

# **Université de Poitiers**

## **Faculté de Médecine et Pharmacie**

ANNEE 2017

### **THESE**

POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
(Décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement  
le 25 septembre 2017 à Poitiers  
par Monsieur Romain LEROY

**De l'évaluation des pratiques de la prise en charge du paludisme  
chez l'adulte au CHU de Poitiers  
au projet « Paluclic »**

#### **Composition du Jury**

**Présidente** : Madame le Professeur France ROBLOT

**Membres** : Monsieur le Docteur Jean-Yves LARDEUR  
Madame le Docteur Sophie NGUYEN  
Madame le Docteur Estelle PERRAUD-CATEAU

**Directrice de thèse** : Madame le Docteur Magali GARCIA



# **Université de Poitiers**

## **Faculté de Médecine et Pharmacie**

ANNEE 2017

### **THESE**

POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
(Décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement  
le 25 septembre 2017 à Poitiers  
par Monsieur Romain LEROY

**De l'évaluation des pratiques de la prise en charge du paludisme  
chez l'adulte au CHU de Poitiers  
au projet « Paluclic »**

#### **Composition du Jury**

**Présidente** : Madame le Professeur France ROBLOT

**Membres** : Monsieur le Docteur Jean-Yves LARDEUR  
Madame le Docteur Sophie NGUYEN  
Madame le Docteur Estelle PERRAUD-CATEAU

**Directrice de thèse** : Madame le Docteur Magali GARCIA

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et de Pharmacie

### Liste des enseignants de Médecine

#### **Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers**

□ AGIUS Gérard, bactériologie-virologie  
(surnombre jusqu'en 08/2018)

- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOJJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (surnombre jusqu'en 08/2019)
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale

- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en détachement)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (surnombre jusqu'en 08/2018)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (surnombre jusqu'en 08/2018)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique

- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIENT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (surnombre jusqu'en 08/2017)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

**Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

**Professeur des universités de médecine générale**

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

**Maître de conférences des universités de médecine générale**

- BOUSSAGEON Rémy

**Professeur associé des disciplines médicales**

- ROULLET Bernard, radiothérapie

**Professeurs associés de médecine générale**

- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

**Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

**Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- DHAR Pujasree, maître de langue étrangère
- ELLIOTT Margaret, contractuelle enseignante

**Professeurs émérites**

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

**Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire

- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

# Remerciements

A **Madame le professeur ROBLOT**, vous qui me faites l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre gentillesse et pour m'avoir accompagné, conseillé et soutenu tout au long de ces années universitaires. A vos côtés j'ai beaucoup appris aussi bien sur le plan médical qu'humain, et pour tout ça, je vous en remercie.

A **Monsieur le Docteur LARDEUR**, vous qui me faites l'honneur de composer ce jury. Merci pour votre bienveillance lors de mon passage dans votre service.

A **Madame le Docteur PERRAUD-CATEAU**, vous qui me faites l'honneur de composer ce jury. Merci de m'avoir facilité l'accès aux données pertinentes de ma thèse.

A **Madame le Docteur NGUYEN**, de me faire l'honneur de composer ce jury. Merci de m'avoir accueilli dans ma nouvelle région et de m'avoir tant appris !

Au **Docteur Magali GARCIA**. Merci d'avoir accepté cette folle aventure, mais aussi de m'accompagner depuis tant d'années. Merci d'avoir toujours été présente pour le bon déroulement de ce travail de thèse. Merci pour tous tes conseils, commentaires et corrections. Merci pour le temps passé (et il fut très long) à la supervision de ces projets. Merci pour ton implication sans faille et à ta rigueur, qui font de toi l'un de mes modèles. Ces quelques lignes sont beaucoup trop courtes pour te témoigner toute ma gratitude.

Je souhaite remercier très chaleureusement Monsieur **Benjamin CHERVY** d'avoir sélectionné mon projet et d'avoir accompagné ses élèves ingénieurs tout au long de la réalisation du projet. Un très grand merci à Monsieur **Darius MEDIE** et à l'ensemble de son équipe de travail composé de Madame **Priscille SADOUDIA**, Monsieur **Cédric RANO**, Monsieur **Frank PEYO**, Monsieur **Henrey TEFAATAU** et Monsieur **Achilles NYAAT**. Merci à vous tous d'avoir travaillé d'arrache-pied pour le bon accomplissement de notre Paluclic, pour votre bonne humeur et votre réactivité. Je vous souhaite à tous « bon vent » et de la réussite pour vos futurs projets.

Au **Docteur Thomas FAUCHIER** et à **Lucie ALEM-DESFORGES**, mes « bons génies des statistiques », pour m'avoir accompagné, tant conseillés et corrigés. Merci d'avoir été présents, là où beaucoup n'ont pas su être au rendez-vous.

A **Jean-Paul** et **Babeth** : je sais que je vous dois tout et je ne serai jamais assez reconnaissant pour tout ce que vous m'avez apporté. Merci d'avoir fait de moi ce que je suis. Bravo à **Eloïse** pour tout ce que tu accomplis.

A **Camille**, toi, ma Canaille qui ne m'a jamais laissé tomber, qui a toujours été présente depuis ces dix dernières années, à ce lien indéfectible qui nous uni ! A **Anthony**, mon Toto, Ami de toujours, pour ta bonne humeur si communicative, et pour tous nos bons moments passés ensemble. A **Johan**, d'être présent, de m'apporter ce petit grain de folie... une histoire de yin et de yang.

A toutes celles et ceux qui ont comptés pour moi et qui ont été mes modèles tout au long de mes études. Parmi eux : le Docteur **LE MOAL**, avec qui j'ai bien rigolé lors de nos sessions « santé sexuelle » et qui m'a appris qu'on reconnaissait un bon médecin à son carnet d'adresse, saches que tu es dans le mien ! Aux **Docteurs BONNIN**, de m'avoir accueilli dans ma nouvelle région, de m'avoir fait confiance et de m'avoir appris à travailler avec rigueur mais bonne humeur. Au **Docteur GOUDET**, pour ta rigueur, tes connaissances et ta gentillesse, une véritable source d'inspiration. Au Docteur **GROSSET**, pour ta gentillesse jamais feinte et ta joie de vivre.

A **Agnès** et **Lucien**, pour votre précieuse relecture et tout ce que vous m'avez appris toutes ces années.

Au **Docteur B.** de m'avoir appris qu'on n'est jamais mieux servi que par soi-même et que les promesses n'engagent que ceux qui les croient...

# 1. Table des matières

|                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| Liste des abréviations.....                                 | I  |
| I. Introduction .....                                       | 1  |
| 1. Historique .....                                         | 1  |
| 2. Epidémiologie.....                                       | 4  |
| A. Dans le monde .....                                      | 4  |
| a. Région « Afrique ».....                                  | 5  |
| b. Région « Amérique ».....                                 | 7  |
| c. Région « Moyen Orient » .....                            | 8  |
| d. Région « Sud-Est Asiatique » .....                       | 8  |
| e. Région « Pacifique Ouest » .....                         | 8  |
| B. En France .....                                          | 8  |
| a. Métropole .....                                          | 9  |
| b. DOM-TOM.....                                             | 10 |
| 3. Agents infectieux, vecteur et cycle de transmission..... | 11 |
| A. Parasite .....                                           | 11 |
| B. Vecteur .....                                            | 15 |
| C. Réservoir.....                                           | 16 |
| D. Cycle parasitaire .....                                  | 17 |
| a. La phase asexuée (schizogonique) chez l'hôte .....       | 18 |
| b. Une phase sexuée chez le moustique.....                  | 19 |
| 4. Facteurs de protections .....                            | 20 |

|    |                                                                        |    |
|----|------------------------------------------------------------------------|----|
| A. | Physiologie de la réponse immunitaire .....                            | 20 |
| a. | L'immunité innée .....                                                 | 20 |
| b. | L'immunité acquise .....                                               | 21 |
| B. | Réponse immunitaire au cours du paludisme à <i>P. falciparum</i> ..... | 22 |
| a. | Réponse du système immunitaire inné .....                              | 22 |
| b. | Réponse du système immunitaire adaptatif .....                         | 24 |
| C. | Résistance naturelle .....                                             | 27 |
| a. | Le groupe Duffy.....                                                   | 28 |
| b. | Les résistances Duffy-indépendantes .....                              | 29 |
| 5. | Physiopathologie du paludisme à <i>P. falciparum</i> .....             | 34 |
| A. | Les modifications membranaires .....                                   | 34 |
| B. | Le <i>rosetting</i> .....                                              | 34 |
| C. | Les troubles vasomoteurs.....                                          | 36 |
| D. | L'activation endothéliale .....                                        | 37 |
| E. | L'acidose .....                                                        | 38 |
| F. | Le rôle de la rate .....                                               | 38 |
| 6. | Clinique.....                                                          | 40 |
| A. | Les formes simples .....                                               | 40 |
| B. | Les formes graves .....                                                | 41 |
| a. | L'anémie sévère .....                                                  | 43 |
| b. | L'hypoglycémie sévère.....                                             | 43 |
| c. | La détresse respiratoire .....                                         | 44 |
| d. | L'insuffisance rénale aiguë.....                                       | 44 |

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| e. L'ictère.....                                                                    | 45 |
| f. Les formes cérébrales .....                                                      | 45 |
| g. L'acidose.....                                                                   | 46 |
| 7. Diagnostic.....                                                                  | 47 |
| A. Le diagnostic direct.....                                                        | 47 |
| a. Le frottis sanguin.....                                                          | 47 |
| b. La goutte épaisse .....                                                          | 48 |
| c. Les tests de diagnostic rapide.....                                              | 48 |
| d. Les techniques de biologie moléculaire.....                                      | 49 |
| B. Le diagnostic indirect.....                                                      | 50 |
| C. En pratique .....                                                                | 50 |
| 8. Prise en charge .....                                                            | 52 |
| A. Prise en charge thérapeutique .....                                              | 52 |
| a. Les molécules à disposition .....                                                | 54 |
| b. Résistance aux antipaludéens.....                                                | 57 |
| B. Prise en charge préventive .....                                                 | 60 |
| a. Lutte anti-vectorielle.....                                                      | 61 |
| b. Chimio prophylaxies.....                                                         | 61 |
| 9. Du raisonnement clinique à l'apport des logiciels d'aide à la prescription ..... | 64 |
| A. Le raisonnement clinique .....                                                   | 64 |
| a. Les processus analytiques hypothético-déductif.....                              | 64 |
| b. Les processus non analytiques.....                                               | 65 |
| B. L'organisation des connaissances.....                                            | 65 |

|                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
| C. Les biais de l'utilisation des connaissances .....                       | 66  |
| D. Les Systèmes d'Aide à la Décision Médicale .....                         | 66  |
| 10. Objectifs de l'étude .....                                              | 69  |
| II. Matériel et Méthodes .....                                              | 70  |
| 1. Partie 1 : Etude de cas aux urgences du CHU de Poitiers .....            | 70  |
| 2. Partie 2 : Evaluation des connaissances des professionnels de santé..... | 73  |
| 3. Partie 3 : Projet « Paluclic ».....                                      | 76  |
| 4. Méthode d'analyse.....                                                   | 78  |
| III. Résultats.....                                                         | 79  |
| 1. Partie 1 : Etude de cas aux urgences du CHU de Poitiers .....            | 79  |
| A. Diagramme des flux.....                                                  | 79  |
| B. Description de la population .....                                       | 80  |
| 2. Partie 2 : Evaluation des connaissances des professionnels de santé..... | 84  |
| 3. Partie 3 : Projet « Paluclic ».....                                      | 90  |
| IV. Discussion.....                                                         | 94  |
| 1. Partie 1 : Etude de cas aux urgences du CHU de Poitiers .....            | 94  |
| 2. Partie 2 : Evaluation des connaissances des professionnels de santé..... | 98  |
| 3. Partie 3 : Projet « Paluclic ».....                                      | 101 |
| V. Conclusions .....                                                        | 103 |
| VI. Glossaire.....                                                          | 104 |
| VII. Annexes.....                                                           | 105 |
| VIII. Bibliographie .....                                                   | 121 |

## Liste des abréviations

|                                                                 |                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| ACT : Combinaison à base d'artémisinine                         | NADPH : Nicotinamide-Adenine-dinucleotide phosphate                          |
| ATU : Autorisation temporaire d'utilisation                     | NLRs : <i>Nucleotide-binding Oligomerization Domain Like Receptors</i>       |
| BAFF : <i>B-cell Activating Factor</i>                          | NO : Monoxyde d'azote                                                        |
| Cellules NK : cellules <i>Natural Killer</i>                    | NSP : Ne sait pas                                                            |
| CHU : Centre Hospitalo-Universitaire                            | oiRBC : <i>once-infected Red Blood Cell</i>                                  |
| CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée                  | OMS : Organisation Mondiale de la Santé                                      |
| CNR : Centre National de Référence                              | PAMPs : <i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>                        |
| CPA : Cellules Présentatrices d'Antigènes                       | PCR : <i>Polymérase Chain Reaction</i>                                       |
| CRP : <i>C Reactive Protein</i>                                 | PfEMP1 : <i>Plasmodium falciparum Erythrocyte Membrane Protein</i> de type 1 |
| DOM – TOM : Départements d'Outre-Mer – Territoires d'Outre-mer  | PfPR : Taux parasitaire de <i>P. falciparum</i>                              |
| DROM-COM : Départements et Régions et Collectivités d'Outre-mer | PRRs : <i>Pattern-Recognition Receptors</i>                                  |
| EBM : <i>Evidence Based Medicine</i>                            | PvDBP : <i>P. vivax Duffy binding proteins</i>                               |
| ECG : Electrocardiogramme                                       | RCP : Résumé des caractéristiques du produit                                 |
| EIR : Taux annuel d'inoculation entomologique                   | RLRs : <i>Retinoic Inducible Gene-I- like receptors</i>                      |
| G6PD : Déficience en Glucose-6-Phosphate-Deshydrogénase         | SADAM : Système d'Aide à la Décision Médicale                                |
| h : heure                                                       | SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation                      |
| Hb : Hémoglobine                                                | SFMU : Société Française de Médecine d'Urgence                               |
| HCSP : Haut Conseil pour la Santé Publique                      | SPILF : Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française              |
| IFN : Interféron                                                | TDR : Test de Détection Rapide                                               |
| IL : Interleukine                                               | TLR : <i>Toll-Like Receptors</i>                                             |
| IRA : Insuffisance Rénale Aiguë                                 | TNF : Tumor Necrosis Factor                                                  |
| IV : Intra-Veineuse                                             | vVWF : facteur von Willebrand                                                |
| LAP : Logiciels d'Aide à la Prescription                        | VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine                                    |
| LB : Lymphocyte de type B                                       |                                                                              |
| LT : Lymphocyte de type T                                       |                                                                              |
| LTh : Lymphocyte de type T <i>helper</i>                        |                                                                              |
| LTreg : Lymphocyte de type T régulateur                         |                                                                              |

# I. Introduction

## 1. Historique

Le terme de « paludisme », vient de l'association du latin *palus*, le « marais » et de l'italien *mal'aria*, le « mauvais air ». En effet, jusqu'à la découverte de la cause parasitaire de la maladie en 1880 par le Dr Alphonse Laveran (prix Nobel de médecine en 1907), on pensait que cette maladie était transmise par un air vicié (1). Il faudra attendre les travaux du Dr Ronald Ross pour prouver la transmission par les moustiques.

Connue sous plusieurs appellations (dont « fièvre intermittente », « fièvre des marais »), en France on retrouve la notion d'infection palustre dès l'époque gauloise dans des foyers isolés (Flandres, Vendée, Bordelais et Corse). De véritables épidémies surviennent au Moyen-Âge en France suite à la déforestation et la construction de digues visant à assécher les lagunes ou à atténuer les crues, favorisant l'émergence de marais ou la création de petits étangs à l'intérieur des terres par les paysans à des fins de subsistance (Sologne, Lorraine...) lors de la guerre de Cent Ans (2).

En Charente-Maritime, c'est au XVI<sup>ème</sup> siècle que l'envasement des chenaux fait émerger les « fièvres des marais » (3), qui seront appelées plus tard : « fièvres de Bordeaux » ou « fièvres de Rochefort » (provoquant une hécatombe parmi les forçats dans les années 1740). Cet envasement est la conséquence du sabordage des vieux bateaux de guerre chargés de terre et de graviers par les protestants rochelais dans la passe de la ville royale de Brouage afin de bloquer le port et de l'isoler (2).

Le marais poitevin était encore impaludé jusque dans les années 1930 (4).

L'éradication du paludisme en France métropolitaine est liée à plusieurs facteurs (4) :

1. La reforestation (les Landes, la Sologne) et le développement de la végétation sur les sols acides et humides permettant l'assainissement de ces zones.
2. La création des prairies artificielles comprenant des cultures fourragères (pomme de terre, maïs, navet...) qui se sèment au printemps, se récoltent à l'automne, occupent et assainissent donc le sol en absorbant l'eau tout l'été.
3. La modification des techniques et des outils d'agriculture permettant un meilleur assainissement des terres tels que le labourage plus profond ou l'utilisation de carbonate de calcium pour amender les sols.
4. L'assèchement des étangs à proximité des habitations.
5. Le drainage des eaux excédentaires par les drains enterrés.
6. L'utilisation à plus grande échelle de quinine.

C'est au XIX<sup>ème</sup> siècle, grâce à la stratégie de la prise en charge de la syphilis que le paludisme connaît un regain d'intérêt.

En effet, la syphilis est une infection due à une bactérie spirochète : *Treponema pallidum*. Non traitée évolue en 3 phases : primaire (chancre d'inoculation), secondaire et tertiaire (neurosyphilis, pouvant causer entre autres des troubles psychiatriques dans 10 à 30 % des cas (5)).

Depuis le XVI<sup>ème</sup> siècle, la syphilis qui sévissait dans toute l'Europe, était traitée par des préparations à base de mercure (6). A la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle Julius Wagner-Jauregg, qui s'occupait de patients syphilitiques présentant des troubles psychiatriques et neurologiques (délires, paralysies, démences, ataxies...) attribuées à une neurosyphilis tardive, constate la guérison de la syphilis après des « crises de fièvres récurrentes ». De plus, les observateurs de

l'époque décrivaient peu de cas de neurosyphilis dans les régions d'endémie du paludisme en Afrique (5,6).

C'est suite à ces constats qu'en 1917, le docteur Wagner-Juregg décida d'inoculer à certains patients neuro-syphilitiques le sang d'un soldat suspecté de présenter la malaria. Rapidement, devant des résultats encourageants, il sélectionna des patients présentant une « fièvre tertiaire bénigne » pour traiter les patients syphilitiques. Devant le succès de ces résultats sa méthode s'exporta dans le monde entier, et lui valut le Prix Nobel de Médecine en 1927 (5,6).

La malariathérapie, utilisée à grande échelle permit de mieux appréhender les groupes sanguins et leur polymorphisme (cf. Chapitre *Résistance naturelle*) (5) ainsi que les parasites responsables du paludisme.

La malariathérapie connaîtra un déclin avec l'arrivée de la pénicilline.

## 2. Epidémiologie

### A. Dans le monde

Avec plus de 3,2 milliards de personnes estimées exposées, soit près de la moitié de la population mondiale, le paludisme constitue la première maladie tropicale dans le monde. En 2015, l'OMS a estimé à 214 millions (7) le nombre d'épisodes palustres compliqués de 438 000 décès (7). L'incidence en 2015 est évaluée à 91 pour 1000 habitants à risque (7).

L'OMS stratifie la situation palustre de chaque pays en plusieurs niveaux (8,9) :

- Phase « contrôle » : taux de test diagnostic rapide positifs > 5 %.
- Phase « pré-élimination » : taux de test diagnostic rapide positifs < 5 %.
- Phase « élimination » : < 1/1000 cas dans la population à risque/an.
- Phase « prévention de réintroduction » : aucun cas d'infection autochtone.
- Phase « certification d'élimination » : aucun cas d'infection autochtone pendant 3 ans.

L'OMS a défini de grandes zones géographiques pour mieux appréhender et détailler le risque palustre (8) : Amérique, Afrique, Europe, Moyen-Orient, Sud-Est Asiatique et Pacifique-Ouest (Tableau 1).

| Zone OMS               | Pré-élimination                                                     | Élimination                         | Prévention de réintroduction                         | Certification d'élimination  |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Afrique</b>         | Cap Vert<br>Swaziland                                               | Algérie                             | -                                                    | -                            |
| <b>Amérique</b>        | Belize<br>République Dominicaine<br>Equateur<br>Salvador<br>Mexique | Argentine<br>Costa Rica<br>Paraguay | -                                                    | -                            |
| <b>Moyen Orient</b>    | -                                                                   | Iran<br>Arabie Saoudite             | Egypte<br>Irak<br>Oman<br>Syrie                      | Maroc<br>Emirats Arabes Unis |
| <b>Europe</b>          | -                                                                   | Turquie<br>Tadjikistan              | Azerbaïdjan<br>Géorgie<br>Kirghizstan<br>Ousbékistan | Turkménistan<br>Arménie      |
| <b>Asie du Sud-Est</b> | Bhoutan<br>Corée du Nord                                            | -                                   | Sri Lanka                                            | -                            |
| <b>Pacifique Ouest</b> | Malaisie                                                            | Chine<br>Corée du Sud               | -                                                    | -                            |

Tableau 1. Classification des pays en fonction leur phase d'élimination du paludisme, décembre 2015 (8).

### a. Région « Afrique »

En 2015, 87 % des cas de paludisme mondiaux étaient retrouvés en Afrique (soit 188 000/an) (8) avec 90 % de la mortalité liée au paludisme concentrée en Afrique. Cependant, entre 2000 et 2015 la mortalité y a diminuée de 48 % (de 764 000 décès en 2000 contre 395 000 décès en 2015) (8).

Le « taux parasitaire de *Plasmodium falciparum* » (*Plasmodium falciparum* parasite rate = *PfPR*) est la proportion de la population qui est porteuse de parasites asexués sanguins. Ce taux permet de définir de façon standardisée l'intensité de transmission du paludisme à

*P. falciparum*. En 15 ans, ce taux a fortement baissé en Afrique sous l'effet des politiques sanitaires édictées sous l'égide de l'OMS (Figure 1).

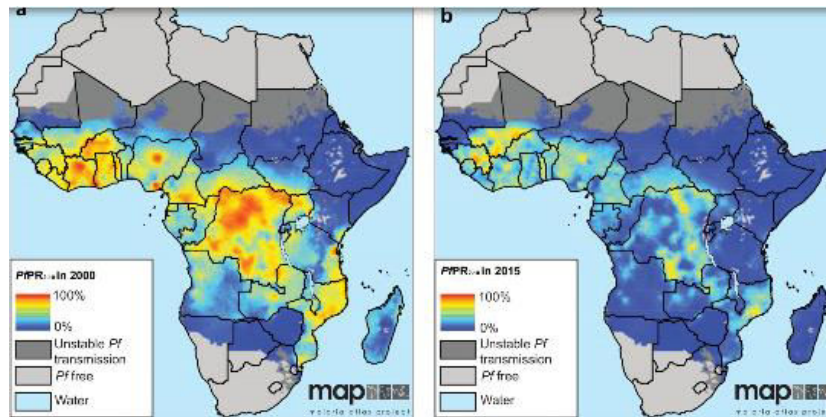


Figure 1. Effet du contrôle du paludisme à *P. falciparum* en Afrique entre 2000 (A à gauche) et 2015 (B à droite) (10).

L'OMS subdivise la région « Afrique » en 4 zones : Afrique de l'Ouest, Afrique centrale, Afrique de l'Est + zones de forte transmission du Sud de l'Afrique et les zones de faible transmission du Sud de l'Afrique.

#### i. Afrique de l'Ouest

Sur une population d'environ 342 millions d'individus, l'OMS estime que 289 millions vivent dans une zone de haut risque palustre (avec une incidence  $> 1/1\ 000$ ) en Afrique de l'Ouest (zone représentant 17 pays : Burkina Faso, Guinée Bissau, Gambie, Ghana, Sénégal, Guinée, Togo, Mali, Sierra Leone, Libéria, Côte d'Ivoire, Nigéria, Bénin, Niger, Mauritanie, Cap Vert, Algérie). La quasi-totalité des cas d'infection sont dues à *P. falciparum*.

## **ii. Afrique Centrale**

Cette zone est composée de 10 pays : République Démocratique du Congo, République Centrafricaine, Burundi, Cameroun, Guinée Equatoriale, Congo, Sao Tomé et Principe, Gabon, Angola et le Tchad.

L'OMS considère que sur une population estimée à 158 millions d'individus, environ 145 millions sont dans des régions à haut risque palustre. Les cas sont presque exclusivement dus à *P. falciparum*.

## **iii. Afrique de l'Est et zone de forte transmission du Sud de l'Afrique**

L'OMS considère qu'en Afrique de l'Est (zone comprend 11 pays : Ouganda, Mozambique, Malawi, Rwanda, Zambie, Tanzanie, Sud-Soudan, Kenya, Ethiopie, Erythrée, Comores, Madagascar) la population est estimée à 313 millions d'individus, dont environ 254 millions sont dans des régions à haut risque palustre. C'est *P. falciparum* qui sévit le plus dans cette région sauf en Erythrée et en Ethiopie où prédomine *P. vivax* (8).

## **b. Région « Amérique »**

Regroupant 112 millions d'individus dans 21 pays dont 20 millions d'habitants dans des zones à hauts risques palustre. *P. vivax* est responsable de 70 % des cas de paludisme (8).

### **c. Région « Moyen Orient »**

Regroupant 276 millions d'individus dans 8 pays dont 108 millions d'habitants dans des zones à hauts risques palustre. *P. falciparum* est responsable de la majorité des cas de paludisme à l'exception de l'Afghanistan, du Pakistan et de l'Iran où prédomine *P. vivax* (8).

