1-4 Les espèces plasmodiales.....	129
1-5 Les types d'accès et parasitémie.....	130
1-5.1 Les différents types d'accès palustre.....	130
1-5.2 La parasitémie.....	132
1-6 Les délais d'apparition des premiers symptômes.....	133
1-7 Les durées d'hospitalisation.....	134
1-8 Les traitements.....	136
1-8.1 Le traitement de l'accès palustre chez l'enfant.....	136
1-8.2 Le traitement de l'accès palustre chez l'adulte.....	138
1-9 Utilisation de protections mécaniques ou chimiques.....	140
1-10 La chimioprophylaxie.....	142
1-10.1 Les allégations de prise d'une chimioprophylaxie.....	142
1-10.2 Les molécules utilisées en Chimioprophylaxie.....	144

II Limites de l'étude des cas notifiés au CHU de Limoges de 1995 à 2007.....	146
2-1 Le nombre de cas limités.....	146
2-2 les limites de la collecte des renseignements.....	147
2-3 L'impossibilité d'établir une incidence du paludisme sur l'ensemble des voyageurs au départ de la région.....	147
III Coût d'une chimioprophylaxie.....	148
3-1 Les médicaments utilisés en chimioprophylaxie en Limousin entre 2005 et 2007.....	148
3-2 Le coût d'une chimioprophylaxie.....	150
CONCLUSION.....	153
BIBLIOGRAPHIE.....	156
TABLES DES FIGURES.....	160
TABLES DES TABLEAUX.....	166
TABLES DES MATIÈRES.....	170

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 3365

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

LE PALUDISME D'IMPORTATION EN LIMOUSIN

1995-2007

Par Pierre MALLET

Le paludisme est la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde. On estime à plus de deux milliards le nombre d'homme soumis au risque palustre vivant dans les régions intertropicales. Le nombre de décès s'élève, annuellement, à plus d'un million. La maladie est considérée comme éradiquée en France métropolitaine et la quasi-totalité des paludismes diagnostiqués ont été contractés lors d'un déplacement en zone d'endémie palustre et constitue le paludisme d'importation.

La région Limousin, par l'intermédiaire du Service de Parasitologie du CHU de Limoges, a déclaré au Centre National de Référence du Paludisme, 215 cas de paludisme d'importation soit une moyenne de 16,6 cas par an, entre 1995 et 2007.

Les caractéristiques des accès palustres, les traitements mis en place ainsi que la prophylaxie adaptée à la prévention du paludisme d'importation feront l'objet d'un premier chapitre.

Une étude épidémiologique des cas diagnostiqués en Limousin et plus particulièrement ceux traités au CHU de Limoges, constituera la deuxième partie de cette thèse.

Enfin une discussion sera axée sur la comparaison avec les données statistiques nationales et sur les aspects économiques de la prévention et du traitement de cette parasitose en France.

IMPORTED MALARIA IN LIMOUSIN SINCE 1995 TO 2007.

Thèse pour le diplôme de Docteur en Pharmacie

Mots clés :

Paludisme d'importation – épidémiologie – Traitements – chimioprophylaxie –
Aspects économiques.