### **d. Région « Sud-Est Asiatique »**

Regroupant 1,3 milliard d'individus dans 10 pays (Bangladesh, Bhoutan, Corée, Inde, Indonésie, Myanmar, Népal, Sri Lanka, Timor, Thaïlande) dont 231 millions d'habitants dans des zones à haut risque palustre. La proportion de cas de paludisme à *P. falciparum* varie énormément (de 15 à 79 %) en fonction des pays (8).

### **e. Région « Pacifique Ouest »**

Regroupant 730 millions d'individus dont 30 millions d'habitants dans des zones à haut risque palustre. Les infections à *P. falciparum* et *P. vivax* sont fréquentes, mais récemment une forte augmentation des cas de paludisme à *P. knowlesi* a été constatée essentiellement en Malaisie (8).

## **B. En France**

Pour assurer sa mission de surveillance et d'identification des cas de paludisme, le Centre National de Référence (CNR) du Paludisme est organisé en 2 pôles : le Pôle France Métropolitaine (qui regroupe outre la France métropolitaine, la Corse, Mayotte, La Réunion et la Nouvelle Calédonie) et le Pôle Antilles-Guyane (11).

## a. Métropole

Actuellement, en France métropolitaine, nous sommes confrontés essentiellement à des cas de paludisme d'importation : en 2014, le Centre National de Référence du Paludisme a recensé 4 370 cas de paludisme d'importation sur l'ensemble du territoire métropolitain à *P. falciparum* dans 86 % des cas. Parmi ces cas, 311 cas ont été classés « graves » (7,1 %) dont 11 décès déclarés (11).

En France métropolitaine, en 2014, les principaux pays de contamination étaient la Côte d'Ivoire, le Cameroun, le Mali et République centrafricaine (11). Les principaux motifs de voyage étaient la visite par des sujets d'origine africaine vivant en France de leur famille en Afrique et le déploiement militaire (Figure 2) (11).

### Lieux de contamination

#### Paludisme d'importation en France

(en bleu)

- Côte d'Ivoire – 27,8 %
- Cameroun – 17,5 %
- Mali – 9,1 %
- République Centrafricaine – 7,8 %
- Guinée – 4,3 %
- Burkina Faso – 4,0 %
- Togo – 4,0 %

#### Paludisme d'importation chez les militaires

(en rouge)

- République Centrafricaine – 66,7 %
- Côte d'Ivoire – 7,7 %
- Mali – 6,4 %
- Gabon – 3,9 %
- Tchad – 3,9 %
- Burkina Faso – 4,0 %
- Togo – 4,0 %



Figure 2. Carte des principaux lieux de contamination des paludismes importés en France en 2014, réalisé avec Google Maps d'après (11). (Pays et % de contamination) En Bleu : Pays représentant 75 % des contaminations dans la population totale (civils voyageurs + civils résidents + militaires). En Rouge : Pays représentant 91 % des contaminations dans la population militaire

Jusqu'en 1953, la Corse était considérée comme la dernière zone d'endémie palustre en France métropolitaine. Depuis, il y a eu 3 épidémies en Corse : en 1965, en 1970 et en 1972 (12). Le dernier cas autochtone en Corse remonte à 2006, à Porto en Corse du Sud où un touriste français de 59 ans a été infecté par *P. vivax* (13).

Vingt-quatre cas de paludisme « autochtone » aéroportuaire depuis 1969 (14), dont 2 en 2014 (11) ont été rapportés en France métropolitaine. Depuis 1994, le Contrôle Sanitaire aux Frontières a mis en place des vaporisations d'insecticides dans les avions à base de pyréthrinoloïde, et même si certains *Anopheles gambiae* d'Afrique de l'Ouest ont développé des résistances à cet insecticide, ce produit reste néanmoins jugé comme acceptable en terme d'efficacité (14).

## **b. DOM-TOM**

Le pôle Antilles-Guyane du CNR du paludisme qui regroupe la Guyane et les Antilles Françaises (Guadeloupe, Martinique, St Barthélemy, St Martin) estime le nombre de cas de paludisme à 440 en 2014 (11). Des bulletins épidémiologiques de surveillance du paludisme en Guyane sont publiés de façon trimestrielle : actuellement, la répartition des espèces plasmodiales est de 79 % de *P. vivax*, 19 % de *P. falciparum* et de 2 % de co-infection *P. falciparum* + *P. vivax* (15).

### 3. Agents infectieux, vecteur et cycle de transmission

#### A. Parasite

Le paludisme est une maladie parasitaire due à un protozoaire, de la classe des sporozoaires, appartenant au genre *Plasmodium sp.*

Il existe 5 espèces plasmodiales (dont le réservoir est humain à l'exception du *Plasmodium knowlesi*) pouvant infecter l'Homme, et dont les principales caractéristiques sont résumées dans le Tableau 2 :

- a. ***P. falciparum***, est le plus répandu dans les régions tropicales et intertropicales (10,16), responsable de la majorité des infections et des décès.
- b. ***P. vivax***, a été responsable en 2015 de 13,8 millions d'infections à travers le monde, dont 50 % des cas de paludisme en dehors de l'Afrique, selon les estimations de l'OMS (7).

Alors que ce parasite est retrouvé dans les zones au climat plus tempéré : 80 % des cas de paludisme à *P. vivax* sont en provenance d'Inde, du Pakistan et d'Éthiopie (7), il est quasi-absent d'Afrique centrale et de l'Ouest. Ceci s'explique par une susceptibilité moindre à l'infection par *P. vivax* chez les populations présentant certaines caractéristiques érythrocytaires : en particulier les patients Duffy négatifs (17,18), nombreux en Afrique Centrale et de l'Ouest (19).

Les infections à *P. vivax* peuvent être responsables de formes graves (20–23), selon une prévalence estimée à 2 % pour les anémies sévères, 2 % pour des dysfonctions hépatiques, et < 0,5 % pour les formes pulmonaires, neurologiques et respiratoires, grevées de 0,1 % de mortalité (24).

Les parasitémies plus faibles observées au cours de cette infection découleraient du fait que *P. vivax* infecte préférentiellement les jeunes globules rouges (réticulocytes) dont le taux circulant est faible (5,25). Les rechutes sont possibles, leur délai varie en fonction des facteurs environnementaux (température *etc...*) (26,27) mais surviennent généralement, toutes les 3-4 semaines en zones tropicales et 8-10 mois dans les zones tempérées (28).

- c. ***P. ovale***, morphologiquement et phénotypiquement proche du *P. vivax* (29), tient son nom de l'aspect ovalaire que prennent les érythrocytes infectés par ce parasite. Il est retrouvé essentiellement en Afrique intertropicale (30,31), mais également dans les îles du Pacifique-Ouest et de façon sporadique en Inde (32,33). Il est souvent à l'origine de co-infections avec *P. vivax*. Au cours de l'infection la parasitémie est faible. On considère classiquement que les symptômes sont bénins, néanmoins il a été décrit de très rares cas sévères (34–36). Les rechutes sont possibles jusqu'à 4 ans après l'infection (37).
- d. ***P. malariae***. L'infection à *P. malariae* est retrouvée sous forme de foyers endémiques en Afrique, en Amérique du Sud, en Asie et dans le Pacifique-Ouest (38). Les récurrences sont possibles jusqu'à 4 ans (37).
- e. ***P. knowlesi***. L'infection à *P. knowlesi* est une anthroponose dont le réservoir est constitué par les macaques à longue queue (*Macaca fascicularis*), les macaques à queue-de-cochon (*Macaca nemestrina*) et les macaques rhésus (*Macaca mulatta*) (39–41) (Figure 3) que l'on retrouve essentiellement en Asie du Sud-Est.



Figure 3 - de gauche à droite (42–44) : macaque à longue queue (*Macaca fascicularis*), macaque à queue-de-cochon (*Macaca nemestrina*) et macaque rhésus (*Macaca mulatta*)

Ce parasite a d’abord été découvert en 1932 chez un *M. fascicularis* importé de Singapour. Les expérimentations animales réalisées au décours, ont permis de révéler de faibles parasitémies chez l’hôte naturel, *M. fascicularis*, mais des infections fulminantes chez *M. mulatta*. Le premier cas humain est confirmé en 1965 chez un expert de l’armée américaine infecté au cours d’une mission dans la jungle de Malaisie (39,45).

La présence du parasite initialement décrite dans la région de Bornéo, s’étend désormais à une grande partie de l’Asie du Sud-Est (principalement en Malaisie, mais également au Brunei, au Cambodge, en Indonésie, au Myanmar, aux Philippines, à Singapour, en Thaïlande et au Vietnam) (46).

*P. knowlesi* et *P. malariae* partagent des caractéristiques morphologiques ne permettant pas de les distinguer aisément en microscopie optique. Du fait de la différence de gravité clinique de l’infection causée par chacune de ces deux espèces, la difficulté d’identification peut conduire à une perte de chance en terme de prise en charge du patient (47,48). L’utilisation de techniques de biologie moléculaire permet de faire plus facilement le diagnostic d’espèce (49). Néanmoins, sur le plan phylogénétique, *P. knowlesi* est également proche de *P. vivax* (50).

Si l'on s'intéresse aux différences entre les 5 espèces plasmodiales sur le plan clinique, une parasitémie plus importante est observée lors des infections à *P. knowlesi* qu'à *P. malariae*, ainsi que des fièvres quotidiennes et la présence éventuelle de signes de gravité avec une corrélation entre la parasitémie et la sévérité (39).

L'infection à *P. knowlesi* est souvent considérée comme rare (car très probablement sous-diagnostiquée (48)) : en 2013, en Malaisie orientale 996 cas ont été décrits (51). De plus cette infection reste moins bien connue car de découverte plus récente : on considère que la phase érythrocytaire dure 24 heures, ce qui entraîne des crises fébriles quotidiennes.

Il existe des critères de gravité dans 7 à 10 % des cas, avec des défaillances d'organes (48,52,53), mais les formes neurologiques restent rares et aucun cas de coma n'a été décrit (50,54). La mortalité est évaluée à 1,8 % (50,54). Il n'est pas décrit de récurrence (54).

Le Tableau 2, présente les principales caractéristiques des 5 espèces plasmodiales chez l'Homme.

|                                                                       | <i>P. falciparum</i>                        | <i>P. knowlesi</i>                                 | <i>P. vivax</i>        | <i>P. ovale</i>        | <i>P. malariae</i>         |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------|------------------------|----------------------------|
| Principaux sites d'endémie (proportion dans ces zones endémique en %) | Afrique (80 – 90 %)                         | Sud-Est Asiatique autour de la Malaisie (1 – 60 %) | Asie (50 – 80 %)       | Afrique (5 – 8 %)      | Ubiquitaire (0,5 – 3 %)    |
| Prévalence dans les zones impaludées                                  | Forte                                       | Rare                                               | Forte                  | Rare                   | Faible mais focale         |
| Réservoir animal                                                      | Non                                         | Oui                                                | Non                    | Non                    | Non                        |
| Type d'érythrocytes infectés                                          | Tous                                        | Tous                                               | Jeunes globules rouges | Jeunes globules rouges | Globules rouges sénescents |
| Risque vital engagé ?                                                 | Oui                                         | Oui                                                | Oui                    | Non                    | Non                        |
| Durée d'incubation (37,55–58)                                         | 15 jours à 2 mois en moyenne Jusqu'à 13 ans | 12 jours                                           | 26 jours à 3 ans       | 12 à 20 jours          | 12 à 20 jours              |
| Durée du cycle érythrocytaire                                         | 2                                           | 1                                                  | 2                      | 2                      | 3                          |
| Périodicité de la fièvre (en jours)                                   | 2                                           | 1                                                  | 2                      | 2                      | 3                          |
| Hypnozoïtes hépatiques                                                | Non                                         | Probablement non                                   | Oui                    | Oui                    | Non                        |
| Parasitémie                                                           | Potentielle-ment élevées                    | Potentielle-ment élevées                           | Faible                 | Faible                 | Faible                     |
| Risque de résistance aux traitements                                  | Important                                   | Faible                                             | Important              | Faible                 | Faible                     |

Tableau 2. Caractéristiques des espèces plasmodiales chez l'Homme, d'après (50,59)

## B. Vecteur

Le parasite est transmis exclusivement par les moustiques femelles du genre Anophèle (Figure 4) : une soixantaine d'espèces sur plus de 400 serait vectrices du paludisme, dont principalement en Afrique : *Anopheles gambiae*, *A. funestus* et *A. arabiensis*.



Figure 4. *Anophèle funestus* (56).

La répartition des anophèles est quasi-ubiquitaire (Figure 5), préférentiellement en milieu rural et humide (60).

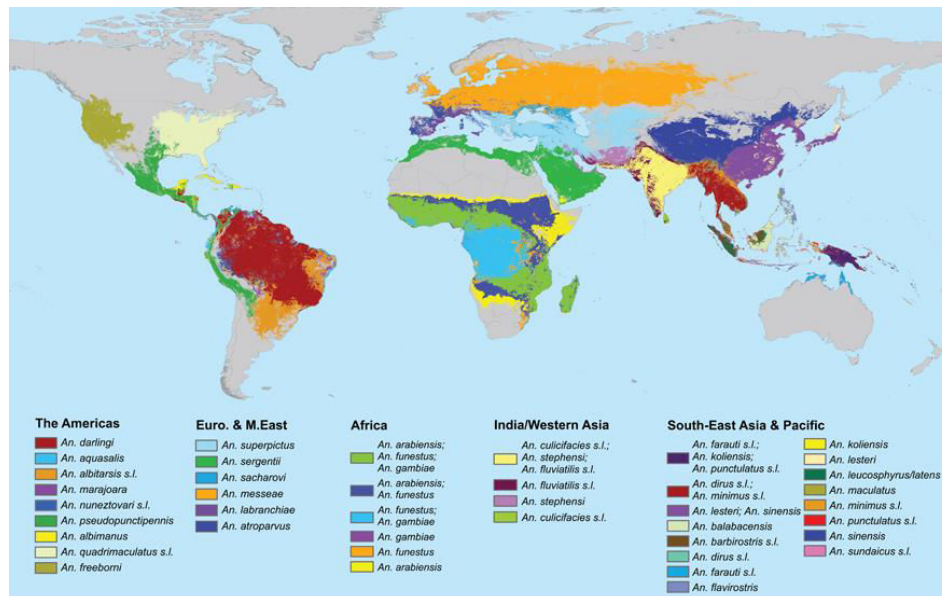


Figure 5. Répartition dans les zones d'endémie palustre des principales espèces d'Anophèles (60).

Les moustiques femelles du genre Anophèle utilisent les protéines du sang de leur hôte pour leur ovogénèse (les mâles, préférant se nourrir de nectar). Elles piquent dès le crépuscule jusqu'au lever du soleil. Les larves de ce moustique se développent dans l'eau douce stagnante. Selon la température extérieure, les larves deviennent adultes entre 7 et 21 jours.

### C. Réservoir

Le réservoir des parasites responsables du paludisme est humain (à l'exception de *P. knowlesi* dont le réservoir naturel est le singe).

La constitution du réservoir repose sur une forte interaction entre le vecteur (sa distribution géographique, son abondance, son comportement alimentaire et surtout sa durée de vie qui doit être suffisante pour laisser le temps au parasite de terminer son cycle de

vie dans le moustique) et l'hôte du parasite (son abondance, la proportion hôtes sains/infectés, les conditions de vie et de protection contre le vecteur) (61).

L'éradication du paludisme en France métropolitaine et plus généralement en Europe, malgré la présence d'anophèles repose sur plusieurs facteurs (chapitre « Historique ») associés à la surveillance par les réseaux sentinelles (paludisme importé en France métropolitaine) et par les déclarations obligatoires (paludisme autochtone ou paludisme importé dans les DOM) (62) depuis 1985, permettant le déclenchement d'actions anti-vectorielles ciblées.

## D. Cycle parasitaire

Le moustique lors de sa piqûre, inocule généralement moins d'une centaine de sporozoïtes (en moyenne 15, mais jusqu'à 978) (63).

Le cycle parasitaire se déroule en 2 phases : asexuée chez l'hôte et sexuée chez le vecteur (Figure 6) (28).

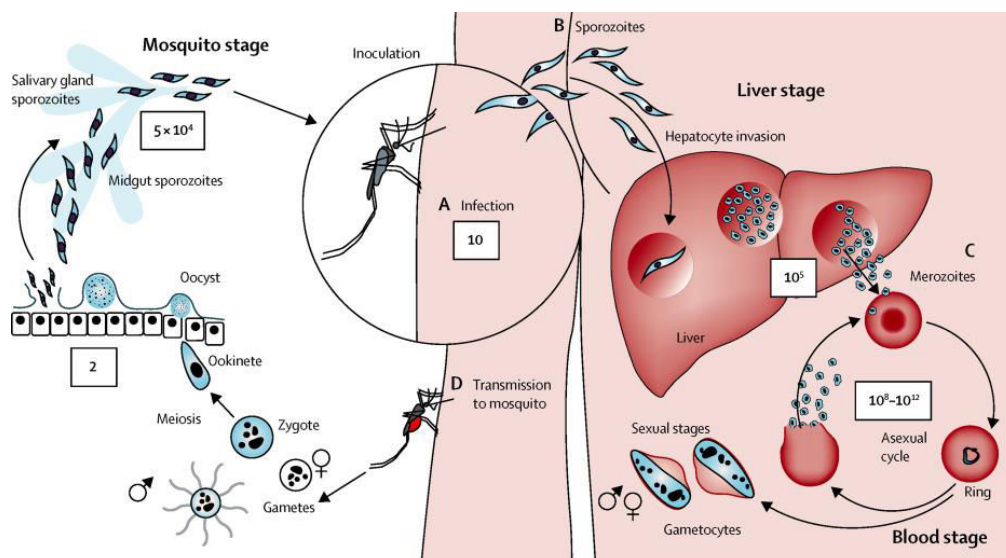


Figure 6. Cycle parasitaire (28) : A. Inoculation/infection. B. Invasion hépatique. C. Cycle érythrocytaire. D. Transmission au moustique.

### a. La phase asexuée (schizogonique) chez l'hôte

Les sporozoïtes inoculés par le moustique vont par le réseau portal jusqu'au foie où ils se multiplient dans les hépatocytes : c'est la phase d'amplification. Selon les espèces, les hépatocytes explosent pour libérer les mérozoïtes en une seule fois (*P. falciparum* et *P. knowlesi*) ou en libérant des mérozoïtes, laissant d'autres formes parasites en dormance : les hypnozoïtes (*P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*). En 5 à 8 jours, cette amplification peut produire de 10 000 à 30 000 mérozoïtes (28).

La seconde étape est érythrocytaire :

- A. Les mérozoïtes infectent les hématies par différentes interactions ligand-récepteur (pour *P. falciparum*, une interaction se produit entre l'antigène du groupe sanguin « Ok » et le récepteur *PfRh5* ; chez *P. vivax*, entre l'antigène du groupe sanguin « Duffy » et le récepteur *PvDBP*) (28).
- B. Ensuite, les formes mérozoïtes consomment les produits dérivés de l'hème contenus dans l'érythrocyte, puis modifient la membrane cellulaire de celui-ci insérant des protéines parasites et exposant ainsi des antigènes de surface, permettant l'importation d'éléments nutritifs (28).
- C. Il s'en suit une étape de maturation des mérozoïtes en trophozoïtes qui se multiplient ensuite en schizontes.

La durée de maturation varie en fonction de l'espèce parasitaire de 24 (*P. knowlesi*), 48 (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*) à 72 heures (*P. malariae*) (28,54), ce qui explique la durée de la fièvre en fonction de l'espèce plasmodiale.

- D. La fin de ce cycle conduit à une destruction de chaque érythrocyte infecté avec libération de 6 à 30 nouveaux mérozoïtes par érythrocytes infectés (28).

- E. Les nouveaux mérozoïtes pénètrent dans de nouvelles hématies pour commencer un nouveau cycle de réplication de façon synchrone : tous les schizontes érythrocytaires arrivent à maturation en même temps, entraînant une hémolyse toutes les 24, 48 ou 72 h selon les espèces plasmodiales.

A l'issue de la période d'incubation (12 à 14 jours après l'inoculation), après plusieurs séries de cycles (environ 6 à 8 jours après la sortie des hépatocytes), la densité parasitaire atteint environ 50 parasites/ $\mu\text{L}$  de sang (soit une masse parasitaire chez l'adulte d'environ 100 millions de parasites) (28). C'est à partir de ce seuil que l'infection débute : les signes sont directement liés aux effets du parasitisme des hématies, de leur destruction et de la réaction immunitaire de l'hôte.

- F. Certains mérozoïtes subissent une différenciation en gamétocytes mâles ou femelles (formes sexuées non-pathogènes mais transmissibles), qui vont rester dans le sang pendant 10 à 15 jours.

### **b. Une phase sexuée chez le moustique**

- 1) Lors de la piqûre d'un sujet impaludé en phase parasitémique, l'anophèle femelle, ingère les gamétocytes.
- 2) Dans des conditions optimales : anophèle compétent, température d'au moins 17 à 20°C et une hygrométrie de plus de 60 %, il y a formation d'oocystes au niveau de la paroi de l'estomac du moustique qui contiendront des milliers de sporozoïtes.
- 3) Une fois à maturité, les sporozoïtes migreront vers les glandes salivaires du moustique et seront inoculés à l'hôte lors du prochain repas sanguin du moustique femelle.

## 4. Facteurs de protections

### A. Physiologie de la réponse immunitaire

Le système immunitaire a pour rôle la reconnaissance du « soi » et la lutte contre le « non-soi ».

On considère qu'il existe 2 lignes de défenses qui se complètent : l'immunité innée et l'immunité acquise. Ces deux mécanismes ne sont pas exclusifs, ainsi, certains lymphocytes ont une action qui peut être adaptative et innée, que nous nommerons ici « innée-like » (65) et les cellules dendritiques qui font le lien entre ces deux immunités (Tableau 3).

| Système Inné                                                                     | Système « Inné-like »                                                             | Système adaptatif                          |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Macrophages<br>Monocytes<br>Polynucléaires neutrophiles<br>Cellules dendritiques | Lymphocytes T NK<br>Lymphocytes T $\gamma\delta$<br>Lymphocytes B1<br>Cellules NK | Lymphocytes T auxiliaire<br>Lymphocytes B2 |

Tableau 3. Récapitulatif des différents effecteurs de l'immunité (65–74).

#### a. L'immunité innée

L'immunité innée a deux objectifs principaux : la destruction des agents pathogènes, mais également la contribution à l'initiation de la réponse adaptative afin de prévenir la survenue des nouvelles infections. Sa mise en jeu est rapide, non-spécifique et transitoire, c'est-à-dire qu'elle n'est pas à l'origine de la mise en place d'une mémoire immunitaire.

Les micro-organismes (parasites, bactéries, mycobactéries, virus et champignons...) comportent des motifs moléculaires conservés essentiels à leur survie : les *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs) (72,75). Les PAMPs ont pour particularité d'être absents des cellules hôtes. Etant essentiel à la survie des microorganismes, il y a donc peu de mutations viables pouvant contribuer à une « immuno-évasion » du pathogène (72).

Les PAMPs sont reconnus par des récepteurs que l'on nomme « *Pattern-Recognition Receptors* » (PRRs) qui sont exprimés de façon constitutive sur toutes les cellules effectrices d'un type donné indépendamment de la mémoire immunologique. Les PRRs sont divisés en 4 familles : les *Toll-Like Receptors* (TLRs), les *Nucleotide-binding Oligomerization Domain Like Receptors* (NLRs), les *Retinoic Inducible Gene-I- like receptors* (RLRs) et les lectines (72,75).

Les TLRs sont exprimés au niveau membranaire ou cytoplasmique aussi bien par des cellules immunes (macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B, lymphocytes T, lymphocytes *natural killer*, polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et monocytes) que par les cellules non-immunes (fibroblastes, kératinocytes...). On en dénombre actuellement 10 différents chez l'Homme (72).

Les cellules effectrices de l'immunité innée (cellules dendritiques, macrophages et polynucléaires neutrophiles) patrouillent en permanence dans l'organisme ou restent dans les tissus afin d'échantillonner les exoantigènes de leur environnement. Lorsqu'elles rencontrent un PAMPs, il y a reconnaissance du ligand et activation d'une cascade de signalisation aboutissant à la production rapide de médiateurs pro-inflammatoires tels que : les interférons (IFNs) de type I, II ou III, le *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$  ou les interleukines (IL).

Ces cellules effectrices vont également avoir un rôle de « cellules présentatrices d'antigènes » (CPA) aux cellules de l'immunité adaptative, pour les activer (72,76).

## **b. L'immunité acquise**

L'immunité acquise est plus spécifique, mais son délai de réponse est plus long (de l'ordre de quelques jours). Elle met en jeu les lymphocytes de type B (LB) et les lymphocytes de type T (LT).

Ces cellules vont réagir vis-à-vis d'antigènes précis reconnus par leur récepteur respectivement les BCR et TCR.

## B. Réponse immunitaire au cours du paludisme à *P. falciparum*

Les données présentées ici, sont issues de l'étude de la réponse immunitaire de l'Homme et de modèles animaux infectés par *P. falciparum*.

### a. Réponse du système immunitaire inné

Lors de l'infection palustre, le parasite exprime de nombreux PAMPs parmi lesquels on retrouve l'hémozoïne ou « pigment malarique » (produits issus de dégradation de l'hémoglobine) qui est le ligand du TLR9 mais également la protéine de membrane érythrocytaire du *P. falciparum* : la PfEMP1 (72,77).

La phase hépatique est la plus précoce de l'infection : les sporozoïtes pénètrent les hépatocytes causant des dommages cellulaires voire de la nécrose qui pourraient déclencher la réponse immunitaire. Cependant le stade hépatique semble être immunologiquement silencieux : le parasite est « protégé » du système immunitaire selon un mécanisme encore non élucidé (charge antigénique mineure ? Tolérance hépatique ? Mécanismes immunitaires de régulation initiés lors du passage cutané ?) (78).

Les effecteurs du système immunitaire inné vont intervenir suite à la détection des PAMPs : initialement ce sont les macrophages, les cellules NK, les LT- $\gamma\delta$  qui vont sécréter des cytokines pro-inflammatoires (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 etc...), mais également les lymphocytes T4 et T8 qui interviennent lors de la phase pré-érythrocytaire (78,79). Les macrophages vont

produire du monoxyde d'azote (NO) et les lymphocytes T- $\gamma\delta$  et cellules NK de l'IFN- $\gamma$  (Figure 7) (77,80).

Ces cytokines pro-inflammatoires (notamment l'IFN- $\gamma$ ) vont permettre l'activation des monocytes et des cellules dendritiques qui sécrètent le *B-cell activating factor* (= BAFF) à l'origine de la stimulation des lymphocytes B favorisant la prolifération des LB mémoires, des LT- $\gamma\delta$  et des Lymphocytes T régulateurs (LTreg) (80). Ceci permet d'enclencher la réponse cellulaire adaptative. Les LTreg, vont progressivement entraîner un rétro-contrôle négatif de la réponse immunitaire adaptative, innée et « innée-like ». Les études ont montré que la production d'IFN- $\gamma$  par l'organisme était à l'origine d'une réponse inflammatoire efficace contre le parasite, mais que des concentrations trop élevées d'IFN- $\gamma$  étaient corrélées à une sévérité clinique plus importante, ce qui sous-tendrait que le contrôle des symptômes cliniques par l'immunité dépend de sa capacité à réguler la réaction inflammatoire induite (77).

A la suite d'une infection palustre aiguë, les lymphocytes Th1 mémoires vont persister (77).

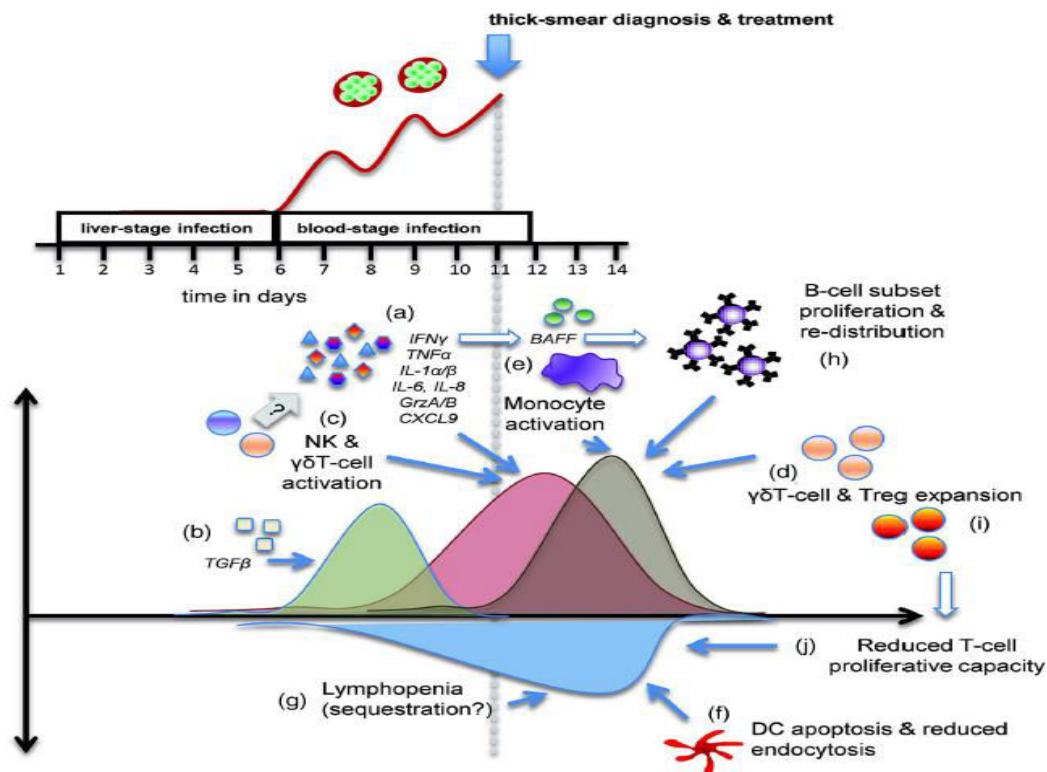


Figure 7. Réaction immunitaire innée lors d'une infection palustre à *P. falciparum* (80)

## b. Réponse du système immunitaire adaptatif

L'ensemble des mécanismes du système immunitaire adaptatif mis en jeu au cours des infections palustres reste mal connu.

Il existe deux approches pour l'étudier : l'approche épidémiologique (depuis les années 1920) à travers le suivi de grandes cohortes (59) et l'approche immunologique plus récente, qui analyse les réponses immunologiques *in-vitro* et *in-vivo* chez l'Homme mais également dans des modèles murins et simiens (77).

L'approche épidémiologique a permis de décrire 3 types d'immunité : « l'immunité anti-infectieuse », « l'immunité anti-parasitaire » et la « prémunition ».

- a) « L'immunité anti-infectieuse » confère une protection contre le paludisme (critère clinique). Dans les zones de forte endémicité (= forte transmission), où les populations sont continuellement exposées à *P. falciparum*, on constate que les

adultes développent rarement des symptômes malgré la présence d'une parasitémie. Ceci sous-tend l'existence d'une immunité naturelle (c'est-à-dire non-chimio-induite) acquise. Par conséquent, dans ces conditions, la forte transmission permet de protéger une majorité d'individus (adultes non immunodéprimés) tandis qu'elle ne tue « qu'une minorité » (enfants, femmes enceintes, immunodéprimés) (59).

- b) « L'immunité anti-parasitaire » confère une protection contre les parasitémies élevées (critère biologique) et semble s'acquérir plus lentement (59,81,82). Le risque d'infection augmente de la naissance jusqu'à l'âge de six mois (en fonction du taux de transmission). Il y a une augmentation du risque d'infection sévère ou fatale à partir de 3-4 mois jusqu'à 2-4 ans (59).

Chez l'adulte, on constate que l'effet conjugué de l'immunité anti-infectieuse et de l'immunité anti-parasitaire ne conduit pas à l'éradication du parasite dans l'organisme.

- c) Cette présence quasi-permanente de parasitémies faibles sans traduction clinique chez les sujets porteurs, est ce que l'on nomme « prémunition » (59).

Cette prémunition semble présente tant que perdure l'exposition. Par conséquent dans le cadre du paludisme d'importation, les sujets installés en zone indemne de paludisme perdent cette protection et redeviennent « naïfs » face à une nouvelle infection palustre lorsqu'ils retournent dans leur pays d'origine.

Cependant, des études ont montré que les adultes ne sont sujets que rarement à une forte parasitémie, mais lorsque c'est le cas, les symptômes semblent être beaucoup plus sévères à parasitémie égale que pour les enfants (82).

Chez les enfants de moins de 2 ans, on constate que s'établit une « immunité anti-infectieuse », d'acquisition plutôt rapide qui se traduit par une diminution de la mortalité des formes neurologiques, pulmonaires, hépatiques ou rénales mais dont la gravité est dépendante essentiellement de la sévérité de l'anémie résultant de l'infection (59).

L'approche immunologique, plus récente, montre que la sévérité de l'infection à *P. falciparum* est corrélée à des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires : IFN- $\gamma$  et TNF- $\alpha$ , médiées par le système Th1 (77). Cependant, l'absence de réponse inflammatoire en début d'infection entraîne une croissance rapide du parasite responsable d'une hémolyse qui contribue à une mortalité précoce due à l'anémie sévère. L'activité anti-inflammatoire est liée en particulier à la réponse des Lymphocytes Treg, sécrétant de l'IL-10 (69).

Les travaux d'Artavanis-Tsakonas *et al.* (77) proposent une explication sur la mise en place d'une immunité contre *P. falciparum*. Ils justifient la différence de gravité clinique du paludisme à *P. falciparum* entre les enfants et les adultes par le fait que puisque l'exposition aux agents pathogènes courants (environnementaux et commensaux) augmente avec l'âge, la population de lymphocytes Th1-mémoires (pro-inflammatoires) induits lors de l'infection palustre augmente également avec l'âge.

Par conséquent chez les nourrissons et les jeunes enfants vivant en zone d'endémie : la population de lymphocytes Th1-mémoires est susceptible d'être faible donc à la suite d'une première infection palustre, les mécanismes de défense immunitaire contre *Plasmodium spp* étant essentiellement assurés par le système immunitaire inné (faiblement pro-inflammatoire car produisant peu d'IFN- $\gamma$  et de TNF- $\alpha$ ), les symptômes cliniques seraient moins importants et le parasite serait soit éliminé (par opsonisation par les anticorps maternels ou par les

cytokines induites par le système immunitaire lors de la phase sanguine), soit sa réplication dans l'hôte ne serait pas possible (présence d'hémoglobine (Hb) fœtale, carence alimentaire....). L'infection semblerait donc contrôlée mais amorcerait la sélection de clones des lymphocytes mémoires Th1 (ayant une activité pro-inflammatoire) (77).

Au cours d'infections ultérieures (enfants et jeunes adultes), du fait de la mise en place de la réponse Th1 mémoire, un relargage plus important de cytokines pro-inflammatoires, conduirait à un risque plus élevé de maladie grave (atteinte neurologique, atteintes systémiques) (77).

Ainsi, le développement de l'immunité clinique (« anti-infectieuse ») semble dépendre de la capacité à réguler l'expansion des LT pro-inflammatoires producteurs d'IFN $\gamma$  (qui initialement a un effet protecteur) déclenchée par la phase initiale de l'infection palustre.

La répétition des infections induit une immunité anti-parasitaire à l'origine d'une parasitémie permanente mais faible. Ainsi puisqu'il y a moins de parasites, il y a donc moins de PAMPs : donc une diminution du niveau de stimulation de l'immunité innée. Cela entraîne une diminution de la cascade de synthèse des cytokines pro-inflammatoires, avec diminution de la réponse Th1 et augmentation de la réponse inhibitrice Treg par l'IL-10 (77).

En revanche, les adultes « naïfs » (non-immuns) qui contractent le paludisme n'ont pas d'immunité protectrice acquise et ne peuvent pas contrôler correctement leur infection. Certes, leur immunité innée leur apporte une protection, mais leurs LT sensibilisés semblent contribuer au développement de formes graves (77).

## C. Résistance naturelle

Il existe 32 groupes érythrocytaires incluant plus de 600 antigènes spécifiques codés par 42 gènes. Les anticorps reconnaissent les épitopes extracellulaires des protéines ancrées

dans la membrane du globule rouge. Certaines de ces protéines sont impliquées dans la susceptibilité au paludisme.

### a. Le groupe Duffy

Le groupe sanguin antigénique Duffy ( $Fy^a$  et  $Fy^b$ ) a été découvert dans les années 1950. Les populations porteuses de ce phénotype négatif ( $Fy^a-$  /  $Fy^b-$ ) sont originaires essentiellement d'Afrique centrale et de l'Ouest (5,19) (Figure 8).

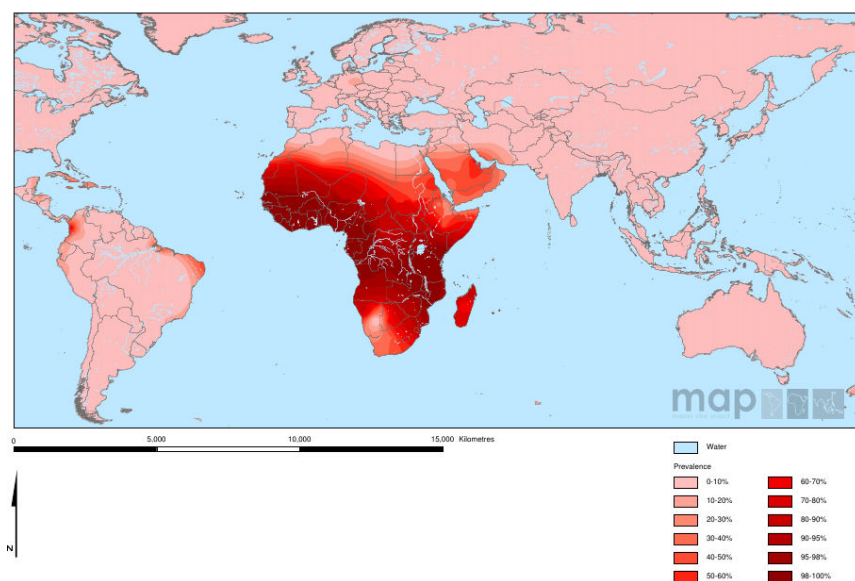


Figure 8. **Projection de la proportion de population Duffy négatif**, stratifiée en 12 classes de prévalence de 0 à 100 % (83).

*P. vivax*, possède un ligand (*P. vivax* Duffy binding proteins = PvDBP) qui interagit avec l'antigène du groupe sanguin Duffy, permettant ainsi au mérozoïte de créer une jonction serrée avec l'érythrocyte. En cas de groupe sanguin Duffy négatif ( $Fy^a-$  /  $Fy^b-$ ) cette liaison ne peut pas se faire, il n'y a donc pas d'infection à *P. vivax*, par conséquent il existe une diminution de la sensibilité à l'infection par cette espèce (5,84).

## b. Les résistances Duffy-indépendantes

Ce n'est qu'en 2010, que les infections d'érythrocytes par *P. vivax* indépendamment du groupe Duffy ont été confirmées (5,85).

### i. Déficience en Glucose-6-Phosphate-Deshydrogénase (G6PD)

La G6PD est une enzyme catalysant la formation du Nicotinamide-Adenine-dinucleotide phosphate (NADPD) nécessaire aux cellules pour lutter contre le stress oxydatif (par réduction du glutathion) (86). Le déficit en G6PD est une maladie héréditaire érythrocytaire, récessive liée à l'X, par mutation du gène G6PD (Xq28) (86). On estime que c'est la plus fréquente des enzymopathies avec plus de 400 millions de personnes atteintes dans le monde (87). La prévalence est estimée à 32,5 % en Afrique sub-saharienne et en Péninsule arabe, tandis qu'elle n'excède pas 20 % en Asie (88,89) (Figure 9).

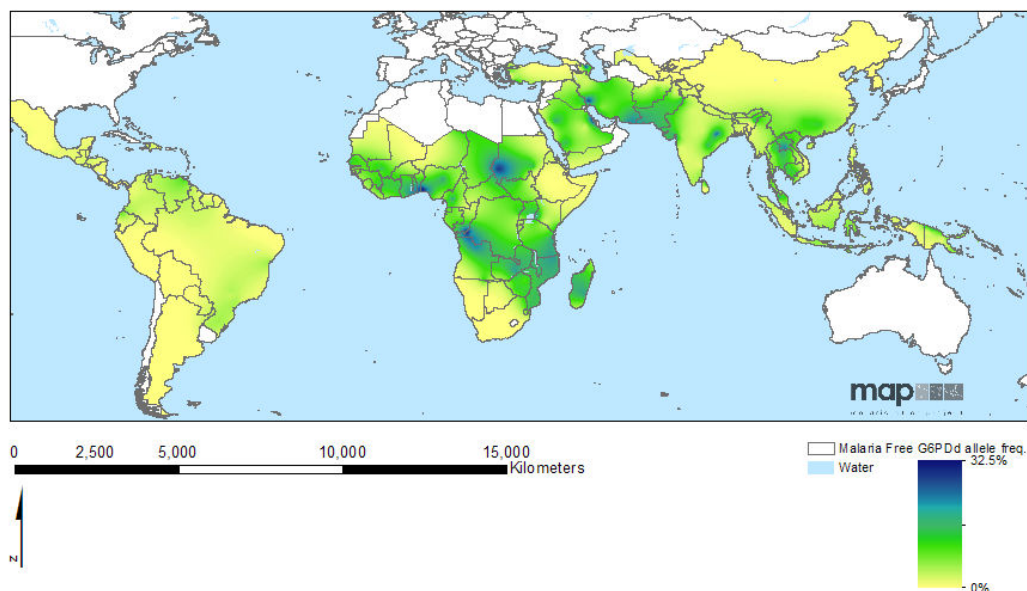


Figure 9. Projection de la fréquence du déficit en G6PD dans les zones d'endémie palustre de 0 à 32,5 % (90).

La sévérité clinique de la maladie dépend la nature de mutation et de l'activité enzymatique persistante qui en découle, en cas d'activité :

- Normale (> 60 %) : le patient ne présente pas de signe clinique spécifique.
- Entre 10-60 % : le patient est asymptomatique en l'absence de facteurs intercurrents déclenchants (91).
- Inférieure à 10 % : le patient a une symptomatologie sévère et chronique (comme une hémolyse) (89).
- L'absence totale d'activité de G6PD est incompatible avec la vie (92).

Le déficit en cette enzyme peut entraîner un ictère néonatal ou une anémie hémolytique lors de l'administration de certains agents exogènes (86) dont de nombreux antibiotiques (91) (primaquine, quinolones, triméthoprim, sulfaméthoxazole, macrolides, antipaludéens, sulfamides (91)). Le diagnostic peut être réalisé à l'aide de techniques phénotypiques ou moléculaires à distance d'une hémolyse. En effet, en présence d'hémolyse, les réticulocytes, ayant une activité enzymatique jusqu'à 5 fois plus importante que les hématies (93), entraînent une surestimation de l'activité enzymatique, rendant impropre la réalisation du dosage à cette période (89).

Les études montrent que la présence de la mutation G6PD A- (surtout présente en Afrique) confère une protection partielle (avec réduction significative) contre le risque de paludisme sévère à *P. falciparum* chez les hommes homozygotes ou les femmes hétérozygotes qui ont une activité enzymatique modérée (10-60 %) (89).

Tandis que la présence de la mutation G6PD-Mahidol487A à l'origine d'une réduction modérée de l'activité enzymatique (10-60 %) est associée à une réduction de la parasitémie à *P. vivax* (89).

Une étude cas-témoin montre que la présence de la mutation G6PD-méditerranéenne, confère une perte d'activité enzymatique sévère (1-10 %) et est associée à une protection contre l'infection à *P. vivax* (94).

## ii. Hémoglobinopathies

L'hémoglobine adulte est normalement composée de 2 chaînes d' $\alpha$ -globine et de 2 chaînes de  $\beta$ -globine. Dans la plupart des hémoglobinopathies, cette composition est altérée par un polymorphisme génétique encodant soit une substitution d'acide aminé dans la chaîne  $\beta$ -globine (dans le cas des HbS, HbC, and HbE) ou soit une réduction de la production des chaînes d' $\alpha$ -globine ( $\alpha$ -thalassémie) ou de  $\beta$ -globine ( $\beta$ -thalassémie) (95).

Une méta-analyse des études concernant les hémoglobinopathies et le paludisme (95) a montré que concernant :

L'Hémoglobinoase S, impliquée dans la survenue de la drépanocytose est associée à :

- Des réductions importantes du risque de paludisme grave à *P. falciparum* (95).
- Une réduction significative du risque de paludisme non-complicé à *P. falciparum* dans les zones d'hyper-endémie (95).
- La présence d'HbAS ne protège pas toujours d'une infection à *P. falciparum* (95).

La Drépanocytose est surtout retrouvée en Afrique Equatoriale (Figure 10).

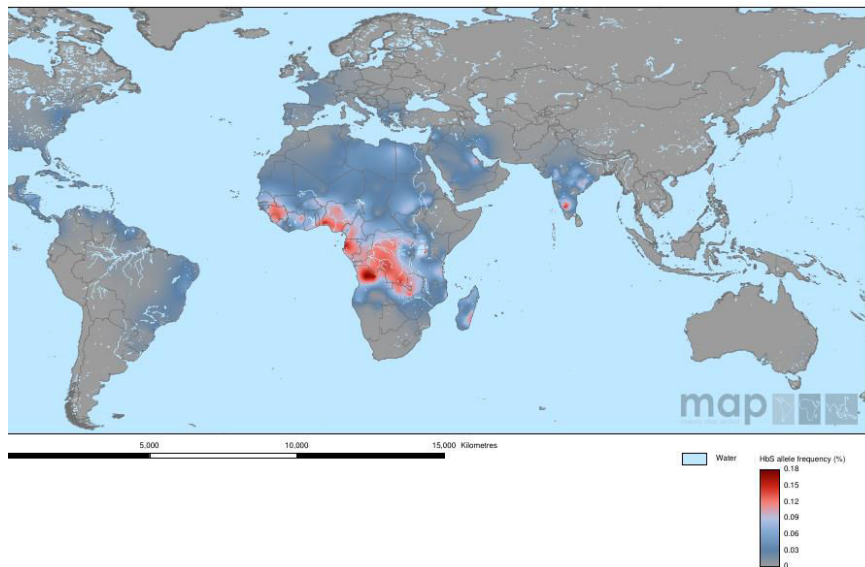


Figure 10. Projection de la fréquence de la drépanocytose dans la population générale, stratifiée de 0 à 0,18 % (96). L'Hémoglobine C (HbAC)

Une méta-analyse des données de la littérature sur ce sujet, ne met pas en évidence de modification du risque de parasitémie, ni de protection contre les formes simples et sévères à *P. falciparum* chez les enfants présentant une HbAC comparés aux enfants ayant une  $\alpha$ -thalassémie (HbAA) (95).

#### L'Hémoglobine E (HbE)

Une étude a montré (97) une diminution significative de la prévalence de la parasitémie à *P. falciparum* et *P. vivax*, respectivement de 0,6 et 0,7 % chez les patients atteints d'HbE (qu'ils soient AE ou EE) par rapport aux patients HbAA chez lesquels elle est évaluée respectivement à 20,5 et 20,1 % (95,97).

L' $\alpha$ -thalassémie semble être un facteur :

- Protecteur contre les infections sévères et les anémies sévères à *P. falciparum*. Les enfants atteints d' $\alpha$ -thalassémie homozygote ou hétérozygote une parasitémie à *P. falciparum* moins détectable par PCR que les enfants sains (95,98).
- D'augmentation des infections à *P. vivax* chez les enfants homozygotes de moins de 5 ans (99).

### iii. L'ovalocytose du sud-est asiatique

L'ovalocytose du sud-est asiatique (100) (appelée également « mélanésienne » ou « héréditaire ») est une maladie autosomique dominante, provoquée par une délétion du gène de la bande 3 (protéine transmembranaire érythrocytaire) du chromosome 17 (101). Un état homozygote est incompatible avec la vie. Cette délétion se traduit par une augmentation de la rigidité de la membrane de l'érythrocyte (étant le plus souvent asymptomatique) et par une diminution de transport d'ions de 40 % du fait de l'existence d'une isoforme de la bande 3 présente au niveau du néphron distal, dont la fonction contribue à l'acidification de l'urine (100). Sa prévalence peut atteindre jusqu'à 35 % dans les régions impaludées du Pacifique occidental (102). On la retrouve essentiellement en Asie du Sud-Est, Mélanésie (102). L'ovalocytose du Sud-Est asiatique confère une résistance contre l'infection à *P. falciparum* et *P. knowlesi*, par rapport aux érythrocytes sains (5).

## 5. Physiopathologie du paludisme à *P. falciparum*

La physiopathologie de l'infection à *P. falciparum* est complexe et elle repose sur l'association de plusieurs mécanismes.

### A. Les modifications membranaires

Douze à 15 heures après avoir infecté l'érythrocyte, le parasite modifie la membrane cellulaire en insérant de nouvelles protéines parasitaires et en exposant des antigènes de surface (dont la *Plasmodium falciparum* Erythrocyte Membrane Protein de type 1 = PfEMP1) qui vont induire l'apparition de protrusions membranaires contenant des protéines de haut poids moléculaire (qui diffèrent en fonction des organes, par exemple : ICAM-1 prédominant dans la circulation cérébrale, chondroïtine sulfate dans le placenta, PECAM-1 des cellules endothéliales vasculaires (103,104)) : « les knobs », permettant à l'érythrocyte infecté de se lier aux récepteurs des cellules endothéliales vasculaires, des plaquettes ainsi qu'à ceux d'autres érythrocytes infectés (auto-agglutination) (103–105). Ces phénomènes d'adhérences vont également concerner les globules rouges non-infectés (par le biais de leur récepteur CD35) (104), entraînant un phénomène de séquestration des globules rouges que l'on nomme *rosetting* (28). De plus le parasite entraîne une modification du cytosquelette de l'érythrocyte, qui devient plus rigide, contribuant à la perturbation du flux vasculaire (106).

### B. Le *rosetting*

Le *rosetting* est un phénomène d'agglutination en grappe (ou en rosette) d'érythrocytes infectés ou non, et de plaquettes induisant une séquestration des globules rouges (Figure 11).

Ce phénomène a plusieurs conséquences :

1. Le renforcement des conditions de bas-débit, voire d'obstruction vasculaire en aval, induisant une hypoxémie. Le métabolisme anaérobie qui en découle entraîne la formation d'acide lactique à l'origine d'une acidose métabolique (facteur pronostic de mortalité) (107–109). Les examens anatomo-pathologiques réalisés lors d'autopsies de sujets décédés d'un paludisme grave montre une atteinte pluri-viscérale (108). Le degré d'obstruction détermine la sévérité de la maladie (108).
2. La production d'une congestion en amont à l'origine d'une hypertension intracrânienne (107).
3. La séquestration dans les organes vitaux des érythrocytes contenant des parasites matures (28) conduisant à une sous-estimation de la masse parasitaire du patient, puisque seules les formes jeunes circulantes peuvent être comptabilisées.
4. L'échappement des parasites organisés en rosette à la détection par le système immunitaire (en particulier au niveau du filtre splénique).

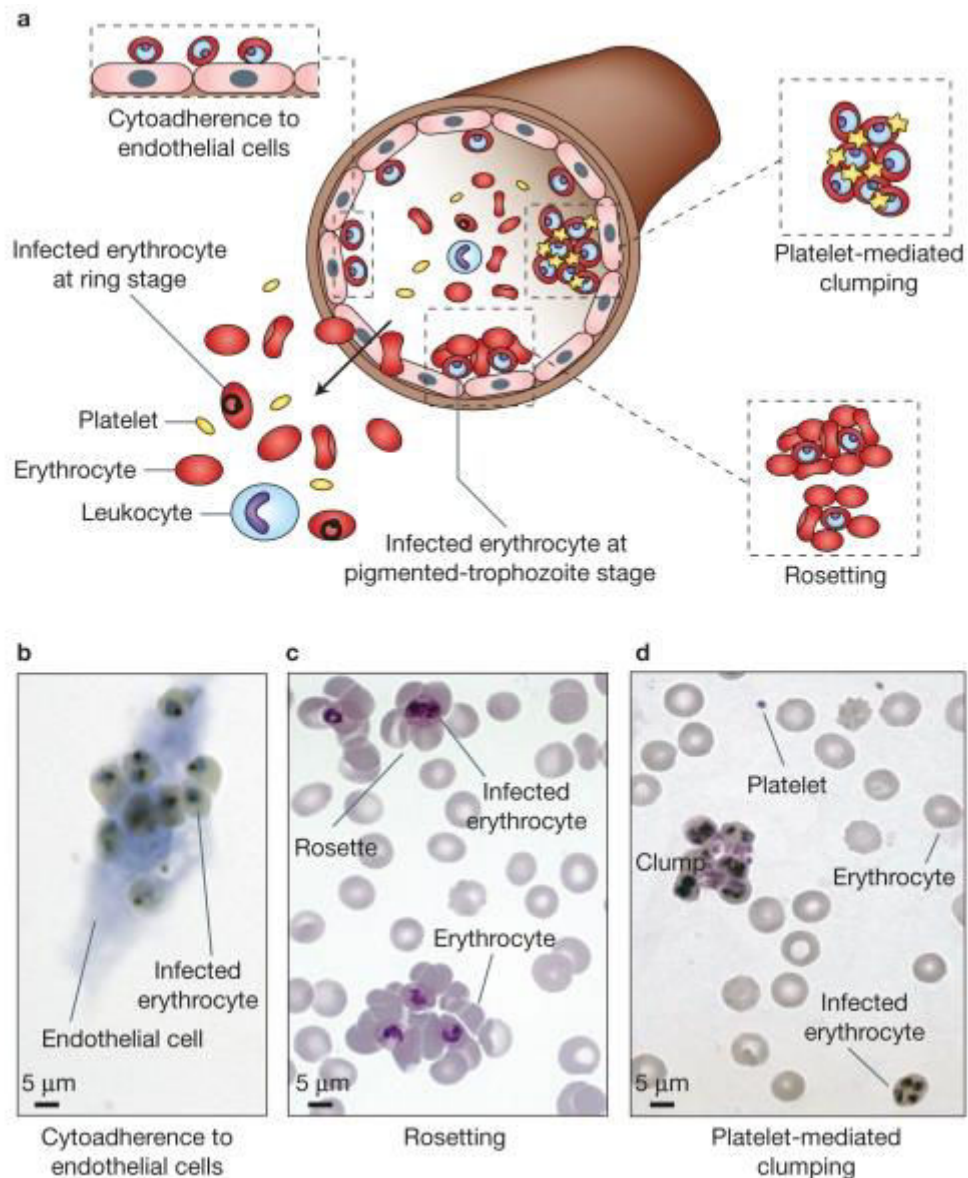


Figure 11. Adhésion des érythrocytes humains infectés par *P. falciparum*.

A. Représentation des propriétés d'adhésion des érythrocytes infectés à *P. falciparum* aux différentes cellules hôtes. B. Cyto-adhérence *in vitro* des érythrocytes infectés aux cellules endothéliales cérébrales en microscopie optique. C. Observation de rosettes lors de cultures de *P. falciparum in vitro*, en microscopie optique. D. Agrégation de plaquettes et d'érythrocytes infectés par *P. falciparum*, *in vitro* en microscopie optique (110))

### C. Les troubles vasomoteurs

La destruction des globules rouges parasités arrivés à maturité ainsi que les globules rouges non-parasités de la rosette, entraîne une cascade de phénomènes :

- L'apparition de la fièvre et de frissons en rapport avec la réponse cytokinique de l'organisme.
- La répétition de cycles de destruction des GR conduisant à l'anémie.
- Le relargage de diméthylarginine d'arginase, d'hémoglobine libre et d'hème provoquant une consommation d'acide nitrique (NO). La diminution de la concentration sérique en NO contribue à l'activation endothéliale, à la cyto-adhérence des érythrocytes parasités et à une désorganisation des réponses vasomotrices (favorisant une vasoconstriction majorant l'obstruction vasculaire) (111).

#### D. L'activation endothéliale

La liaison entre les « knobs » et l'ICAM-1 des cellules entraîne des modifications structurelles des cellules endothéliales aboutissant à une rupture des jonctions serrées ainsi qu'à un état pro-inflammatoire et pro-coagulant qui favorisent l'adhésivité (112).

Cette activation endothéliale entraîne l'exocytose des corps intracellulaires de Weibel-Palade, contenant notamment l'angiopoïétine-2 et le facteur von Willebrand (vWF), dont le rôle physiologique est de réguler l'adhésion et l'agrégation plaquettaires lors de lésions vasculaires. Le vWF active également l'expression plaquettaire de CD36, qui est le récepteur plaquettaire au PfEMP-1 favorisant ainsi la cyto-adhérence des cellules parasitées. La rétroaction du vWF est sous le contrôle de la protéase ADAMTS-13 assurant son clivage et son inactivation, évitant ainsi les phénomènes thrombotiques (113). Une forte concentration de cytokines pro-inflammatoires peut conduire à la diminution de la synthèse hépatique et de la sécrétion endothéliale de cette protéine (113,114), tout comme une concentration élevée en hémoglobine libre (secondaire à l'hémolyse).

En conséquence, la diminution de l'activité et/ou de la production d'ADAMTS-13 associée à l'augmentation de l'activité du vWF participent à l'apparition de la thrombopénie au cours du paludisme, favorisent la rupture des jonctions serrées, l'adhésion cellulaire et l'hypercoagulabilité (104,113).

## E. L'acidose

L'hypoxie tissulaire sur bas-débit engendre un métabolisme en anaérobie, la dysfonction d'organes (rein, foie) et l'hypovolémie relative concourent à la survenue d'une acidose métabolique (115).

## F. Le rôle de la rate

Physiologiquement, le débit sanguin splénique est de 250 mL/min. Un globule rouge traverse donc la rate approximativement toutes les 20 minutes (116). L'une des fonctions de la rate est d'éliminer les globules rouges présentant des inclusions intra-érythrocytaires et de retirer de la circulation les globules rouges anormaux, ayant perdu leur souplesse ou sénescents (116,117). Les études épidémiologiques ont montré que dans les pays d'endémie palustre les patients splénectomisés étaient exposés à des parasitémies plus importantes et à plus de réactivations (118). La rate réalise un « contrôle qualité » des globules rouges lors de leur passage par sa fente inter-endothéliale selon deux mécanismes : la rétention et le *pitting*.

Afin de franchir la fente inter-endothéliale, l'érythrocyte doit subir une forte déformation. En cas de rigidité trop importante ou d'altérations de sa paroi, il reste séquestré dans la pulpe rouge de la rate (118). Cette rétention splénique des globules rouges parasités, explique la splénomégalie retrouvée au cours des accès palustres. Ce phénomène de rétention

splénique est saturable : au-delà d'un certain taux de GR infectés, la rate ne peut plus remplir sa fonction de filtre et laisse circuler l'excès d'érythrocytes infectés.

Lors du passage de la fente inter-endothéliale, la rate réalise un épépinage ou *pitting* des résidus nucléaires (corps de Howell Jolly), de l'hémoglobine oxydée (corps de Heinz), ou dans le cas des infections palustres des résidus parasitaires indéformables. Cette action permet de remettre en circulation des globules rouges « déparasités » (116,119).

Le *pitting* est favorisé par l'utilisation d'artésunate ou de ses dérivés (ACT) qui permettent une destruction rapide du parasite et donc sa clairance par la rate (120). Cependant, les érythrocytes infectés « déparasités » par les ACT : les « oiRBC », *once-infected Red Blood Cell*, retournent dans la circulation tout en conservant la rigidité due aux modifications de leur cytosquelette, sont donc plus fragiles et plus à risque d'être hémolysés.

## 6. Clinique

Les symptômes apparaissent après une période d'incubation qui varie en fonction du parasite responsable de l'infection palustre : lorsqu'il s'agit de *P. falciparum*, on considère que la durée d'incubation moyenne est de 15 jours à 2 mois. Dans de rares cas, souvent du fait d'une immunodépression, une incubation plus longue a été décrite (121,122) pouvant aller jusqu'à 13 ans (55). Pour *P. vivax*, l'incubation peut aller de 26 jours jusqu'à 3 ans (56,57) contre 12 à 20 jours pour *P. ovale*. Les rechutes sont possibles jusqu'à 4 ans après l'infection à *P. ovale* (37). L'incubation est généralement de 12 à 20 jours au cours d'une infection par *P. malariae* (37). Les récurrences sont possibles jusqu'à 4 ans pour ces deux espèces plasmodiales (37). La période d'incubation est de 12 jours lors de l'infection par *P. knowlesi* (58).

On distingue deux formes cliniques : les formes simples qui peuvent survenir lors d'une infection par n'importe quelle espèce plasmodiale et les formes graves, majoritairement secondaires à des infections par *P. falciparum*, mais également par *P. vivax* (20) et *P. knowlesi* (52).

### A. Les formes simples

Les premiers symptômes au cours des formes simples sont aspécifiques à type de syndrome pseudo-grippal (céphalées, myalgies, sueurs, frissons, d'asthénie), de douleurs abdominales avec diarrhées, parfois associées à des nausées, des vomissements et une hypotension orthostatique.

Une fièvre oscillante caractéristique est classiquement observée. La fréquence de récurrence de la fièvre dépend de l'espèce plasmodiale : elle est quotidienne avec *P. knowlesi*,

elle est tierce (tous les 2 jours) pour *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* et quarte (épisode fébrile tous les 3 jours) pour *P. malariae*. Elle correspond à la répétition des hémolyses dues au cycle érythrocytaire induisant une anémie modérée et un ictère associé à une splénomégalie (28).

## B. Les formes graves

Les formes graves correspondent à tout épisode pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient. Les facteurs associés à la survenue de ces formes graves sont multiples : les paramètres intrinsèques à l'individu (son âge, son caractère immun ou naïf au parasite, ses antécédents, une grossesse, une immunodépression, le degré de dysfonction de ses organes vitaux, le nombre d'organes vitaux atteints...) et également extrinsèques (espèce parasitaire, parasitémie *etc...*).

Les espèces plasmodiales pouvant entraîner des formes graves sont : *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. knowlesi* (8,20,52,123). De rares cas graves ont été décrits lors d'infections à *P. ovale*, avec des atteintes pulmonaires et rénales sévères (34–36). Classiquement *P. falciparum* est considéré comme l'espèce engendrant le plus de formes graves, mais de plus en plus d'études mettent en évidence des infections graves à *P. vivax* et *P. knowlesi* (20,24,39,50,124).

Pour uniformiser les prises en charge, des critères basés sur des données épidémiologiques ont été définis et sont régulièrement mis à jour par l'OMS depuis 1990 (123) et par les sociétés savantes nationales (comme la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française (SPILF) de 1997 revisités en 2007 (125) puis en 2017 (126)).

Le Tableau 4 compare les différences entre les critères définis par l'OMS 2015 et ceux définis par la SPILF 2007 et 2017.

Tableau 4. Signes de gravité lors d'une crise de Paludisme.

Comparatif entre les recommandations de la SPILF 2007-2017 et de l'OMS 2013-2015 (123,125–127).

|                                                                                 | SPILF 2007                            | 2013 et 2015 – OMS                                                                               | SPILF 2017                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Glasgow                                                                         | < 11                                  | < 11                                                                                             | < 11                                             |
| Prostration                                                                     | Oui                                   | Oui                                                                                              | Oui                                              |
| Troubles de la conscience                                                       | Oui                                   | Oui                                                                                              | Oui                                              |
| Troubles neurologiques                                                          | Obnubilation, somnolence              | Incapacité à tenir debout ou assis ou marcher sans assistance                                    | Obnubilation, confusion, somnolence, prostration |
| Convulsion                                                                      | > 2 épisodes/24 h                     | > 2 épisodes/24 h                                                                                | 1 épisode suffit                                 |
| Déficit de base                                                                 | Non demandée                          | > 8 mEq/L                                                                                        | Non demandé                                      |
| Bicarbonates                                                                    | < 15 mM                               | < 15 mM                                                                                          | < 15 mM                                          |
| Lactates                                                                        | > Normale ( <i>a fortiori</i> > 5 mM) | Lactates veineux ≥ 5 mM                                                                          | 2 mM ( <i>a fortiori</i> > 5 mM)                 |
| Acidose                                                                         | Manifestations cliniques              | Manifestations cliniques                                                                         | Non demandée                                     |
| pH                                                                              | < 7.35                                | Non demandée                                                                                     | < 7.38                                           |
| Glycémie                                                                        | < 2,2 mM ou < 0,4 g/L                 | < 2,2 mM ou < 0,4 g/L                                                                            | < 2,2 mM ou < 0,4g/L                             |
| Anémie                                                                          | < 7 g/dL                              | < 7 g/dL<br>+ Parasite > 100 000/μL                                                              | < 7 g/dL                                         |
| Hématocrite                                                                     | < 20 %                                | < 20 %<br>+ Parasite > 100 000/μL                                                                | < 20 %                                           |
| Créatininémie                                                                   | > 265 μM                              | > 265 μM                                                                                         | > 265 μM                                         |
| Urée sanguine                                                                   | > 17 mM                               | > 20 mM                                                                                          | > 20 mM                                          |
| Diurèse                                                                         | < 400 mL/24h malgré réhydratation     | Non demandée                                                                                     | Non demandée                                     |
| Ictère                                                                          | Clinique                              | Clinique<br>+ dysfonction d'organe                                                               | Clinique                                         |
| Bilirubine                                                                      | > 50 μM                               | > 50 μM<br>+ Parasite > 100 000/μL<br>(ou > 20 000/μL si <i>vivax</i> )                          | > 50 μM                                          |
| Œdème pulmonaire                                                                | Images interstitielles                | Radiologiquement confirmé                                                                        | Radiologiquement confirmé                        |
| Saturation en O <sub>2</sub> +<br>Fréquence respiratoire                        | < 90 %<br>> 32/min                    | < 92 %<br>> 30/min                                                                               | < 92 %<br>> 30/min                               |
| Pression partielle de<br>l'oxygène dans le sang<br>artériel (PaO <sub>2</sub> ) | < 60 mmHg                             | Non demandée                                                                                     | < 60 mmHg                                        |
| Hémorragie                                                                      | Définition clinique                   | Significatifs (épistaxis,<br>hématémèse, méléna, sites<br>ponction veineuse)                     | Définition clinique                              |
| Hémoglobinurie<br>macroscopique                                                 | Oui                                   | Oui                                                                                              | Oui                                              |
| Tension artérielle<br>systolique                                                | < 80 mmHg                             | < 80 mmHg                                                                                        | < 80 mmHg                                        |
| Parasitémie                                                                     | > 4 %                                 | > 2 %* : patient non-immun<br>> 4 %* : patient immun<br>> 10 %<br>> 100 000/μL si <i>kwnlesi</i> | > 4 %                                            |

NB : \* : à ne pas considérer comme un signe de gravité *stricto sensu*, mais plutôt comme d'individus à risque

Les signes de gravités ne sont pas retrouvés à la même fréquence en fonction de l'âge. En effet, comme nous l'avons décrit précédemment, on constate chez l'enfant plus d'anémie sévère et de convulsion, tandis que chez l'adulte : l'acidose, les défaillances hépatiques et rénales prédominent (Figure 12).

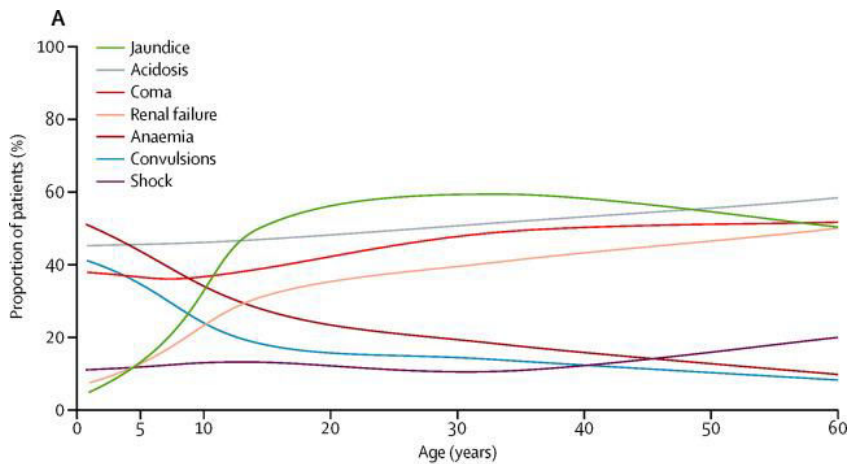


Figure 12. Manifestations cliniques au cours de paludisme grave à *P. falciparum* en fonction de l'âge (28)

### a. L'anémie sévère

L'anémie sévère est d'origine multifactorielle (128). En effet, la destruction érythrocytaire par les parasites, par le filtre splénique, la rétention splénique et le défaut de production médullaire (pouvant être favorisé par des carences, entre autre en vitamine A) sont autant de facteurs pouvant y contribuer (128). Dans de rares cas, l'anémie peut être majorée par la survenue de saignements dans le cadre d'une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) (28) qui constitue l'un des principaux critères de gravité chez l'enfant (123).

### b. L'hypoglycémie sévère

L'hypoglycémie sévère résulte de la défaillance de la glycogénèse hépatique et d'une augmentation de la consommation tissulaire en glucose (28). Comme toute hypoglycémie, elle

peut avoir des effets délétères sur l'encéphale. Elle peut également être favorisée par l'utilisation de quinine.

### **c. La détresse respiratoire**

La survenue d'une détresse respiratoire, essentiellement secondaire à un oedème aigu du poumon est retrouvée dans 5 à 25 % des cas graves de l'adulte (jusqu'à 29 % chez la femme enceinte) (129). Sa physiopathologie n'est pas encore totalement élucidée, mais semble résulter de plusieurs phénomènes :

- a. Une hypoxémie secondaire à l'occlusion de la microcirculation pulmonaire par les érythrocytes parasités (130).
- b. Des lésions endothéliales (130) secondaires à l'action de cytokines pro-inflammatoires et l'accumulation de monocytes, qui favorisent le passage des protéines vers l'interstitium pulmonaire augmentant ainsi la pression oncotique (130). Ceci semble persister après la clairance parasitaire (129).
- c. Des facteurs extra-pulmonaires (130) tels que l'utilisation de quinine, la présence d'une thrombocytopénie, la formation de rosettes, la diminution de production de NO.

En présence d'une détresse respiratoire aiguë, le pronostic est sombre, il est nécessaire d'avoir recours à une ventilation mécanique permettant de réduire la mortalité de 81 – 100 % à 10 – 40 % des cas (129,130).

### **d. L'insuffisance rénale aiguë**

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est secondaire à une nécrose tubulaire aiguë, favorisée par la réduction du flux de la microcirculation, mais également à une hypovolémie

relative (diarrhées, vomissements *etc...*). Les études épidémiologiques ont mis en évidence que la présence d'IRA était souvent associée à des atteintes multi-viscérales (28,131) et retrouvée dans 15 à 45 % lors des paludismes graves avec décès (131). Une étude a montré que pour chaque augmentation d'une unité logarithmique du taux de créatininémie à l'admission, le risque de décès est augmenté d'un facteur 10,8 (131).

La prise en charge de l'IRA lors de l'infection palustre reste difficile car le remplissage vasculaire peut conduire à un risque d'œdème pulmonaire de surcharge (131). Les dernières recommandations de l'OMS proposent un remplissage prudent et sous surveillance (pression jugulaire, pression périphérique, diurèse *etc...*) par du sérum salé à 0,9 % (123). Dans les cas graves avec IRA, une suppléance précoce par hémofiltration corrige efficacement les troubles acidocétosiques et ioniques et diminue la mortalité (131).

#### **e. L'ictère**

L'ictère est multifactoriel, lié à l'hémolyse, à la défaillance hépatique et à la cholestase.

#### **f. Les formes cérébrales**

Les formes cérébrales sont d'expressions diverses : obnubilation, prostration, coma jusqu'aux convulsions répétées avec risques de séquelles. Ces formes résultent de lésions axonales hétérogènes et de la perte d'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (réaction gliale, perturbation de la myéline, hémorragies, séquestration vasculaire, œdèmes) (132) associées à l'augmentation de la pression intracrânienne (107) et aggravées par des hypoglycémies sévères (28) et par l'hypoxie secondaire à la séquestration. Les formes cérébrales semblent être exclusivement l'apanage des infections à *P. falciparum* (123).

### **g. L'acidose**

Comme nous l'avons vu dans le chapitre « Physiopathologie du paludisme à *P. falciparum* », l'acidose est favorisée par plusieurs facteurs (133). Il est actuellement recommandé de mesurer le taux de bicarbonates et de lactates sanguins.

## 7. Diagnostic

Le diagnostic de certitude d'une infection par *Plasmodium* repose sur le diagnostic direct.

### A. Le diagnostic direct

Le diagnostic direct repose sur la mise en évidence du parasite ou de ses composants : soit par l'identification du parasite sur des frottis sanguins examinés au microscope optique (méthode de référence), soit par l'isolement du génome du parasite par des techniques de biologie moléculaire, soit par la détection d'antigènes parasitaires au moyen de test de diagnostic rapide (= TDR) (28,123,134).

#### a. Le frottis sanguin

Coloré au May-Grünwald Giemsa puis observé en microscopie optique, le frottis sanguin est la méthode de référence dans le diagnostic du paludisme permettant l'identification d'espèce et la quantification de la parasitémie (Figure 13-16). Sa sensibilité se situe entre 100 à 300 parasites/ $\mu$ L et demande une lecture d'au moins 20 minutes par lames selon les recommandations (135). Au centre hospitalo-universitaire (CHU) de Poitiers, 4 lames sont préparées (dont 1 envoyée au CNR) avec un résultat rendu dans les 2 heures suivant le prélèvement.

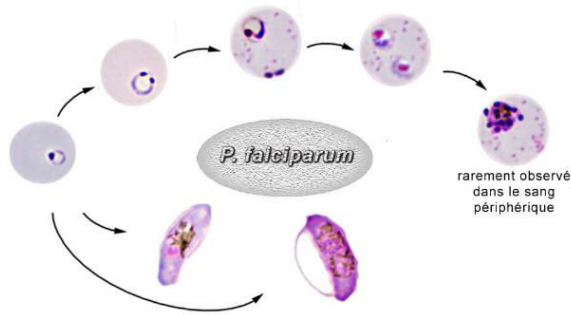


Figure 13. Représentations des différentes phases du *P. falciparum* (136)

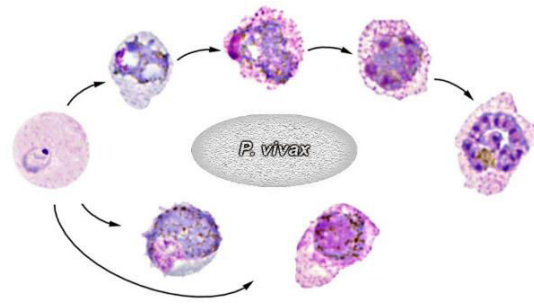


Figure 14. Représentations des différentes phases du *P. vivax* (136)

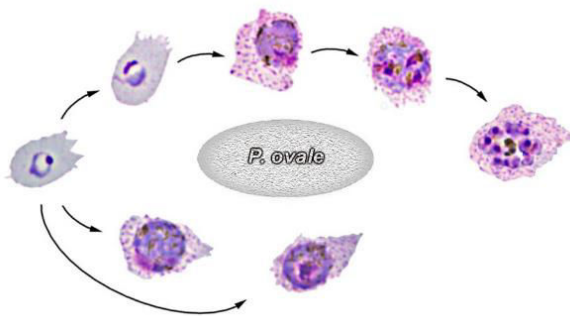


Figure 15. Représentations des différentes phases du *P. ovale* (136)

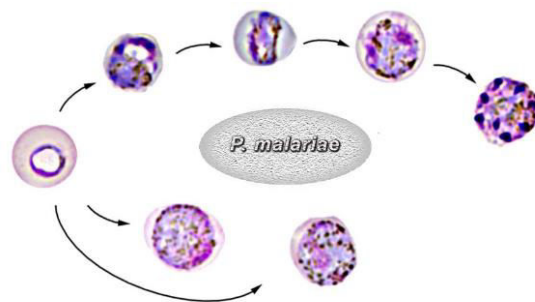


Figure 16. Représentations des différentes phases du *P. malariae* (136)

## b. La goutte épaisse

C'est une technique de concentration : la quantité de sang examiné est 20 à 30 fois plus importante que lors de la lecture du frottis sanguin ; sa sensibilité varie donc entre 10 à 20 parasites/ $\mu$ L. Le diagnostic d'espèce est rarement possible car l'étude morphologique des parasites est difficile. La lecture nécessite un personnel formé et expérimenté (135). Elle fait partie de la technique de référence en combinaison avec le frottis sanguin.

## c. Les tests de diagnostic rapide

Les TDR peuvent être soit spécifiques d'espèce : de *P. falciparum* (PfHRP2) et/ou de *P. vivax* (antigène pLDH du *P. vivax*), soit pan-malariques, reconnaissant des caractéristiques communes à toutes les espèces : Pan-pLDH ou Pan-aldolase. La sensibilité des TDR est de

l'ordre de 100 parasite/ $\mu$ L, mais elle est variable selon les clones parasites et les variants antigéniques. L'utilisation d'un TDR est simple et demande 15 à 30 minutes d'attente avant lecture. L'interprétation est facile si la lecture est faite immédiatement (sinon, il existe un risque de faux positif par l'apparition de traits de pseudo-activité) (135). Cependant, les tests basés sur la détection de *PfHPR2* restent positifs plusieurs semaines après la phase aiguë de l'infection, ce qui en limite l'utilité dans les zones de forte transmission, en revanche cette caractéristique permet de diagnostiquer de façon rétrospective des paludismes graves à *P. falciparum* chez des patients qui auraient été traités de façon empirique sans documentation microbiologique par des dérivés de l'artémisinine (qui négative rapidement la parasitémie périphérique), les recommandations actuelles précisent qu'un TDR ne doit plus reposer essentiellement sur la détection de *PfHPR2* (28,123,126,134).

#### **d. Les techniques de biologie moléculaire**

Les techniques utilisant la *Polymerase Chain Reaction* (PCR) sont de plus en plus utilisées en routine. Leur seuil de sensibilité est de 0,5 à 0,005 parasites/ $\mu$ L pour la détection du *P. falciparum*, permettant de diagnostiquer l'infection même lors de très faibles parasitémies (infection décapitée par un traitement probabiliste ou en automédication ou une faible charge parasite chez un autochtone non-naïf de paludisme). Elles permettent également de déterminer l'espèce en cause. Leur intérêt principal réside dans sa valeur prédictive négative élevée : c'est-à-dire qu'un résultat négatif permet d'écarter un accès palustre évolutif (135).

## B. Le diagnostic indirect

La sérologie est une technique basée sur la recherche d'anticorps spécifiques anti-trophozoïte. Elle n'a aucun intérêt dans le diagnostic de l'accès palustre (135).

## C. En pratique

Comme nous l'avons vu précédemment, dans les infections à *P. falciparum*, du fait de la séquestration des hématies parasitées, la parasitémie ne reflète pas forcément la biomasse parasitaire présente chez le sujet malade. La mesure de la concentration plasmatique de *PfHRP2* semble être un bon estimateur de la biomasse parasitaire dans les phases aiguës de paludisme à *P. falciparum* (137). Toutefois, cet indicateur n'est pas utilisé en routine.

Depuis 2010, l'OMS recommande, en cas de suspicion d'une infection palustre, une confirmation parasitologique rapide par un examen microscopique ou un TDR chez tous les patients avant de débuter un traitement. Un traitement empirique fondé uniquement sur une suspicion clinique ne peut être envisagé que dans les cas où le diagnostic parasitologique n'est pas accessible (134).

La conférence de consensus impose que le diagnostic biologique du paludisme soit réalisable 24 heures sur 24 et qu'une réponse soit apportée en moins de 2 heures (après réception du prélèvement), c'est pourquoi en dehors des heures ouvrables, un patient suspect de présenter un accès palustre doit être orienté sans délai vers une structure d'urgence (125,135).

En France en 2014, le frottis sanguin mince et la goutte épaisse sont systématiquement associés dans 66,9 % des cas (11), lorsqu'une détection par TDR est réalisée elle est associée à une méthode microscopique dans 99.8 % des cas (11).

Au moment de l'étude : un frottis sanguin et un TDR étaient réalisés dans les 2 heures au CHU de Poitiers 24 h/24 et à distance, une PCR non-spécifique d'espèce puis si besoins une PCR spécifique d'espèce étaient réalisées. Depuis cette année, le protocole comprend la réalisation des frottis sanguin et d'une PCR non-spécifique d'espèce 24 h/24 puis de la PCR spécifique d'espèce (138).

En France métropolitaine, le réseau du CNR paludisme repose sur 83 correspondants hospitaliers réguliers accrédités et sur 3 laboratoires référents (11). Ces centres réalisent les déclarations des cas et envoient un échantillon sanguin au CNR paludisme où seront réalisés une confirmation d'espèce, des tests phénotypiques, génotypiques sur les souches de *P. falciparum* pour l'étude des gènes associés à la résistance à la chloroquine (gène *pfcr*t), atovaquone (gène *pfcy*tb), méfloquine (gène *pfmd*r1), artémisinine (gène *K13-propeller*) (11).

## 8. Prise en charge

### A. Prise en charge thérapeutique

L'intensité de la transmission du paludisme dans une région est la vitesse à laquelle les gens sont contaminés par les moustiques infectés par les parasites du paludisme. Cette intensité s'exprime par le Taux Annuel d'Inoculation Entomologique (appelé EIR), qui est le nombre d'infection par piqûre de moustique reçue par une personne en 1 an (123). On peut donc définir :

- Les zones de forte transmission (EIR avec des taux de 500-1000) : les régions d'Afrique tropicale.
- Les zones de transmission stable mais saisonnière : une grande partie de l'Afrique de l'Ouest (EIR de 10-100).
- Les zones de transmission saisonnière instable : une grande partie de l'Asie et en Amérique latine (EIR est  $<10$  et souvent 1-2).
- Les zones de faible transmission ( $EIR \leq 0,01$ ) : les climats tempérés du Caucase et d'Asie centrale où la transmission du paludisme est à peine soutenue (123).

La diminution de l'infectiosité (qui est capacité de servir de réservoir au parasite) des personnes infectées contribue à réduire la transmission du paludisme et éventuellement à réduire l'incidence et la prévalence de la maladie (123).

Ainsi dans les zones de faible transmission ( $EIR < 1$  ou 2) où l'on suppose qu'une réduction du taux d'inoculation se traduira par une réduction presque proportionnelle de la prévalence (et le taux d'incidence) du paludisme, une réduction de l'infectiosité a un impact significatif sur la transmission du paludisme et donc sur la prévalence de l'infection et sur l'incidence de la maladie en diminuant de manière significative le réservoir infectieux.

Tandis que dans les zones de forte transmission (EIR > 10) où l'on suppose que les personnes infectées asymptomatiques constituent une partie importante du réservoir infectieux (= forte infectiosité favorisée par l'immunité acquise, cf. chapitre « Réponse immunitaire au cours du paludisme à *P. falciparum* »). Les patients symptomatiques ne représentent qu'une minorité du réservoir infectieux. Il y a donc par définition une grande redondance de réservoir infectieux. Par conséquent, pour avoir un impact significatif sur la prévalence du paludisme, il faut nécessairement une réduction de la transmission beaucoup plus importante qu'en zone de faible transmission. L'ajout de médicaments bloquant la transmission du *Plasmodium* n'est donc pas « rentable » puisqu'il n'impacte que les patients symptomatiques (donc traités) mais pas les patients asymptomatiques (réservoir principal).

Pour réduire la transmission du paludisme, les traitements ont 2 types d'action possibles (123) :

- Rapide : réduisant la gamétocythémie en éliminant les stades sanguins asexués dont les gamétocytes dérivent et réduisant ainsi l'infectiosité :

- a. Dans les infections à *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* : les gamétocytes ont une période de développement de 2-3 jours, ont une courte durée de vie et sont sensibles à tous les antipaludéens. Par conséquent, un traitement efficace du seul cycle asexué érythrocytaire permet d'interrompre le cycle parasitaire avant le stade de gamétocyte et donc ne permet pas l'infection d'un moustique femelle naïf.

La prévention des accès de reviviscence à *P. vivax* et *P. ovale* repose sur l'éradication des formes quiescentes hépatiques par la primaquine.

- b. Dans les infections à *P. falciparum*, les gamétocytes mettent plus de temps pour se développer (7-10 jours) et sont séquestrés la plupart du temps dans la

microcirculation (en particulier de la moelle osseuse et de la rate). C'est pourquoi, même traitées, les infections à *P. falciparum* peuvent être à l'origine de l'infection d'un vecteur (effet réservoir) pendant plus d'une semaine après que les patients aient été traités avec succès.

Il faut cependant savoir que les médicaments antipaludéens utilisés pour traiter la phase asexuée de l'infection à *P. falciparum* ne réduisent pas l'infectiosité des gamétocytes matures (123).

- Sporontocide : en plus de l'effet gamétocytocide, où il y a un effet direct sur les gamétocytes (comme avec la primaquine), une activité qui cible les stades de développement du parasite chez le moustique (comme avec l'atovaquone).

#### **a. Les molécules à disposition**

La prise en charge médicamenteuse curative du paludisme est complexe du fait de la nécessité d'une prise en compte globale du patient (terrain, forme clinique) et de l'infection (gravité, espèce plasmodiale).

Les dernières recommandations françaises concernant la prise en charge des accès palustres à *P. falciparum* qui dataient de 2007 (125) ont été mises à jour en juin 2017 (126). En 2013, de nouvelles recommandations internationales sous l'égide de l'OMS ont été publiées, notamment du fait de l'arrivée de l'artésunate, complétée en 2015 avec l'arrivée de combinaisons à base d'artémisinine. Ces nouvelles recommandations intègrent également la prise en charge des infections à *Plasmodium non-falciparum* (Tableau 6).

Notons qu'actuellement l'artésunate et la primaquine sont placés par les autorités sanitaires sous le régime « d'autorisation temporaire d'utilisation » (ATU).

| t                                                    | Classification (139)                 | Action sur (123,139) |            |                          |            |                   | Voie d'administration | Posologie                       | Autorisé chez la femme enceinte (123)                             | Contre-indication *                                                                       | ATU |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|------------|--------------------------|------------|-------------------|-----------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|                                                      |                                      | Schizonte hépatique  | Hypnozoïte | Schizonte érythrocytaire | Gamétocyte | Oocyte / Ookinete |                       |                                 |                                                                   |                                                                                           |     |
| <b>Artésunate</b>                                    | Endo-peroxide                        |                      |            |                          | Partielle  |                   | IV                    | 2,4 mg/kg<br>H0 H12 H24 H48 H72 | Oui                                                               |                                                                                           | Oui |
| <b>Quinine</b>                                       | Amino-Alcool                         |                      |            |                          | <br>***    |                   | IV ou per os          | 8 mg/kg toutes les 8h           | Oui                                                               | Association à Méfloquine<br>Troubles de conduction intra-ventriculaire<br>Fièvre bilieuse | Non |
| <b>ACT – DiHydro-Artémisine****<br/>= Eurartésim</b> | Endo-peroxide                        |                      |            |                          |            |                   | Per os                | 1 cp/j<br>Durée 3 jours         | Pas en 1 <sup>ère</sup> intention<br>2-3 <sup>ème</sup> trimestre | Allongement du QTc (congénital ou acquis)                                                 | Non |
| <b>Artémether-luméfantrine</b>                       | Endo-peroxide                        |                      |            |                          |            |                   | Per os                | 4 cp<br>H0 H8 H24 H36 H48 H60   | Pas en 1 <sup>ère</sup> intention<br>2-3 <sup>ème</sup> trimestre | Allongement du QTc (congénital ou acquis)<br>Troubles du rythme                           | Non |
| <b>Atovaquone - Proguanil</b>                        | Hydroxy-naphto-quinone + Anti-folate |                      |            |                          |            |                   | Per os                | 4 cp/j<br>Durée 3 jours         | Non                                                               | Insuffisance rénale sévère                                                                | Non |
| <b>Chloroquine</b>                                   | 4-amino-quinoline                    |                      |            |                          |            |                   | Per os                | 6 cp H0<br>3 cp H6 H24 H48      | Oui                                                               | Allergie au blé<br>Rétinopathie<br>Association à IRSR                                     | Non |
| <b>Méfloquine</b>                                    | Amino-alcool                         | Partielle            |            |                          |            |                   | Per os                | 25 mg/kg/j<br>Durée 3j          | Oui<br>2-3 <sup>ème</sup> trimestre                               | Neuropaludisme<br>Troubles psychiatriques                                                 | Non |
| <b>Primaquine</b>                                    | 8-amino-quinoline                    | Faible               |            | Faible                   | <br>***    | Indirecte         | Per os                | Selon statut G6PD               | Non                                                               | Déficit sévère en G6PD ou NADH méthémoglobine réductase                                   | Oui |
| <b>Clindamycine</b>                                  | Lincosamide                          | NS                   | NS         | NS                       | NS         | NS                |                       |                                 | Oui                                                               |                                                                                           | Non |

Tableau 5. Récapitulatif des traitements curatifs antipaludéens disponibles en France (d'après (123,139)).

\* Pour tous les traitements, la connaissance d'une hypersensibilité à ce traitement reste une contre-indication.

\*\* Sauf pour *P. falciparum*. \*\*\* Action stérilisante. \*\*\*\*ACT : Combinaison à base d'artémisinine.

| Infection à                                                                                | Thérapeutique indiquée en                                      |                              | SPILF – 2007                                               | OMS – 2013                                                                                                              | OMS – 2015                                                            | SPILF – 2017                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <i>P. falciparum</i> non-complicquée                                                       | 1 <sup>ère</sup> ligne                                         |                              | Atovaquone – Proguanil <i>ou</i> Artémether – Luméfantrine | NS                                                                                                                      | ACT + Primaquine                                                      | ACT                                                                           |
|                                                                                            | 2 <sup>nde</sup> ligne                                         |                              | Quinine <i>ou</i> Méfloquine                               | NS                                                                                                                      | NS                                                                    | Atovaquone – Proguanil                                                        |
| <i>P. falciparum</i> non-complicquée + vomissements                                        | 1 <sup>ère</sup> ligne                                         |                              | Quinine IV                                                 | NS                                                                                                                      | Artésunate IV                                                         | Quinine IV                                                                    |
|                                                                                            | 2 <sup>nde</sup> ligne                                         |                              | Quinine IV + Clindamycine                                  | NS                                                                                                                      | NS                                                                    | NS                                                                            |
| Complicquée phase initiale                                                                 | 1 <sup>ère</sup> ligne                                         |                              | Quinine IV                                                 | Artésunate IV                                                                                                           |                                                                       | Artésunate IV                                                                 |
| <i>P. falciparum</i> <i>ou</i> <i>vivax</i> <i>ou</i> <i>knowlesi</i>                      | 2 <sup>nde</sup> ligne                                         |                              | NS                                                         | Artémether IV<br><i>sinon</i> Quinine IV                                                                                |                                                                       | Quinine IV                                                                    |
| Complicqué relais<br><i>P. falciparum</i> <i>ou</i> <i>vivax</i> <i>ou</i> <i>knowlesi</i> |                                                                |                              | Atovaquone – Proguanil                                     | ACT                                                                                                                     | ACT + Primaquine                                                      | 1 <sup>ère</sup> ligne : ACT<br>2 <sup>ème</sup> ligne : Atovaquone-Proguanil |
| Non <i>P. falciparum</i> non-complicqué                                                    | Pays Chloroquine-S                                             |                              | NS                                                         | NS                                                                                                                      | ACT + Primaquine <i>ou</i> Chloroquine + Primaquine                   | ACT + Primaquine <i>ou</i> Chloroquine + Primaquine                           |
|                                                                                            | Pays Chloroquine-R                                             |                              | NS                                                         | NS                                                                                                                      | ACT + Primaquine                                                      | ACT + Primaquine                                                              |
| Femme enceinte                                                                             | Non <i>P. falciparum</i> non-complicqué Chloroquine-R          |                              | NS                                                         | NS                                                                                                                      | Quinine                                                               | Atovaquone - Proguanil                                                        |
|                                                                                            | <i>P. falciparum</i> non-complicqué                            | 1 <sup>er</sup> trimestre    | Quinine<br><i>sinon</i><br>Atovaquone – Proguanil          | NS                                                                                                                      | Quinine IV + Clindamycine                                             | Quinine<br>Sinon Atovaquone – Proguanil                                       |
|                                                                                            |                                                                | 2-3 <sup>ème</sup> trimestre |                                                            | NS                                                                                                                      | Artémisinine – pipéraquline<br><i>sinon</i> Quinine IV + Clindamycine | Artémether – luméfantrine                                                     |
|                                                                                            | <i>P. falciparum</i> complicqué 1-2-3 <sup>ème</sup> trimestre |                              | Quinine                                                    | 1 <sup>ère</sup> ligne : Artésunate IV<br>2 <sup>ème</sup> ligne : Artémether IM<br>3 <sup>ème</sup> ligne : Quinine IV |                                                                       | 1 <sup>ère</sup> ligne : Artésunate IV<br>2 <sup>ème</sup> ligne : Quinine IV |
|                                                                                            | <i>P. vivax</i> <i>ou</i> <i>knowlesi</i> complicqué           |                              | NS                                                         | 1 <sup>ère</sup> ligne : Artésunate IV<br>2 <sup>ème</sup> ligne : Artémether IM<br>3 <sup>ème</sup> ligne : Quinine IV |                                                                       | 1 <sup>ère</sup> ligne : Artésunate IV<br>2 <sup>ème</sup> ligne : Quinine IV |

Tableau 6. Comparatif entre les recommandations de la SPILF de 2007-2017 et de l'OMS 2013-2015 (123,125–127).

NS : non-spécifié. ACT : Combinaison à base d'artémisinine.

Le Tableau 5 résume les principales caractéristiques de ces traitements.

A l'heure actuelle le traitement antipaludéen répond à 3 objectifs : traiter la crise de paludisme, prévenir les rechutes et réduire la transmission (123).

Le traitement initial d'un accès de paludisme grave ou non grave chez un patient présentant des vomissements repose sur de l'artésunate en parentéral en 1<sup>ère</sup> intention ou de la quinine en 2<sup>nde</sup> intention. En relais, un ACT *per os* est proposé en 1<sup>ère</sup> intention. Dans le cadre du traitement d'un patient atteint de paludisme non grave sans vomissement, un ACT *per os* est recommandé en 1<sup>ère</sup> intention.

La prévention des rechutes a pour but d'éviter toute récurrence ultérieure en détruisant les hypnozoïtes, il s'applique donc exclusivement aux infections par *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae*. Il repose sur l'utilisation de primaquine : de 0,25 mg/kg/j (pays tempérés) à 0,50 mg/kg/j (pays tropicaux) pour une durée de 14 jours après une recherche systématique de déficit en G6PD. Les patients ayant un déficit en G6PD, recevront 0,75 mg/kg/semaine de primaquine pendant 8 semaines.

Le réservoir de *P. falciparum* étant humain, la réduction de la transmission repose sur la prescription de primaquine en dose unique de 0,25 mg/kg dans les zones de faible transmission (effet gamétocide).

## **b. Résistance aux antipaludéens**

Historiquement, la chloroquine a été considérée dans les années 1950 comme le traitement préventif et curatif de référence pour tout type d'infection à *Plasmodium spp* (140). Dès les années 1970, des cas de résistance de *P. falciparum* à la chloroquine ont été décrits, et c'est en 1989 que les premiers cas de résistance à *P. vivax* ont été décrits (141).

On définit la résistance aux antipaludéens comme la capacité du parasite à survivre ou à se multiplier malgré l'administration et d'absorption d'un traitement antipaludéen à la dose recommandée. Un autre marqueur également utilisé est l'estimation du risque de récurrence dans les 28 jours (123).

Le développement des résistances dépend de la conjonction de deux facteurs principaux : l'apparition d'un évènement génétique rare produisant un mutant-résistant et le processus de sélection ultérieure, dans lequel l'avantage de survie en présence d'antipaludéens conduit à une transmission préférentielle de mutants résistants et donc de la propagation de la résistance (123). Mais dans une population où le parasite « sauvage » reste majoritaire si la pression de sélection exercée par les antipaludéens est supprimée, le « coût énergétique » que représente cette mutation est trop important pour le parasite ce qui conduit à une diminution de la prévalence de cette résistance (123).

Dans les zones de fortes transmissions, les sujets qui prennent un antipaludéen lors d'une crise de paludisme symptomatique exposent le parasite responsable de l'infection à l'antipaludéen, mais également les parasites à l'origine des autres infections ultérieurement acquises durant la période d'élimination de l'antipaludéen. Par conséquent les traitements ayant une vitesse d'élimination lente favorisent particulièrement la sélection de la résistance. En revanche, les antipaludéens d'élimination rapide (comme les dérivés de l'artémisinine) ne sont jamais au contact du parasite infectant à des concentrations intermédiaires *sub*-efficaces, et sont à l'origine d'une moindre sélection de résistance (123,142).

*In vitro*, la résistance peut s'étudier sur le plan :

- Phénotypique : par des tests de chimio-sensibilité, où l'on définit la concentration inhibitrice médiane (IC50), qui est la concentration de médicament nécessaire pour inhiber 50 % de la population parasitaire.

- Génotypique : en recherchant des mutations survenues au sein de gènes impliqués dans la résistance spécifique aux antipaludéens : pour la chloroquine le gène *pfcr*, pour l'atovaquone le gène *pfcytb*, pour la méfloquine et la luméfantrine le gène *pfmdr1* et pour l'artémisinine le gène *K13-propeller* (11).

### i. Chloroquine

3 grades de résistance de *P. vivax* sont décrits :

- **Chloroquino-résistance de catégorie 1** (taux de récurrence au 28<sup>ème</sup> jour > 10 %, avec un intervalle de confiance de 95 % pour une estimation > 5 %).
- **Chloroquino-résistance de catégorie 2** (confirmation de récurrence dans les 28 premiers jours en présence d'une concentration sanguine de Chloroquine > 100 mM).
- **Chloroquino-résistance de catégorie 3** (taux de récurrence au 28<sup>ème</sup> jour > 5 %, avec un intervalle de confiance de 95 % pour une estimation < 5 %) (140). Actuellement il existe une résistance de haut grade dans les îles d'Indonésie et de l'Océanie (tout particulièrement en Nouvelle-Guinée) ainsi qu'un net déclin de la chloroquino-sensibilité dans l'ensemble des zones d'endémie de *P. vivax* (140).

### ii. Dérivés de l'artémisinine

Des souches de *P. falciparum* résistantes à l'artémisinine ont été détectées dans 5 pays au Grand Mékong (Cambodge, Laos, Myanmar, Thaïlande et Vietnam) (143–145). Cette résistance était secondaire à la présence de mutation au sein du gène *K13-propeller* (145). En France, le polymorphisme de ce gène est étudié sur les échantillons collectés par le CNR du paludisme. En 2014, aucune des mutations impliquée dans la résistance aux dérivés de

l'artémisinine décrites en Asie n'a été retrouvée en France : il n'y a pour l'instant pas d'échec clinique associé aux mutations retrouvées (11).

En s'inspirant des travaux effectués dans le traitement de la tuberculose et de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), l'OMS recommande désormais une association de traitement pour prévenir la survenue de résistance (123) telle que la combinaison d'un traitement à longue demi-vie associé à un ACT.

## B. Prise en charge préventive

La lutte anti-vectorielle et la prise d'une chimioprophylaxie sont les deux principaux moyens de lutte contre l'infection.

Chaque année le Haut Conseil pour la Santé Publique (HCSP) publie dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire hors-série les « *Recommandations sanitaires pour les voyageurs* » (146), qui servent de document de référence pour les professionnels de santé. Ces recommandations concernent tous les aspects sanitaires liés au voyage. Il existe également une application web « Métis » (147), destinée au grand public, développée par l'Institut Pasteur, basée sur les recommandations du HCSP et permettant un conseil vulgarisé et approprié à tous.

Actuellement, on considère qu'aucun moyen préventif à lui seul ne procure une protection totale. Dans ce contexte, la prévention repose sur plusieurs axes à mener de façon simultanée.

### **a. Lutte anti-vectorielle**

La lutte anti-vectorielle repose sur le fait que la meilleure façon de ne pas contracter le paludisme est de ne pas avoir de contact avec son vecteur : l'anophèle femelle. Des mesures simples peuvent être mises en place à cet effet :

- 1) L'utilisation de répulsifs aux concentrations adaptées à la zone de séjour (146).
- 2) L'utilisation d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide (146).
- 3) Le port de vêtements légers et couvrants, préalablement imprégnés d'insecticides (146).

La présence d'une climatisation diminue le risque de piqûre, les diffuseurs électriques et les serpentins fumigènes pour extérieur peuvent être utilisés en mesure d'appoint, mais sont considérés d'une faible efficacité (146).

Notons que la prévention passe également par la lutte anti-vectorielle sur place contre les gîtes larvaires, l'eau stagnante et la formation des populations de moustiques.

### **b. Chimio prophylaxies**

La chimio prophylaxie consiste à administrer de manière préventive un traitement afin de diminuer le risque de développer une maladie en cas d'inoculation de l'agent pathogène par l'arthropode.

Pour être efficace, le choix du traitement doit tenir compte de la zone visitée (zone de résistance aux antipaludéens, de l'intensité de transmission), des conditions de séjour (durée, période du voyage, modalités), du patient (son âge, son poids, ses antécédents, ses traitements en cours), des comorbidités associées, de la présence d'une grossesse en cours, mais également des facteurs de prise du traitement (facilité d'observance, coût). En France, différentes molécules sont utilisables (Tableau 7).

|                             | Poids minimum (AMM) en kg | Utilisable chez femme enceinte | Contre-indication                                                    | Effets indésirables                                | Précautions d'emploi                                 | Posologie | Durée de prise avant exposition | Durée de prise post-exposition | Coût * (148) |
|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------|--------------------------------|--------------|
| <b>Chloroquine</b>          | Tout                      | Oui                            | Rétinopathie<br>Association avec ISRS<br>Allergie au blé             | Troubles digestifs<br>Troubles visuels<br>Insomnie | Après les repas du matin ou du midi                  | 1/jour    | 24 h                            | 4 semaines                     | 0,06         |
| <b>Atovaquone-Proguanil</b> | > 11                      | Oui                            | Insuffisance rénale sévère                                           | Troubles digestifs                                 | Au cours d'un repas avec une boisson lactée          | 1/jour    | 24 à 48 h                       | 1 semaine                      | 1,89         |
| <b>Doxyxycycline</b>        | -                         | Non                            | Age < 8 ans                                                          | Photo-sensibilisation                              | Pendant le repas du soir, au moins 1h avant le repas | 1/jour    | 24 h                            | 4 semaines                     | 0,40         |
| <b>Méfloquine</b>           | 15 kg                     | Oui                            | Convulsions<br>Troubles neuro-psychiques<br>Déconseillé e si plongée | Troubles neuro-psychiatriques<br>Suicide           | A avaler sans croquer au cours d'un repas            | 1/semaine | 10 j                            | 3 semaines                     | 0,59         |

Tableau 7. Récapitulatif des traitements utilisables en chimioprophylaxie palustre, d'après (146,148))

NB : ne sont pas renseignées les utilisations hors-Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (par exemple Atovaquone-Proguanil entre 5 et 11 ans)

\*Coût journalier des génériques en euro (novembre 2016) : DOXYPALU® (Doxycycline) et LARIAM® (Méfloquine) ne sont pas disponibles sous forme de génériques

Jusqu'en 2014, les pays étaient groupés selon leur degré de résistance aux antipaludéens (groupe 0 : pas de paludisme ; groupe 1 : pas de résistance à la chloroquine ; groupe 2 : présence d'une chloroquino-résistance ; groupe 3 : présence élevée de chloroquino-résistance et multirésistance). Depuis, dans un effort de simplification et d'harmonisation européenne, les « *Recommandations sanitaires des voyageurs* » (146), détaillent de façon plus exhaustive et personnalisée pour chaque pays les traitements utilisables en fonction de la zone visitée et de la période (données remises à jour chaque année).

Les traitements prophylactiques proposés sont selon les zones de résistance : la Chloroquine, l'association Atovaquone-Proguanil, la Doxyxycycline et la Méfloquine.

Chacun de ces traitements a des avantages (tolérance, possibilité chez la femme enceinte, utilisable pour les faibles poids) et des inconvénients (intolérance, coût, risque psychiatrique, risque de photosensibilité *etc...*) nécessitant un conseil personnalisé.

## 9. Du raisonnement clinique à l'apport des logiciels d'aide à la prescription

### A. Le raisonnement clinique

La recherche d'efficience lors de l'apprentissage des connaissances médicales et de l'acquisition du raisonnement clinique ont permis d'étudier la psychologie cognitive pour en comprendre le fonctionnement.

Le processus de raisonnement n'est pas unique, comme l'on décrit Nendaz *et al.* (149,150), il existe plusieurs processus :

#### a. Les processus analytiques hypothético-déductif

Le processus hypothético-déductif se caractérise par le fait que face à une plainte du patient, le médecin émet des hypothèses (dans un nombre limité), puis oriente l'interrogatoire pour rechercher des signes cliniques permettant d'étayer (ou d'infirmer) ces hypothèses, jusqu'à ce qu'il arrive à un diagnostic de présomption. Ce processus semble incontrôlable.

Il existe des variantes :

- Le « *backward reasoning* » : le médecin part d'hypothèses et avance à la recherche des données complémentaires (cliniques, biologiques, radiologiques...) pertinentes permettant d'étayer son hypothèse.
- Le « *forward reasoning* » : le médecin avance de signes cliniques en signes cliniques jusqu'à aboutir à une hypothèse diagnostique de présomption. Cette méthode est

utilisée dans les cas complexes où aucune hypothèse simple ne peut être évoquée d'emblée.

- L'approche bayésienne : le médecin attribue à chacune de ses hypothèses et des éléments complémentaires une probabilité conditionnelle (basée sur la fréquence, la vraisemblance *etc...*).

### **b. Les processus non analytiques**

Les processus non analytiques s'opposent aux précédents par le fait qu'ils sont inconscients et automatiques.

Ce processus identifie des similarités ou des signes caractéristiques d'une situation (« *pattern recognition* ») qu'il compare avec la « base des cas » déjà rencontrés.

Ce processus est performant, mais soumis à de nombreux biais d'interprétation.

## **B. L'organisation des connaissances**

En réalité, il n'existe pas une réelle dichotomie entre processus analytique et non analytique, puisque l'analyse est souvent mixte et que ces processus s'influencent mutuellement.

Les connaissances du médecin sont organisées sur plusieurs types de structures :

- Les exemples concrets : accumulation en mémoire de cas cliniques sans processus d'abstraction, s'ajoutant au fur et à mesure des expériences vécues.
- La prototypique : le cas rencontré a subi un processus d'abstraction permettant d'avoir une description simple ou idéale du problème rencontré, participant

également à l'analyse bayésienne sus-décrite. C'est pourquoi les médecins expertisent mieux un cas typique plutôt qu'un cas atypique.

- Les réseaux sémantiques : la capacité du médecin à « traduire » les plaintes du patient en termes factuels, de les mettre en contraste les unes avec les autres et de les interpréter afin de trouver une hypothèse diagnostique.
- Les scripts diagnostiques : sont les associations automatiques que le médecin a établies entre certains signes, l'entité nosologique et les cas déjà vécus.
- Les schémas : l'organisation des connaissances sous forme d'algorithmes.

### C. Les biais de l'utilisation des connaissances

L'acquisition de ces capacités d'analyse et d'utilisation des connaissances sont soumises à certains biais :

- La « spécificité de cas » : pour un même médecin, la compétence diagnostique varie d'un cas à l'autre.
- La représentation du problème : un médecin plus aguerri aura de meilleurs résultats qu'un novice.
- La variabilité du raisonnement : pour un même problème, le cheminement intellectuel varie d'un médecin à un autre.

### D. Les Systèmes d'Aide à la Décision Médicale

Comme nous venons de le voir, la capacité d'analyse d'une situation, de diagnostic et donc de prise en charge, met en jeu des systèmes très complexes, parfois liés à des automatismes inconscients pouvant aboutir à des erreurs de jugement.

C'est pourquoi la médecine moderne tend à se baser sur le concept de « *Evidence Based Medicine* » (EBM) que l'on peut traduire par « la Médecine fondée sur les preuves ». L'EBM est définie par le Dr Sackett comme « *l'utilisation de manière rigoureuse, explicite et judicieuse les dernières données scientifiques, (c'est-à-dire celles issues d'une recherche clinique méthodologiquement bien conduites et validées par des publications dans des revues scientifiques), les plus pertinentes lors de la prise de décisions concernant les soins à prodiguer à chaque patient* » (151).

L'une des difficultés de ce concept, réside dans le fait de devoir se tenir informé en permanence des dernières avancées et des perpétuelles (r)évolutions de la Science.

Pour tenter de répondre à ce problème les sociétés savantes éditent des « Recommandations de bonnes pratiques » ou *Clinique Practice Guidelines*, qui sont des synthèses d'une problématique posée.

Grâce à l'émergence de « l'Intelligence Artificielle » et afin de répondre aux difficultés posées par l'EBM, se sont répandus les Systèmes d'Aide à la Décision Médicale (SADAM). Ils ont pour but de « *fournir aux cliniciens [...] les informations décrivant la situation clinique d'un patient ainsi que les connaissances appropriées à cette situation de façon correctement présentée afin d'améliorer la qualité des soins ainsi que la santé du patient* » (152).

Comme le décrit le Dr Séroussi dans son article consacrée au SADAM (153), il faut distinguer les SADAM et les « Logiciels d'Aide à la Prescription » (LAP). Ces LAP permettent de s'assurer d'absence de contre-indication ou d'interactions entre les traitements prescrits, sans préjuger de l'indication du traitement. Quant aux SADAM, ils peuvent être orientés vers l'aide au diagnostic ou à la thérapeutique.

Actuellement en France, on recense une centaine de sites de types SADAM (154). Ces outils sont souvent conçus pour le médecin généraliste, qui par définition est sollicité pour

des problèmes variés touchant les différents organes. On peut citer par exemple : « AEScllic » (aide à la décision en cas d'Accident d'Exposition au Sang) (155), « APOROSE » (aide à la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'Ostéoporose) (156), « GESTACLIC » (aide au suivi d'une grossesse par le médecin généraliste) (157), « THROMBOCLIC » (outils d'aide à la décision thérapeutique pour un bon usage des anticoagulants) (158), « THYROCLIC » (outils d'aide à la prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien en soins primaires) (159).

Parmi ces outils, certains sont centrés sur le domaine de la Médecine infectieuse. Parmi les plus anciens on peut citer : ANTIBIOLOR (160) et ANTIBIOGARDE (161). En 2011, dans le cadre d'une thèse d'exercice de Médecine générale (162) est né ANTIBIOCLIC (163) : *« un outil indépendant d'aide à la décision thérapeutique en antibiothérapie, pour un bon usage des antibiotiques, suivant les dernières recommandations françaises en vigueur »*. D'un design sobre et intuitif, il est gratuit et régulièrement mis-à-jour.

Dans le domaine de l'infectiologie, ces outils ne semblent pas véritablement influencer sur le nombre de prescription d'antibiotiques, ils ont pour avantage de rationaliser leur utilisation (164,165).

## 10. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce travail était de mettre en évidence les déterminants de la qualité de prise en charge des infections palustres de l'adulte dans le service des urgences du CHU de Poitiers.

Les objectifs secondaires étaient :

- D'identifier les difficultés ressenties par les professionnels de santé confrontés à la prise en charge d'un cas de paludisme.
- De déterminer le niveau de connaissances des recommandations en vigueur au moment du dépôt du questionnaire chez les professionnels de santé confrontés à la prise en charge de cette infection.
- De proposer une aide à la prise en charge du paludisme à travers la création d'un outil informatisé : le projet « Paluclic ».

## II. Matériel et Méthodes

### 1. Partie 1 : Etude de cas aux urgences du CHU de Poitiers

Une étude concernant la prise en charge du paludisme chez les patients diagnostiqués aux urgences du CHU de Poitiers a été réalisée de façon rétrospective, descriptive et comparative, du 01/01/2012 au 31/12/2015.

Le recueil de données (épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques) a été effectué à partir des logiciels clinico-biologiques du CHU de Poitiers : ResUrgence, Télémaque, Cyberlab ainsi que du serveur du CNR du Paludisme. Le recueil et l'analyse des données ont été effectués à l'aide du tableur EXCEL.

Ont été inclus tous les patients adultes présentant une infection palustre confirmée biologiquement, pris en charge aux urgences adultes du CHU de Poitiers durant cette période et répondant aux critères d'inclusion :

- Un âge supérieur à 15 ans et 3 mois.
- Une initiation de la prise en charge dans le service des urgences adultes du CHU de Poitiers.
- Un diagnostic de paludisme confirmé (confirmé par l'enregistrement sur le serveur du CNR).
- Un dossier informatisé consigné dans le logiciel ResUrgence.
- Un enregistrement dans la base de données du CNR Paludisme.

Les informations recueillies portaient sur :

- Les données administratives (nom, prénom(s), date de naissance, âge, sexe).

- Les données anamnestiques (pays de naissance, pays de résidence des 6 derniers mois, date des 1<sup>ers</sup> symptômes, date de consultation).
- Les principaux antécédents du patient (immunodépression, antécédents de paludisme ou d'accès de reviviscence, grossesse).
- Les données relatives au voyage (pays visités, dates et durée de séjour, nature du séjour, utilisation d'une prophylaxie).
- Les données cliniques (température, pression artérielle, fréquences respiratoire et cardiaque, vomissements, hémorragie, signes neurologiques, saturation en oxygène, présence d'un ictère, réalisation d'ECG).
- Les données biologiques (taux d'hémoglobine, de leucocytes, de plaquettes, de bicarbonates, de bilirubine, d'urée, de lactates, glycémie, créatininémie, pH, excès de bases, espèce(s) plasmodiale(s), parasitémie, taux de protéine C-réactive).

Les signes de gravités retenus étaient ceux des recommandations en vigueur lors de la prise en charge des patients (recommandations de la SPILF de 2007 avant 2013 et recommandations de l'OMS de 2013 à partir de 2014) (125,127), ces critères sont comparés dans le Tableau 4.

Concernant les données relatives à la prise en charge réalisée : un avis spécialisé était considéré comme « demandé », s'il était consigné sur le dossier du patient sur ResUrgence. L'orientation était celle consignée dans l'onglet dédié du dossier ResUrgence du patient. L'item « vomissement » était comptabilisé lorsqu'il y était explicitement noté. L'électrocardiogramme était considéré comme fait et analysé, si prescrit et validé dans le dossier ResUrgence du patient même si l'analyse ne figurait pas dans le dossier. Le traitement retenu était celui qui était débuté ou prescrit aux urgences. Si un changement s'était opéré au

cours du séjour aux urgences, ce nouveau traitement était considéré comme « traitement de relais ».

Les traitements de référence étaient ceux des recommandations en vigueur lors de la prise en charge des patients, le comparatif est résumé par le Tableau 6.

- En présence de signe(s) de gravité, le traitement de référence retenu était :
  - En 2012-2013 : quinine voie IV.
  - En 2014-2015 : artésunate voie IV.
- En l'absence de signe de gravité, le traitement recommandé était :
  - En 2012-2013 : ACT ou atovaquone-proguanil.
  - En 2014-2015 : ACT ou atovaquone-proguanil.
- En l'absence de signe de gravité mais en présence de vomissements, le traitement retenu était en 2012 – 2015 la quinine voie IV.

En fonction des recommandations en vigueur, le traitement était qualifié comme étant :

- « Approprié » (conforme), s'il était en accord avec l'état clinique du patient tel que décrit par les recommandations en vigueur.
- Sous-optimal, s'il recourait à un traitement de 2<sup>nde</sup> ligne (soit de la méfloquine ou de la quinine au lieu d'un ACT ou de l'atovaquone-proguanil, soit de la quinine IV au lieu de l'artésunate IV).
- « Inapproprié » (non conforme), s'il n'était pas en accord avec l'état clinique du patient tel que décrit dans les recommandations en vigueur.

Afin d'affiner les résultats, 3 sous-catégories ont été définies au sein du groupe « inapproprié » :

- « Sous-estimation de la gravité » lorsqu'une forme grave était traitée comme une forme non grave (engendrant un sous-traitement).
- « Sur-estimation de la gravité » lorsqu'une forme non grave était traitée comme une forme grave (engendrant un sur-traitement).
- « *Per os* malgré la présence de vomissements » : lorsqu'un patient qui vomissait n'était pas traité par un traitement par voie intraveineuse (engendrant potentiellement un sous-traitement).

Les données spécifiquement issues du CNR étaient :

- La chimioprophylaxie utilisée en spécifiant le type d'utilisation : régulières, occasionnelles, arrêts prématurés, incomplètes.

## 2. Partie 2 : Evaluation des connaissances des professionnels de santé

Une étude prospective, descriptive puis comparative, a été réalisée entre le 01/04/2016 et le 31/10/2016.

Les critères d'inclusion étaient :

- Le fait d'être médecin sénior en activité :
  - Au CHU de Poitiers dans l'un des services suivants :
    - Urgences.
    - Maladies infectieuses et tropicales.
    - Médecine interne.
    - Réanimation ou soins continus.

- Aux urgences d'un autre CHU français (Annexe 9).

La récolte des données a été effectuée à l'aide d'un questionnaire anonyme, non chronométré et informatisé réalisé avec « *Google Forms* » (et/ou version papier remise en main propre pour des médecins du CHU de Poitiers) (Annexe 8). Les données ont été ensuite analysées à l'aide d'un tableur EXCEL.

Ce questionnaire comportait 3 parties :

1. La 1<sup>ère</sup> partie "administrative" concernait le sexe, l'âge, la profession et ville d'exercice du médecin.
2. La 2<sup>ème</sup> partie était composée de 21 items soit sous forme de "Questions à Choix Multiples" ou "Questions à Choix Unique", portant sur les déterminants de la qualité de la prise en charge dans le cadre d'épisode palustre.  
  
Il y avait parmi les propositions de fausses réponses (= leurres).
3. La 3<sup>ème</sup> partie (optionnelle) pour des commentaires libres.

Le questionnaire a été élaboré à partir du référentiel édité par l'OMS en vigueur au moment de l'étude (123).

L'envoi du questionnaire a été codifié selon les règles suivantes :

- Pour le CHU de Poitiers : un message a été adressé aux chefs des services concernés, afin de le diffuser aux membres du service. Ensuite, une relance personnalisée aux chefs de clinique et assistants du service a été effectuée. Enfin, une dernière relance à chaque médecin du service a été faite.
- Pour les services des urgences des CHU de France : initialement un courriel d'information a été adressé aux Chefs des services concernés, afin de le diffuser aux

membres de leur service. Ensuite une relance personnalisée à chaque médecin du service (dans la limite des données issues du site internet officiel de chaque CHU).

Le nombre de cas de paludisme déclaré en 2014 par chaque CHU invité à participer à l'étude a été précisé à l'aide des données déclarées au CNR du paludisme, permettant d'estimer le nombre de cas de paludisme pris en charge.

Les réponses étaient cotées « adéquates » (présence d'un bon item ou absence d'un mauvais item) ou « inadéquates » (absence d'un bon item ou présence d'un mauvais item) dans la situation présentée, le nombre de réponse était également pris en compte.

Un score pondéré a été défini afin de permettre l'évaluation de la connaissance des signes cliniques et biologiques, en considérant l'oubli d'un signe de gravité plus important que la recherche d'un signe « non grave » : ce qui se traduit par une perte de chance pour le patient *versus* le coût d'une prescription inadaptée pour le service).

Barème de pondération a été défini comme le suivant :

- Réponse attendue adéquate (bonne réponse cochée) : score : +2
- Réponse inattendue adéquate (mauvaise réponse non-cochée) : score : +1
- Réponse attendue inadéquate (bonne réponse non-cochée) : score : -2
- Réponse inattendue inadéquate (mauvaise réponse cochée) : score : -1

Par conséquent, le score portant sur les signes cliniques variait de -16 à +16, tandis que score portant sur les signes biologiques variait de -18 à +18.

Dans un second temps, une analyse comparative entre « urgentistes de Poitiers », « urgentistes hors-Poitiers » et « autres spécialistes des services d'hospitalisation en aval des

urgences de Poitiers » (appellation résumée ensuite sous le terme global de « spécialistes » : comprenant infectiologues, réanimateurs et médecins internistes) a été réalisée.

### 3. Partie 3 : Projet « Paluclic »

Comme nous l'avons vu en introduction, le raisonnement médical fait intervenir, des processus non-analytiques basés sur l'automatisme et sur l'inconscient des expériences antérieures. Ce processus peut parfois sembler antinomique avec les principes de l'EBM.

Le paludisme est une infection qui réunit de nombreux éléments susceptibles de nuire à une bonne prise en charge par le praticien.

En effet, cette infection est peu fréquente en France (risque de manque d'expérience du praticien), présente de nombreux signes de gravité à rechercher (risque de sous-estimation de la gravité en cas d'oubli), relève de traitements différents en fonction de la gravité clinico-biologique du patient et nécessite de se référer à des recommandations évoluant régulièrement entre autres à cause des risques de résistance (risque de ne pas être à jour en termes de connaissance).

Devant ce constat, l'utilisation d'un SADAM semble pertinente pour tenter de palier à ces difficultés, car il permet :

- D'éviter les biais d'obsolescence des connaissances : en se basant sur des recommandations régulièrement mis-à-jour.
- D'éviter les biais de mesure : en recherchant tous les signes nécessaires au diagnostic.
- D'éviter les biais d'évaluation : en estimant de façon objective la gravité d'un patient.
- D'éviter les biais d'interprétation : en proposant le traitement le plus adapté à la gravité du patient selon les référentiels.

- De permettre une prise en charge EBM.

L'objectif lors de la création de l'outil informatique « Paluclic » était de proposer une aide au prescripteur confronté à la prise en charge d'un cas palustre.

Un appel d'offre, présentant le projet par courriel a été déposé, auprès des écoles d'ingénieurs informatiques de Limoges, Poitiers, Paris, Toulouse, Bordeaux et Tours en octobre 2015.

Le projet a été sélectionné par Mr CHERVY, responsable « Ressources technologiques, Développement logiciel et embarqué et Sécurité informatique » à l'école « 3il » de Limoges, en janvier 2016. Le projet a ensuite reçu un fort intérêt de la part d'une équipe d'étudiants ingénieurs en informatique de 3<sup>ème</sup> année (Mme Priscille SADOUDIA, Mr Cédric RANO, Mr Frank PEYO, Mr Henrey TEFAATAU, Mr Achilles NYAAT), sous la supervision de Mr Darius MEDIE, chef de projet.

En amont du projet, un cahier des charges a été réalisé comprenant : une information sur le projet, un formulaire de prise en charge et un algorithme de traitements.

A partir des recommandations édictées par l'OMS en 2015 (123), des formulaires (Annexes 12 à 13) ont été élaboré afin de définir :

- Les caractéristiques (terrain) du patient
- Les signes cliniques présentés par le patient ayant une infection palustre
- Les signes biologiques du patient ayant une infection palustre.

Un algorithme de traitement (Annexes 10 et 11) tenant compte des signes de gravité du patient a ensuite été conçu afin de choisir quel était le traitement adapté. Enfin, une fiche de renseignements concernant chaque spécialité a été rédigée à partir des données du Résumé

des Caractéristiques du Produit (RCP) issu du répertoire des médicaments de l'ANSM, du VIDAL 2016 et de MEDICAMENTS 2016.

L'application « Paluclic » est codée en langage JAVA, elle répond aux huit principes du code de conduite *HONcode*.

Elle se compose d'une partie WEB et d'une application SMARTPHONE-Android.

## 4. Méthode d'analyse

Les analyses ont été conduites grâce au logiciel SAS 9.4 Intersystems®. Les variables étaient exprimées sous forme d'effectifs *n* et de pourcentage (%) pour les variables qualitatives et sous forme de moyenne et écart-type pour les données quantitatives (ou sous forme de médiane et d'intervalles interquartiles pour certaines d'entre-elles). Pour la partie comparative, les tests du *chi-deux* ou de *Fisher* si les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5 ont été réalisés pour les variables qualitatives ou catégorielles et les tests de Wilcoxon (ou Kruskal-Wallis pour les analyses comparatives avec 3 groupes ou plus) non paramétriques pour les données quantitatives. Les *p-values* ont été exprimées sous l'hypothèse bilatérale.

### III. Résultats

#### 1. Partie 1 : Etude de cas aux urgences du CHU de Poitiers

##### A. Diagramme des flux

Quatre-vingt-dix patients sur 103 répertoriés au Centre National de Référence du paludisme ont été inclus. Parmi les 13 patients exclus, 11 l'ont été du fait d'une prise en charge exclusive dans un autre service que celui des urgences (8 dans le service de réanimation médicale et 3 femmes enceintes dans le service des urgences gynécologiques), et 2 patients avaient consulté directement la consultation de maladies infectieuses et ne présentaient donc pas de dossier ResUrgence.

Notons qu'un seul patient est décédé au CHU de Poitiers durant cette période, il faisait partie des patients non-inclus : il avait été admis directement en service de réanimation, présentant un neuropaludisme grave avec une défaillance multi-viscérale.

Le nombre de cas déclarés était respectivement de 16, 24, 25 et 25 pour les années 2012, 2013, 2014 et 2015 (Figure 17).

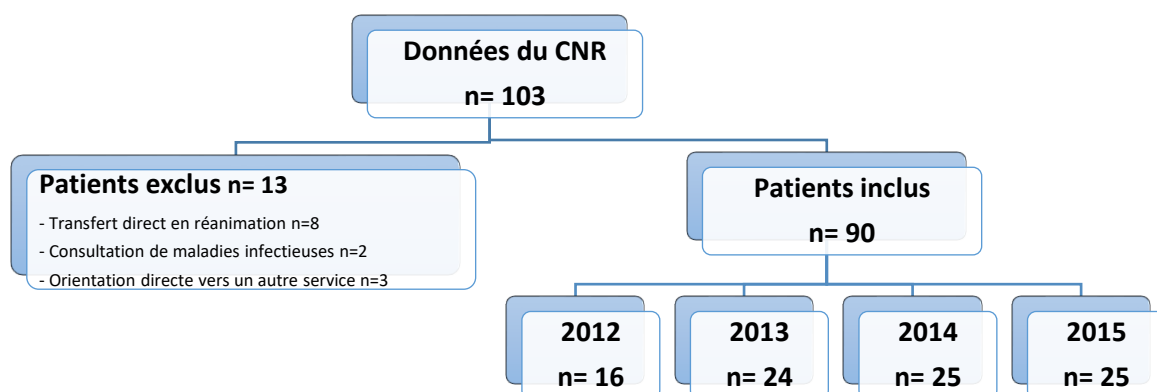


Figure 17. Diagramme des flux

Les définitions des populations « graves » (n = 25) et « non graves » (n = 65) ont été basées sur celles citées dans les recommandations de la SPILF 2007 pour les patients pris en charge en 2012 et 2013 et sur celles figurant dans les recommandations OMS 2013 pour ceux pris en charge en 2014 et 2015 (Tableau 4).

## B. Description de la population

Le *sex-ratio* était de 2 et l'âge moyen de 35 ans (écart type  $\pm 15$ ) (Tableau 8).

Quarante-deux patients étaient nés en Afrique de l'Ouest (47 %), 31 en France métropolitaine (34 %) et 7 dans les Départements ou Régions ou Collectivités d'Outre-mer (DROM-COM) (8 %) (Annexe 2).

Dans les six mois précédant leur infection, les patients résidaient principalement en France (n = 62 ; 69 %) ou en Afrique (n = 19 ; 21 %) (Annexe 3).

Les pays d'endémies visités se situaient en Afrique de l'Ouest dans 75 cas (83 %), notons que 10 patients avaient voyagé successivement dans deux pays d'endémies (Annexe 4).

Les principales motivations de ces voyages étaient le retour en famille (n = 30 ; 33 %), et les raisons professionnelles (n = 25 ; 28 %) dont plus de la moitié concernait des missions militaires (n = 15 ; 17 %) (Tableau 8).

Les patients n'avaient pas utilisé de prophylaxie dans 61 % des cas (n = 55), sans différence entre les populations « graves » (n = 17) et « non graves » (n = 33) ( $p = 0,19$ ). Chez les patients utilisant une chimioprophylaxie (n = 35 ; 39 %), seulement 8 % (n = 7) l'utilisaient régulièrement, sans différence entre les populations « graves » (n = 3) et « non graves » (n = 4)

( $p=0,16$ ). Lorsqu'une chimioprophylaxie était utilisée, c'est la doxycycline qui était privilégiée ( $n=25$  ; 28 %) (Tableau 8).

Les espèces plasmodiales retrouvées étaient *P. falciparum* ( $n=74$  ; 82 %), *P. ovale* ( $n=12$  ; 13 %) et *P. malariae* ( $n=4$  ; 5 %) (Tableau 8).

En ce qui concerne la recherche des signes de gravité définis par l'OMS, le nombre médian de signes recherchés ou non recherchés, était respectivement de 12 (IQR [11 ; 13]) et de 5 (IQR [4 ; 6]). Parmi les signes qui étaient les moins recherchés on retrouvait : la présence de signes hémorragiques ( $n=18$  ; 20 %), la fréquence respiratoire ( $n=21$  ; 23 %), l'ictère clinique ( $n=31$  ; 35 %) et sur le plan biologique la quantification de l'excès de base ( $n=22$  ; 24 %), du pH ( $n=23$  ; 26 %), des lactates ( $n=49$  ; 54 %) et de l'urée ( $n=55$  ; 61 %) (Annexes 1 et 5).

La présence de vomissements était recherchée dans 66 % des cas ( $n=59$ ), et concernait 20 patients (22 %) (Annexes 1 et 5).

Dans cette étude, 25 patients (28 %) avaient au moins un signe de « gravité » selon les critères de l'OMS, consigné dans leur dossier, cependant seulement 15 ont été orientés vers les services théoriquement adaptés de réanimations / soins continus (Tableau 8 et Annexe 1).

En fonction du service vers lequel le patient était orienté, il existait une différence significative concernant la réalisation d'un ECG (87 % si orienté « réanimation », 79 % si orienté « maladies infectieuses » et 44 % si orienté « autre service »,  $p=0,01$ ), ainsi que concernant la demande d'un avis spécialisée (100 % si orienté « réanimation », 53 % si orienté « autre service » et 44 % si orienté « maladies infectieuses »,  $p=0,0053$ ) (Annexe 6).

Le traitement initié dans le service des urgences était conforme aux recommandations en vigueur dans 76 % des cas ( $n=68$ ), non conforme dans 21 % des cas ( $n=19$ ) et sous-optimal

dans 2 % des cas (n = 2) (Tableau 9). Il n'y avait pas de différence significative en fonction de leur orientation ultérieure ( $p = 0,09$ ) (Annexe 6).

|                                                                  |                                                       |         |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------|
| <b>Variables</b>                                                 | Age médian (écart-type)                               | 35 (15) |
|                                                                  | Sexe masculin (n, %)                                  | 62 (69) |
| <b>Motif du voyage</b><br>n (%)                                  | Visite de la famille                                  | 30 (33) |
|                                                                  | Professionnelle                                       | 10 (11) |
|                                                                  | Militaire                                             | 15 (17) |
|                                                                  | NSP                                                   | 23 (26) |
|                                                                  | Autres                                                | 12 (13) |
| <b>Chimio prophylaxie</b><br>n (%)                               | Pas de prophylaxie                                    | 50 (56) |
|                                                                  | Doxycycline                                           | 25 (28) |
|                                                                  | Atovaquone-proguanil                                  | 2 (2)   |
|                                                                  | Proguanil                                             | 3 (3)   |
|                                                                  | Autre molécule                                        | 5 (6)   |
|                                                                  | NSP                                                   | 5 (6)   |
| <b>Utilisation de la prophylaxie</b><br>n (%)                    | Non-utilisée                                          | 55 (61) |
|                                                                  | Régulièrement                                         | 7 (8)   |
|                                                                  | Occasionnellement                                     | 8 (9)   |
|                                                                  | Arrêt prématuré                                       | 12 (13) |
|                                                                  | Incomplètement                                        | 1 (1)   |
|                                                                  | NSP                                                   | 7 (8)   |
| <b>Espèces plasmodiales</b><br>n (%)                             | <i>P. falciparum</i>                                  | 74 (82) |
|                                                                  | <i>P. ovale</i>                                       | 12 (13) |
|                                                                  | <i>P. malariae</i>                                    | 4 (5)   |
| <b>ECG</b><br>n (%)                                              | Fait                                                  | 65 (72) |
|                                                                  | Non fait                                              | 25 (28) |
| <b>Nombre de patient avec au moins un signe de gravité n (%)</b> |                                                       | 25 (28) |
| <b>Orientation</b><br>n (%)                                      | Médecine (maladies infectieuses + gastro-entérologie) | 56 (63) |
|                                                                  | Réanimation + Unité de Soins Continus                 | 15 (17) |
|                                                                  | Retour à domicile                                     | 17 (19) |
|                                                                  | Autre (unité hospitalisation de courte durée)         | 1 (1)   |

Tableau 8. Caractéristiques des patients. NSP : ne sait pas ; autre molécule : Lariam®, non renseigné ; Autre orientation : Unité d'hospitalisation de courte durée, non-renseigné.

Les analyses en sous-groupe des populations avant (2012-2013) et après (2014-2015) les nouvelles recommandations de l'OMS montrent qu'autant de patients « graves » (respectivement  $n = 14$  et  $n = 11$ ,  $p = 0,17$ ) ont été pris en charge au cours de l'étude quelle que soit la définition retenue. On ne retrouvait pas de différence significative concernant la réalisation de l'ECG (respectivement  $n = 30$  et  $n = 35$ ,  $p = 0,60$ ), la demande d'avis spécialisé (respectivement  $n = 15$  et  $n = 26$ ,  $p = 0,30$ ), ni la conformité aux recommandations des traitements entrepris (respectivement 82 % et 70 % pour les traitements en conformité et 18 % et 26 % pour les traitements non conformes,  $p = 0,6$ ) (Annexe 7).

| Evaluation de la conformité des prescriptions du traitement aux recommandations |                                                             | Fréquence<br>n (%) | Fréquence<br>cumulée |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| <b>Conforme</b>                                                                 | Adapté                                                      | 66 (74)            | 68 (76)              |
|                                                                                 | Non adapté théoriquement mais cliniquement valable          | 2 (2)              |                      |
| <b>Sous-optimal</b>                                                             | Méfloquine ou quinine au lieu d'ACT ou atovaquone-proguanil | 0 (0)              | 2 (2)                |
|                                                                                 | Quinine au lieu d'artésunate                                | 2 (2)              |                      |
| <b>Non conforme</b>                                                             | Traitement <i>per os</i> malgré vomissements                | 2 (2)              | 19 (21)              |
|                                                                                 | Sur-estimation de la gravité                                | 10 (11)            |                      |
|                                                                                 | Sous-estimation de la gravité                               | 7 (8)              |                      |
| <b>Aucun traitement*</b>                                                        |                                                             | 1 (1)              | 1 (1)                |

Tableau 9. Traitement initial entrepris aux urgences

\* Un patient a été orienté en service de gastro-entérologie devant les vomissements sans avoir reçu de traitement antipaludéen initialement, dans un second temps il a été traité par de la quinine IV relayée par de l'atovaquone-proguanil.

## 2. Partie 2 : Evaluation des connaissances des professionnels de santé

L'évaluation de la connaissance des recommandations en vigueur des professionnels de santé s'est déroulée en deux temps :

- Un premier temps, dédié aux professionnels de santé du CHU de Poitiers impliqués dans la prise en charge du paludisme (les urgentistes, les infectiologues, les réanimateurs et les médecins internistes).
- Un second temps, aux urgentistes exerçant dans les autres CHU français.

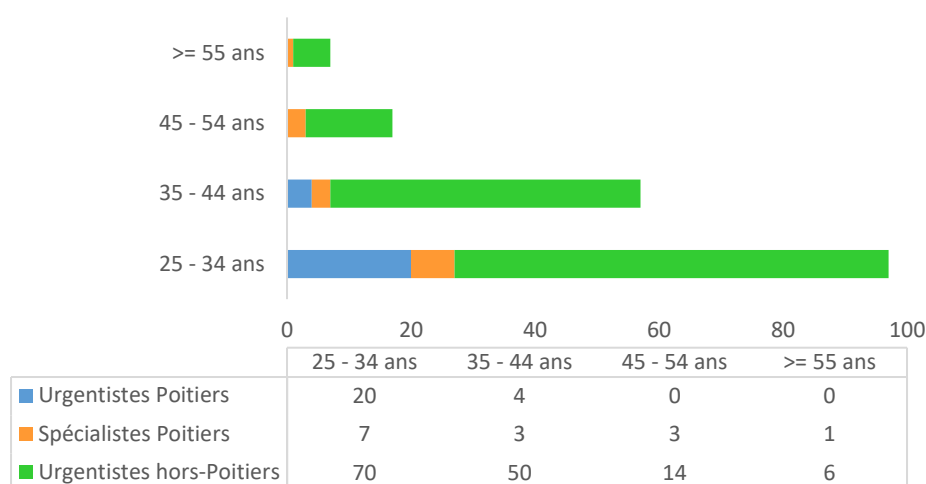


Figure 18. Répondants à l'étude classés par âge, spécialité et lieu d'exercice

Concernant les médecins exerçant au CHU de Poitiers, 63 % étaient urgentistes (24 sur les 39 praticiens du service), 13 % d'infectiologues (5 sur les 6 praticiens du service), 13 % de réanimateurs (5 praticiens) et 11 % de médecins internistes (4 sur les 6 praticiens du service) ont répondu au questionnaire. Le *sex-ratio* était de 1,4 et 75 % des répondants avaient moins de 34 ans (n = 27) (Figure 18).

Cent quarante urgentistes exerçant dans les autres CHU de France ont participé à l'étude. L'Annexe 9 détaille le nombre de répondants par CHU. Le *sex-ratio* était de 1. La moitié des répondants avait moins de 34 ans (n = 70) (Figure 18).

Lorsqu'on demandait aux participants quelles étaient les recommandations auxquelles ils se référaient pour la prise en charge du paludisme, les réponses étaient : « les recommandations de la SPILF » dans 84 % des cas (n = 149), « les recommandations de l'OMS » dans 13 % des cas (n = 24), « autres, précisez » avec détaillé en texte libre « protocoles institutionnels locaux », dans 10 % des cas (n = 18). Notons que les recommandations « les recommandations de l'HAS » qui n'existent pas, étaient citées dans 31 % des cas (n = 55) (Tableau 11). Les répondants disaient avoir consulté les recommandations depuis moins de 6 mois dans 25 % des cas (n = 55), entre 6 mois et 2 ans auparavant dans 51 % des cas (n = 112) ou plus de 2 ans auparavant dans 25 % des cas (n = 55).

Le bilan biologique correct et adapté à la recherche des signes de gravité du paludisme était choisi dans 70 % des cas (n = 155).

L'évaluation des connaissances des signes cliniques ou biologiques de gravité était sanctionnée par une note (cotée respectivement de -16 à +16 et de -18 à +18), dont la médiane était respectivement de 2 (IQR [0 ; 6]) et de 9 (IQR [5 ; 12]), sans différence significative entre les sous-groupes (Tableau 10).

|                 |             |                           | Médiane [IQR] | <i>p-value</i>  |
|-----------------|-------------|---------------------------|---------------|-----------------|
| Note clinique   | Générale    |                           | 2 [0 ; 6]     | <i>p</i> = 0,25 |
|                 | Sous-groupe | Spécialistes              | 2 [2 ; 6]     |                 |
|                 |             | Urgentistes Poitiers      | 0 [-2 ; 4]    |                 |
|                 |             | Urgentistes hors-Poitiers | 2 [0 ; 6]     |                 |
| Note biologique | Générale    |                           | 9 [5 ; 12]    | <i>p</i> = 0,49 |
|                 | Sous-groupe | Spécialistes              | 7 [4 ; 16]    |                 |
|                 |             | Urgentistes Poitiers      | 8 [3 ; 12]    |                 |
|                 |             | Urgentistes hors-Poitiers | 9 [5 ; 13]    |                 |

Tableau 10. Evaluation de la conformité des réponses des praticiens concernant les signes clinico-biologiques à rechercher lors d'un épisode palustre.

Les répondants considéraient qu'un ECG devait être réalisé de façon systématique dans 61 % des cas ( $n = 136$ ) et seulement en cas de signe de gravité dans 38 % des cas ( $n = 84$ ). L'analyse en sous-groupe montrait que les « spécialistes » (infectiologues, réanimateurs et internistes) ( $n = 13$  ; 93 %) demandaient plus souvent un ECG que les urgentistes, qu'ils exercent à Poitiers ( $n = 13$  ; 54 %) ou ailleurs en France ( $n = 85$  ; 61 %) ( $p = 0,041$ ).

Lorsqu'on demandait quel était le traitement initial à instaurer en cas de paludisme grave à *P. falciparum*, les réponses étaient adéquates dans 62 % des cas ( $n = 138$ ) sans différence significative entre les trois groupes ( $p = 0,44$ ). En ce qui concerne le relais *per os* d'une forme grave, les réponses étaient exactes dans 40 % des cas ( $n = 88$ ) sans différence significative entre les trois groupes ( $p = 0,41$ ). Dans le cas de la prise en charge du paludisme non grave à *P. falciparum*, il n'était pas retrouvé de différence significative entre les sous-groupes ( $p = 0,24$ ), les réponses étaient justes dans 25 % des cas ( $n = 55$ ). Enfin, le traitement de référence d'un accès palustre non grave à *P. non-falciparum*, était conforme aux recommandations dans 41 % des cas ( $n = 91$ ) sans que l'on mette en évidence de différence entre les sous-groupes ( $p = 0,78$ ).

Les professionnels interrogés connaissaient le rythme exact d'administration et la posologie correcte de l'artésunate dans respectivement 14 % des cas ( $n = 30$ ) et 23 % des cas ( $n = 51$ ). Les « spécialistes » connaissaient plus souvent le rythme exact d'administration de l'artésunate ( $p = 0.04$ ).

La primaquine était connue des prescripteurs répondants dans 18 % des cas ( $n = 39$ ) : son rôle dans la prévention des accès de reviviscence de paludisme à *P. vivax* et *P. ovale* était cité dans 19 % des cas ( $n = 41$ ). L'analyse des sous-groupes montre que les « spécialistes » (infectiologues, réanimateurs et internistes) connaissaient plus souvent cette molécule et son intérêt (respectivement  $p = 0,0014$  et  $p = 0,017$ ) que les urgentistes.

On ne retrouvait pas de différence significative entre les urgentistes de Poitiers, les urgentistes hors-Poitiers et les « spécialistes » (infectiologues, réanimateurs et médecins internistes) sur le mode de prescription en ATU de la primaquine et de l'artésunate dans respectivement : 54 % des cas ( $n = 53,6$ ), 46 % des cas ( $n = 11$ ) et 71 % des cas ( $n = 10$ ) ( $p = 0,30$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre ces sous-groupes lorsqu'on les interrogeait sur où se procurer une demande d'ATU ( $p = 0,40$ ) ou si cette demande d'ATU était un frein à la prescription de ces molécules ( $p = 0,69$ ).

| Réponses données par les participants                       |                                      | Sous-groupes n (%) |                         |                           |         |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|-------------------------|---------------------------|---------|
|                                                             |                                      | Spécialistes       | Urgentistes de Poitiers | Urgentistes hors-Poitiers | p-value |
| Recommandations déclarées comme consultées                  | « SPILF »                            | 13 (93)            | 23 (96)                 | 113 (81)                  | 0,11    |
|                                                             | « OMS »                              | 2 (14)             | 6 (25)                  | 16 (11)                   | 0,20    |
|                                                             | « HAS »                              | 6 (43)             | 8 (33)                  | 41 (30)                   | 0,56    |
|                                                             | « HCSP »                             | 3 (21)             | 1 (4)                   | 4 (3)                     | 0,006   |
|                                                             | Réponse libre : protocole interne    | 0 (0)              | 0 (0)                   | 18 (13)                   | 0,07    |
| Bilan biologique adéquat                                    |                                      | 12 (86)            | 15 (63)                 | 95 (68)                   | 0,31    |
| ECG                                                         | Systématique                         | 13 (93)            | 13 (54)                 | 85 (61)                   | 0,041   |
|                                                             | Si quinine                           | 1 (7)              | 11 (46)                 | 53 (38)                   | 0,045   |
|                                                             | Non                                  | 0 (0)              | 0 (0)                   | 2 (1)                     | 0,76    |
| Traitement initial des formes graves à <i>P. falciparum</i> | Quinine                              | 1 (7)              | 7 (29)                  | 47 (33)                   | 0,12    |
|                                                             | Artésunate                           | 10 (71)            | 16 (67)                 | 80 (57)                   | 0,43    |
|                                                             | Indifféremment quinine ou artésunate | 0 (0)              | 1 (4)                   | 12 (9)                    | 0,41    |
|                                                             | NSP                                  | 3 (22)             | 0 (0)                   | 1 (1)                     | <0,0001 |
| Traitement relais des formes graves à <i>P. falciparum</i>  | Atovaquone-Proguanil                 | 2 (14)             | 4 (17)                  | 37 (27)                   | 0,39    |
|                                                             | ACT                                  | 8 (58)             | 9 (37)                  | 55 (39)                   | 0,41    |
|                                                             | Quinine <i>per os</i>                | 2 (14)             | 7 (29)                  | 24 (17)                   | 0,34    |
|                                                             | NSP                                  | 2 (14)             | 4 (17)                  | 24 (17)                   | 0,96    |
| Traitement des formes non graves à <i>P. falciparum</i>     | Atovaquone-Proguanil                 | 8 (58)             | 11 (46)                 | 72 (51)                   | 0,79    |
|                                                             | ACT                                  | 2 (14)             | 4 (16)                  | 41 (29)                   | 0,24    |
|                                                             | Artésunate                           | 0 (0)              | 2 (8)                   | 1 (1)                     | 0,02    |
|                                                             | Quinine <i>per os</i>                | 2 (14)             | 5 (21)                  | 15 (11)                   | 0,37    |
|                                                             | Quinine IV                           | 0 (0)              | 1 (4)                   | 1 (1)                     | 0,30    |
|                                                             | NSP                                  | 2 (14)             | 1 (4)                   | 10 (7)                    | 0,51    |
| Traitement des formes non graves à <i>P. non-falciparum</i> | Atovaquone-Proguanil                 | 2 (14)             | 7 (27)                  | 37 (26)                   | 0,57    |
|                                                             | ACT                                  | 0 (0)              | 1 (4)                   | 12 (9)                    | 0,41    |
|                                                             | Chloroquine                          | 3 (21)             | 5 (22)                  | 41 (29)                   | 0,60    |
|                                                             | Quinine <i>per os</i>                | 1 (7)              | 4 (17)                  | 6 (4)                     | 0,06    |
|                                                             | Indifféremment ACT ou chloroquine    | 3 (21)             | 2 (8)                   | 11 (8)                    | 0,24    |
|                                                             | NSP                                  | 5 (37)             | 5 (22)                  | 33 (24)                   | 0,55    |
| Rythme correct d'administration de l'artésunate             |                                      | 4 (29)             | 0 (0)                   | 22 (16)                   | 0,04    |
| Dose correcte d'artésunate                                  |                                      | 6 (43)             | 6 (25)                  | 34 (24)                   | 0,32    |
| Connaissance de la primaquine                               |                                      | 7 (50)             | 2 (8)                   | 20 (14)                   | 0,0014  |

| Réponses données par les participants                     |                                                                                | Sous-groupes n (%) |                         |                           |         |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------|---------------------------|---------|
|                                                           |                                                                                | Spécialistes       | Urgentistes de Poitiers | Urgentistes hors-Poitiers | p-value |
| Indication de la primaquine                               | Prévention des accès de reviviscence à <i>P. vivax</i> et <i>P. ovale</i>      | 6 (43)             | 2 (8)                   | 22 (16)                   | 0,017   |
|                                                           | Traitement curatif des accès palustres résistants                              | 0 (0)              | 0 (0)                   | 5 (3)                     | 0,50    |
|                                                           | Réduire la transmission de <i>P. falciparum</i> en zone de faible transmission | 0 (0)              | 1 (4)                   | 6 (4)                     | 0,73    |
|                                                           | NSP                                                                            | 8 (57)             | 21 (88)                 | 114 (87)                  | 0,059   |
| Connaissance de l'ATU de l'artésunate et de la primaquine |                                                                                | 10 (71)            | 11 (46)                 | 75 (54)                   | 0,30    |
| Connaissance de la façon de se procurer une demande d'ATU |                                                                                | 7 (50)             | 8 (33)                  | 67 (48)                   | 0,40    |
| Perception de l'ATU comme d'un frein à la prescription    |                                                                                | 5 (36)             | 8 (33)                  | 38 (27)                   | 0,69    |

Tableau 11. Description des réponses données au questionnaire par l'ensemble des praticiens interrogés en sous-groupes (en fonction du lieu d'exercice et de la spécialité).

NSP : ne sait pas

### 3. Partie 3 : Projet « Paluclic »

« Paluclic » propose le ou les traitements adaptés et recommandés à l'état du patient pris en charge en prenant en compte les signes cliniques, biologiques et ECG.

Après avoir renseigné les différents items (Figures 19 de A à E), un fichier synthétique reprenant les données anamnestiques, cliniques et biologiques est généré (Figure 20 et Figure 21) pouvant être édité en format .pdf, permettant une traçabilité de la prise en charge, notamment pour les services d'aval.



#### A propos

Paluclic est un outil d'aide à l'orientation et la prise-en-charge des patients atteints du paludisme en France. À l'usage des professionnels de la santé, il rappelle quels sont les traitements appropriés pour un patient (molécules et doses) ainsi que vers où orienter ce dernier (service de réanimation, service « conventionnel », ou retour-à-domicile). Dans l'optique d'éliminer les tâches fastidieuses, il automatise l'édition des formulaires ATU et génère un dossier récapitulatif regroupant toutes les données nécessaires à la prise-en-charge ultérieure du patient dans les différents services où il sera transféré. L'outil paluclic a été développé à l'initiative de M. Romain LEROY, doctorant au CHU de Poitiers, dans le cadre de son projet de thèse.

#### Références

L'intégralité des informations et des recommandations relatives à l'orientation, le traitement et la prise en charge des patients sont basées sur les recommandations de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et de la SPILF (Société de Pathologie de Langue Française).

Cliquez [ici](#) pour voir les références en détails

#### Comment ça marche ?

- 1 Cliquez sur le bouton « Faire un bilan » pour atteindre les formulaires clinique et biologique.
- 2 Remplissez les formulaires avec les informations du patient, puis validez.
- 3 Prenez connaissance des traitements recommandés, imprimer les documents ...

**Faire un bilan** ➔

A. Page

d'accueil




### Bilan de base

L'objectif du bilan lors d'une suspicion de paludisme est triple :

- Affirmer le diagnostic.
- Rechercher la présence de signe de gravité
- S'assurer de la sécurité pré-thérapeutique

Ce bilan minimal se compose de :

- Prise de sang :
  - Numération Formule Sanguine
  - Glycémie
  - Ionogramme avec Bicarbonates.
  - Créatininémie, urée
  - Bilirubine totale
  - Lactates
  - Gaz du sang veineux
  - Recherche d'infection palustre (Frottis sanguin / goutte épaisse etc...)
  - Parasitémie
- Electrocardiogramme (calcul du QTc)

Accueil

Terrain du patient

B. Page 2 :

Bilan à réaliser




### Terrain du patient

|                               |                              |                           |                          |
|-------------------------------|------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Identifiant :                 | Taille (cm):                 | Poids (Kg):               | Température (°C):        |
| BRANAT                        | 180                          | 70                        | 39                       |
| Sexe :                        | Deficit en G6PD :            | Grossesse en cours :      | Trimestre de grossesse : |
| Homme                         | Ne sait pas                  | Non                       | 1                        |
| Traitement allongeant le QT : | Immunodépression :           | Splenectomie :            | Taille du QTc :          |
| Ne sait pas Indices           | Non                          | Non                       | Non réalisé              |
| Pays de contamination :       | Date d'arrivée dans ce pays: | Date de retour en France: | Date des 1er symptômes : |
| Côte d'Ivoire                 | 19/02/2014                   | 19/06/2014                | 21/06/2014               |
| Prophylaxie utilisée :        | Valeur prophylaxie :         | Précision :               | Commentaires :           |
| Oui                           | Doxycycline                  |                           |                          |

Critères ambulatoire :

Espèce de plasmodium :

Falciparum

Méthodes diagnostique utilisées :

Ne sait pas

Entourage familial :

Non

Bonne observance attendue :

Non

Garantie de délivrance immédiate :

Non

Proximité de l'hôpital :

Non

Possibilité d'une consultation :

Non

Bilan Base

Signe Clinique

C. Page 3 :

Caractéristiques  
du patient



## Signe Clinique

|                                                |                                          |                                                |
|------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Score de Glasgow :                             | Saturation (%) :                         | Frequence respiratoire (/min) :                |
| <input type="text" value="15"/>                | <input type="text" value="96"/>          | <input type="text" value="12"/>                |
| Frequence cardiaque (bpm) :                    | Tension artérielle systolique (mmHg) :   | Confusion :                                    |
| <input type="text" value="91"/>                | <input type="text" value="125"/>         | Non renseigné <input type="button" value="v"/> |
| Prostration :                                  | Trouble de la conscience :               | Trouble neurologique :                         |
| Non renseigné <input type="button" value="v"/> | Non <input type="button" value="v"/>     | Non <input type="button" value="v"/>           |
| Trouble digestif :                             | Convulsion :                             | Nombre de convulsions (/24h) :                 |
| Non <input type="button" value="v"/>           | Non <input type="button" value="v"/>     | <input type="text"/>                           |
| Ictere :                                       | Oedeme pulmonaire :                      | Drogues vasopressives :                        |
| Absence <input type="button" value="v"/>       | Absence <input type="button" value="v"/> | Non <input type="button" value="v"/>           |
| Suspicion clinique d'OAP :                     | Saignement spontane :                    | Purpura :                                      |
| Non <input type="button" value="v"/>           | Non <input type="button" value="v"/>     | Non <input type="button" value="v"/>           |

D. Page 4 :

Signes cliniques  
du patient

Terrain du patient

Signe Biologique



## Signe Biologique

|                                      |                                  |                                   |
|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Bicarbonates (mM) :                  | Lactates (mM) :                  | potentiel hydrogène / ph :        |
| <input type="text" value="26"/>      | <input type="text" value="0.9"/> | <input type="text" value="7.41"/> |
| Signe clinique d'acidose :           | Glycemie (mM) :                  | Hémoglobine (g/dL) :              |
| Non <input type="button" value="v"/> | 4.9 <input type="text"/>         | 15 <input type="text"/>           |
| Plaquettes :                         | Globule Blanc :                  | Hématocrite :                     |
| 176000 <input type="text"/>          | 3900 <input type="text"/>        | 42 <input type="text"/>           |
| Creatininémie (μM) :                 | Urée sanguine (mM) :             | Dilurèse (ml/h) :                 |
| 102 <input type="text"/>             | 7 <input type="text"/>           | 1000 <input type="text"/>         |
| Bilirubine (μM) :                    | Parasitémie (%) :                |                                   |
| 12 <input type="text"/>              | 0.01 <input type="text"/>        |                                   |

E. Page 5 :

Signes  
biologiques du  
patient

Signe Clinique

Récapitulatif

Figures 19. A à E : Captures d'écran des différentes pages du « Palucllic ».



## Récapitulatif

### Critères de gravité

- Immuno-dépression : non
- Grossesse : non
- Splénectomie : non
- Déficit en G6PD : non connu
- Troubles digestifs : non
- Ictère clinique : non
- Défaillance neurologique : non
- Défaillance cardio-circulatoire : non
- Défaillance respiratoire : non
- Hémorragie clinique : non
- Hémoglobininurie macroscopique : non
- Anémie sévère : non
- Hypoglycémie : non
- Ictère biologique : non
- Insuffisance rénale : non
- Hyperparasitémie : non
- Hyperlactatémie : non
- Acidose : non

Modifier

Nouveau Bilan

### Recommandations médicales

- Intention n°1 Eurartesim par voie orale, 3cp à 320/40mg par jour pendant 3 jours.
  - Eurartesim doit être pris par voie orale avec de l'eau sans aliment. Chaque dose se prend au moins 3 heures après le dernier repas. Les patients ne doivent consommer aucun aliment pendant les 3 heures suivant la prise d'une dose. Les comprimés peuvent être écrasés et mélangés avec de l'eau. Le mélange doit être consommé immédiatement après la préparation.
- OU Malarone par voie orale, 4cp à 250/100mg par jour à heure fixe pendant 3 jours.
  - Malarone doit être pris par voie orale avec un repas ou une boisson lactée pour favoriser l'absorption de l'atovaquone. Les comprimés peuvent être écrasés et mélangés avec de l'eau. Le mélange doit être consommé immédiatement après la préparation.
- OU Riamet par voie orale, 4cp à H0-H8-H24-H36-H60.
  - Riamet doit être pris par voie orale avec un repas ou une boisson lactée. Les comprimés peuvent être écrasés et mélangés avec de l'eau. Le mélange doit être consommé immédiatement après la préparation.
- + Associer un dépistage à la recherche d'un déficit en G6PD
- Intention n°2 Quinine par voie orale, 1cp à 500mg + 1/2cp à 125mg 3 fois par jour pendant une durée de 5 à 7 jours.
  - En 3 prises espacées de 8 heures. Surveiller la glycémie (la quinine induit l'augmentation de la sécrétion d'insuline risquant d'induire une hypoglycémie)
- + Associer un dépistage à la recherche d'un déficit en G6PD

Imprimer

Figure 20. Capture d'écran d'un exemple du récapitulatif d'un patient « non grave ».



## Récapitulatif

### Critères de gravité

- Immuno-dépression : non
- Grossesse : non
- Splénectomie : non
- Déficit en G6PD : non connu
- Troubles digestifs : non
- Ictère clinique : non
- Défaillance neurologique : **OUI**
- Défaillance cardio-circulatoire : non
- Défaillance respiratoire : non
- Hémorragie clinique : non
- Hémoglobininurie macroscopique : non
- Anémie sévère : non
- Hypoglycémie : non
- Ictère biologique : non
- Insuffisance rénale : non
- Hyperparasitémie : non
- Hyperlactatémie : non
- Acidose : **A SURVEILLER**

Modifier

Nouveau Bilan

Imprimer

### Recommandations médicales

- Intention n°1 Artésunate IV par voie intraveineuse, 2.4mg/kg (soit 192.0mg) à l'admission, à 12h à 24h puis 2.4mg/kg (soit 192.0mg) toutes les 24h pendant 3 jours, soit 6 injections.
  - La solution doit être administrée par voie intraveineuse immédiatement après reconstitution ou dans un délai de 6 heures au maximum. La vitesse d'injection est de 3 mL/min. L'administration de la solution dans une perfusion n'est pas recommandée. En l'absence d'études de compatibilité l'ARTESUNATE ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments
- Intention n°2 Quinine IV par voie intraveineuse, 20mg/kg (soit 1600.0mg) pour la dose de charge puis 10mg/kg/8h (soit 800.0mg/8h) par IVSE au minimum pendant 24 heures.
  - Par voie intraveineuse lente EXCLUSIVEMENT. Dilution dans du « Glucosé 5 ou 10 % » ou du « Chlorure de sodium à 0,9 % » Dose de charge : 20 mg de sel de quinine/kg Puis : 10 mg/kg/8h en IVSE. Durée : au minimum pendant 24 heures

Figure 21. Capture d'écran d'un exemple du récapitulatif d'un patient « grave ».

## IV. Discussion

### 1. Partie 1 : Etude de cas aux urgences du CHU de Poitiers

De nombreuses études internationales se sont intéressées aux modalités de prise en charge du paludisme, première maladie tropicale dans le monde. La majorité d'entre-elles concerne l'évaluation de l'état des connaissances des attitudes et des pratiques des populations confrontées au paludisme (166,167), ou l'évaluation des connaissances des voyageurs partant en zone d'endémie palustre (168–172).

Parmi les articles concernant le paludisme d'importation, nombreux sont ceux s'intéressant aux cas admis en réanimation (173–176) ou aux cas pédiatriques (177–179). Les études françaises concernant la prise en charge du paludisme (173–175,177,179–182) sont toutes antérieures à l'arrivée, en 2015, de l'artésunate et de ses dérivés dans les recommandations de l'OMS. Notre étude est donc originale de par le fait qu'elle s'intéresse à la prise en charge des adultes dans un service d'urgence et de par le fait qu'elle se réfère aux dernières recommandations en vigueur.

Cette étude avait pour objectif d'identifier les déterminants de la qualité de prise en charge des infections palustres de l'adulte dans le service des urgences du CHU de Poitiers. Notre étude monocentrique n'est pas généralisable à l'ensemble des services d'urgences de CHU français, mais a permis de répondre à son objectif.

Les résultats montrent un lien évident et déjà décrit concernant l'observance imparfaite des prophylaxies anti-palustres et la survenue d'infection par

*Plasmodium* (173,174,180,181). Cependant, nous retrouvons dans ce travail une utilisation plus importante des traitements prophylactiques, pouvant être en rapport avec le recrutement de 17 % de militaires parmi la population incluse. En effet, les militaires sont soumis dans le cadre de leur mission à une obligation de prise de chimioprophylaxie dans les pays d'endémie palustre (183), ce résultat est donc soumis à un biais de sélection et/ou de déclaration. Néanmoins, nous pouvons constater que la prise de cette prophylaxie était imparfaite.

Les pays de contaminations étaient essentiellement en Afrique de l'Ouest : l'espèce plasmodiale prédominante était *P. falciparum*, ce qui est conforme aux données de la littérature des cas de paludisme d'importation en France (11,173–175,177,179–182) ainsi qu'à l'épidémiologie des pays d'Afrique de l'Ouest visités par les patients inclus dans cette étude (8,146).

Ce travail montre qu'en moyenne, seulement 12 signes de gravité sur 17 soit 70 % étaient recherchés lors de la prise en charge des patients. De plus, l'analyse rétrospective des données clinico-biologiques des dossiers montre que 25 patients présentaient des signes de gravité mais que seulement 15 (60 %) ont été orientés dans un service adapté à leur « gravité clinico-biologique ». Cette proportion de signes non recherchés peut s'expliquer par plusieurs facteurs : un recours à des recommandations inadaptées ou obsolètes par les professionnels de santé, des seuils de gravités définis par les recommandations qui diffèrent des seuils des pathologies plus fréquentes pouvant être à l'origine d'erreurs d'interprétation (comme par exemple la valeur de la pression artérielle systolique, classiquement < 90 mmHg en cas sepsis) ou encore ne pas prendre en compte des signes classiquement recherchés pour évaluer l'état hémodynamique d'un patient (comme par exemple la fréquence cardiaque). Ainsi, « Paluclic »

propose de pallier à ces difficultés en proposant une recherche exhaustive des signes de gravité en se référant aux recommandations en vigueur.

Notre étude met en évidence les difficultés de prise en compte exhaustive des critères cliniques et biologiques de gravité du paludisme ainsi que du choix du traitement à mettre en œuvre.

Concernant le traitement reçu par les patients inclus, 19 d'entre eux (21 %) avaient reçu un traitement non conforme aux recommandations et 6 (6,7 %) un traitement sous-optimal. Ces résultats restent cependant meilleurs que ceux de l'étude d'Elmansouf *et al.* où seulement 32 % des prises en charge étaient conformes aux recommandations de l'époque, engendrant un surcoût non négligeable lié essentiellement à une durée d'hospitalisation prolongée à la surestimation de la gravité et donc recours à un traitement inadapté (177).

Le sujet de notre étude portant sur la prise en charge aux urgences, le suivi des patients n'a pas été effectué au-delà du service des urgences. Cette étude ouvre donc la voie à des travaux de recherche s'intéressant aux conséquences de ces erreurs initiales de prise en charge aussi bien sur le plan médical (complications secondaires, iatrogénie *etc...*) que sur le plan économique (durée d'hospitalisation, coût d'une mauvaise orientation, coût du mésusage des traitements *etc...*).

Un ECG n'était pas systématiquement réalisé chez tous les patients impaludés, cependant les patients orientés dans le service de réanimation en avaient significativement plus souvent que les patients orientés dans les autres services. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que tout patient orienté dans un service de réanimation doit faire l'objet d'un avis pris auprès d'un réanimateur, et que l'ECG fait partie du bilan systématique de tout patient grave admis en réanimation et sert également de bilan pré-thérapeutique. En effet,

les patients admis en réanimation qui, par définition présentent des signes de gravité, étaient susceptibles de pouvoir recevoir de la quinine soit en 1<sup>ère</sup> intention avant 2013, soit en 2<sup>nde</sup> intention après 2013, or la quinine est pourvoyeuse d'allongement du QT nécessitant la réalisation au préalable d'un ECG (125,127).

Un avis spécialisé était demandé respectivement dans 100 % et 50 % des cas si les patients étaient orientés en réanimation ou en service de maladies infectieuses. Ces différences peuvent s'expliquer par deux facteurs : tout d'abord les modalités de délivrance d'avis puis celles d'admission du service. En effet, les réanimateurs et les infectiologues sont joignables 24 h/24 cependant, les réanimateurs sont soumis à un système de garde sur place, tandis que les infectiologues sont soumis à un système d'astreinte de sécurité téléphonique. Le second facteur réside dans les modalités d'admission du service : les patients ne pouvaient pas être admis en service de réanimation sans l'évaluation et l'accord préalables d'un réanimateur. En revanche, la demande d'avis auprès des infectiologues était facultative pour orienter le patient dans un service de « médecine ». On peut donc supposer qu'en période d'astreinte (soir et jours fériés) et pour des patients considérés comme « non graves », les infectiologues étaient moins sollicités. Afin d'explorer ce biais potentiel, de prochaines études pourraient interroger les urgentistes sur les facteurs déterminants leur demande d'avis (comme par exemple selon l'horaire auquel l'avis est demandé, selon l'interlocuteur ou la gravité ressentie, ou selon le degré de doute sur la prise en charge *etc...*).

## 2. Partie 2 : Evaluation des connaissances des professionnels de santé

A notre connaissance, aucune étude européenne portant sur l'évaluation des connaissances des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du paludisme n'a été réalisée depuis les dernières recommandations de l'OMS (123).

Dans ce travail nous nous sommes ensuite intéressés à l'évaluation des connaissances de deux populations distinctes, successivement : les praticiens impliqués dans la prise en charge du paludisme au CHU de Poitiers puis, les urgentistes de France. Nous avons recueilli un faible taux de réponse (43 % des CHU, avec des réponses variables entre les CHU). Cette faible participation pourrait s'expliquer par une surcharge de travail pour les praticiens ou par le fait que les médecins sont rebutés à l'idée de répondre aux enquêtes par internet en vue de thèses à cause d'une trop grande sollicitation ou une faible connaissance du sujet entraînant donc un biais de désirabilité sociale. Une manière de contourner cette difficulté serait de proposer une enquête multicentrique sous l'égide de sociétés savantes telles que la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU), avec un protocole de relance plus incisif que le nôtre.

Cependant nous avons constaté que les centres répondeurs comptent parmi les CHU confrontés régulièrement aux cas de paludisme d'importation, ce qui peut constituer un biais de sélection à l'origine d'une surévaluation des connaissances générales, donc non généralisable à l'ensemble des services d'urgences de CHU français.

Parmi les praticiens ayant répondu au questionnaire, la majorité des répondants avait consulté des recommandations sur le paludisme depuis moins de deux ans, c'est-à-dire après

la publication des recommandations OMS 2013 sur la prise en charge des cas graves de paludisme. Les sources citées étaient en majorité les recommandations de la SPILF 2007 tandis que celles de l'OMS semblaient très peu connues. Certains centres (dont Nantes, Marseille) suivent leurs propres protocoles de prise en charge, rédigés par leurs experts. Dans 1/3 des cas, une recommandation « leurre » (en l'occurrence la proposition recommandation « HAS ») a été citée, ce qui peut s'expliquer par un biais de désirabilité sociale.

L'évaluation des connaissances des professionnels de santé par notre questionnaire montrait que les signes de gravité biologiques étaient mieux connus que les signes cliniques, sans différence significative selon les professions. Concernant la réalisation d'un ECG, sa réalisation était considérée comme systématique ou à faire seulement en cas de signe de gravité dans des proportions équivalentes à ce que nous retrouvions lors de l'évaluation des cas aux urgences de Poitiers. Dans la littérature il est recommandé de surveiller l'ECG des patients en cas de traitement par quinine, de méfloquine ou de fortes doses d'artésunate (123,126,184,185), l'artésunate aux doses recommandées ne semble pas provoquer de troubles cardiologiques (186).

Notre questionnaire montre que les traitements de première intention étaient méconnus par les professionnels de santé, sans différence significative selon qu'ils soient « spécialistes » ou urgentistes. Ces résultats confirment ceux observés dans l'évaluation des pratiques de la prise en charge des cas aux urgences. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les praticiens ne connaissaient pas l'existence des dernières recommandations. Une meilleure diffusion des nouvelles recommandations pourrait être mise en place au sein de l'institution, permettant ainsi de remédier à un temps de latence trop élevée entre leur publication et leur adoption, par exemple sur INTRANET.

La primaquine était peu connue par les urgentistes ce qui semble logique puisque cette molécule nécessite de connaître le statut G6DP du patient avant son utilisation. Celui-ci n'est disponible qu'après la prise en charge aux urgences.

Ce travail permet donc de dégager des axes d'amélioration dans la prise en charge du paludisme à travers le renforcement de l'accès aux recommandations, le rappel des critères cliniques et biologiques, mais également des molécules à choisir en première intention ou leur(s) alternative(s).

Dans ce contexte nous avons souhaité développer un outil permettant de faciliter et d'optimiser cette prise en charge : « Paluclic ».

### 3. Partie 3 : Projet « Paluclic »

A notre connaissance, il n'existe pas ce jour de SADAM, proposant une aide au diagnostic ni à la prise en charge thérapeutique des cas de paludisme.

Le projet « Paluclic » constitue donc un outil innovant qui, à la lumière des difficultés mises en évidence dans les parties 1 et 2, pourrait permettre de mieux guider les praticiens tout au long de leur prise en charge du paludisme.

En effet, étant basé sur les recommandations OMS 2015, il assure à son usager de bénéficier des recommandations en vigueur après avoir renseigné les données clinico-biologiques de façon exhaustive, minimisant ainsi le risque d'oubli d'un signe de gravité. Cette étape permet également d'avoir recours à un avis spécialisé de façon plus systématique.

Le traitement proposé est adapté à l'état du patient, ce qui permet d'accroître l'efficacité de la prise en charge en évitant les erreurs liées à une mauvaise évaluation du patient et aux erreurs liées au processus de raisonnement clinique.

« Paluclic » indique aussi très clairement les doses et la fréquence de prescription des traitements, ce qui permet un gain de temps au professionnel (évitant la recherche des informations dans les RCP ou les recommandations officielles).

Un dossier détaillé concernant le patient (renseignements administratifs, informations utiles relatives au voyage, données clinico-biologiques, traitement initié) est éditable en format .pdf, ce qui permet d'établir une traçabilité du patient tout au long de sa prise en charge ce qui constitue un réel intérêt dans ce contexte de pathologie potentiellement urgente.

Actuellement, les limites de « Paluclic » résident dans le fait que d'une part ce site a été réalisé et codé bien en amont des dernières recommandations de la SPILF. Et que d'autre part, il s'adresse exclusivement aux cas adultes. Cependant les différences entre les recommandations de la SPILF de 2017 et celles de l'OMS de 2015 sont minimales (Tableau 6).

Cependant nous pourrions nous affranchir de ces limites :

1. En effectuant une mise à jour des algorithmes de prise en charge avec les nouvelles recommandations éditées par la SPILF en 2017.
2. En créant puis codant des algorithmes adaptés aux cas pédiatriques.
3. De plus, pour être utile notre projet nécessite une visibilité suffisante auprès des professionnels, il pourrait être envisagé de le faire diffuser, une fois optimisé, par les principales sociétés savantes françaises : la SPILF, la SFMU et la Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR).

A ce jour, « Paluclic » est codé (adapté pour une utilisation WEB et/ou SMARTPHONE Android), les noms de domaine « paluclic.fr » et « paluclic.com » ont été déposés. Le site est à la recherche d'un hébergeur pour le mettre en ligne.

A terme, il serait intéressant d'évaluer l'impact de cet outil sur la prise en charge des patients aux urgences dans le cadre de travaux ultérieurs afin de montrer s'il contribue à l'améliorer.

## V. Conclusions

Ce travail nous a permis de mettre en évidence les difficultés théoriques, par l'envoi du questionnaire aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du paludisme, mais également des difficultés en pratiques par l'étude des cas de paludisme au CHU de Poitiers entre 2012 et 2015.

Ces résultats ne sont certes pas généralisables à l'ensemble des services d'urgence français, mais ils permettent de définir des pistes de réflexions pour l'amélioration des prises en charge en cas de paludisme.

Notre travail a également permis la conception du logiciel « Paluclic » : un outil d'aide au diagnostic et à la thérapeutique, d'utilisation simple, compatible avec le fonctionnement d'un service d'urgences, pour permettre une prise en charge rationnelle et raisonnée destiné à améliorer et de faciliter la prise en charge des patients impaludés.

## VI. Glossaire

D'après *Battle et al.* (27).

- **Infection** (*Infection*) : présence du parasite sous toutes ses formes.
- **Incubation** (*Incubation*) : période entre l'inoculation de sporozoïtes et le relargage de mérozoïtes dans le sang (cycle primaire exo-érythrocytaire).
- **Phase d'état** (*Patency*) : période de la première crise clinique, avec mise-en-évidence des parasites sous formes asexuées.
- **Recrudescence** : (la période suivant la « *sub-patency* ») lorsque les parasites peuvent-être mis-en-évidence.
- **Latence** (*Latency*) : période entre la 1<sup>ère</sup> crise clinique et la rechute.
- **Rechute** (*Relapse*) : mise-en-évidence d'une parasitémie issue de l'activation des formes latentes.
- **Réinfection** : mise-en-évidence dans le sang de parasites sous forme asexuée issus d'une nouvelle inoculation de sporozoïtes.
- **Récurrence** : mise-en-évidence d'une nouvelle parasitémie survenant à tout moment après la clairance d'une infection initiale, et dont l'origine ne peut pas être considérée avec certitude ni comme une réinfection, ni une recrudescence, ni une rechute.
- **Taux parasitaire à *P. x*** (*Plasmodium x Parasite Rate = PxPR*) avec *x* : *falciparum*, *vivax*, *knowlesi*, *malariae*, *ovale*) : proportion de population porteuse de parasites asexués au stade sanguin. Ce taux permet de définir de façon standardisée l'intensité de transmission du paludisme en fonction de l'espèce.

VII. Annexes

## Annexe 1 : les données descriptives de la partie 1

| Variable                                        | Minimum | Quartile inférieur | Médiane | Quartile supérieur | Maximum | Moyenne | Ecart-type | Erreur type |
|-------------------------------------------------|---------|--------------------|---------|--------------------|---------|---------|------------|-------------|
| Age                                             | 15      | 25                 | 32      | 43                 | 73      | 35      | 14,5       | 1,5         |
| Parasitémie                                     | 0       | 0,1                | 0,5     | 1,2                | 45,0    | 2,1     | 5,6        | 0,6         |
| Densité parasitaire                             | 41      | 5090               | 20475   | 61270              | 2353500 | 110406  | 311351     | 37482       |
| Température (°C)                                | 36,5    | 38,3               | 39,1    | 40,1               | 41,4    | 39,2    | 1,2        | 0,1         |
| Fréquence cardiaque (bpm)                       | 63      | 93                 | 102     | 115                | 156     | 104     | 16         | 1,7         |
| Fréquence respiratoire(/min)                    | 14      | 17                 | 20      | 24                 | 34      | 21      | 5,5        | 1,2         |
| Saturation en O2 (%)                            | 93      | 96                 | 97      | 99                 | 100,0   | 97      | 1,7        | 0,2         |
| Leucocytes (/mm <sup>3</sup> )                  | 2200    | 3900               | 5100    | 6500               | 11500   | 5249    | 1752       | 188         |
| Taux d'hémoglobine (g/dL)                       | 5,7     | 12,2               | 13,6    | 14,7               | 16,5    | 13,2    | 2,1        | 0,2         |
| Taux d'hématocrite (%)                          | 17,2    | 36,2               | 39,4    | 42,6               | 48,7    | 38,6    | 6,1        | 0,7         |
| Plaquettes (/mm <sup>3</sup> )                  | 10000   | 69000              | 95000   | 153000             | 283000  | 106977  | 54875      | 5883        |
| Bicarbonates (mM)                               | 14,0    | 23,0               | 24,0    | 25,6               | 30,0    | 23,9    | 2,6        | 0,3         |
| pH                                              | 7,39    | 7,43               | 7,45    | 7,48               | 7,59    | 7,46    | 0,04       | 0,01        |
| Lactates (mM)                                   | 0,76    | 1,13               | 1,30    | 2,10               | 4,65    | 1,68    | 0,84       | 0,12        |
| Glycémie (g/L)                                  | 0,67    | 0,93               | 1,05    | 1,20               | 3,40    | 1,13    | 0,38       | 0,04        |
| Créatininémie (μM)                              | 45,0    | 68,0               | 86,5    | 103,0              | 141,0   | 87,0    | 20,8       | 2,3         |
| Urée sanguin (mM)                               | 1,9     | 3,8                | 4,6     | 5,5                | 9,8     | 4,9     | 1,8        | 0,2         |
| Bilirubine (μM)                                 | 4,0     | 12,0               | 19,0    | 26,0               | 197,0   | 23,4    | 22,9       | 2,5         |
| Pression artérielle systolique (mmHg)           | 72      | 100                | 110     | 121                | 156     | 111     | 15         | 1,6         |
| Pression artérielle diastolique (mmHg)          | 24      | 57                 | 67      | 75                 | 101     | 66      | 13         | 1,4         |
| CRP (mg/L)                                      | 1       | 44                 | 7       | 107                | 260     | 83      | 55         | 6           |
| Nombre de signe de gravité recherché            | 3       | 11                 | 12      | 13                 | 17      | 12      | 2          | 0,2         |
| Nombre de signe de gravité clinique recherché   | 0       | 3                  | 3       | 4                  | 6       | 3,6     | 1,07       | 0,11        |
| Nombre de signe de gravité biologique recherché | 0       | 6                  | 7       | 8                  | 9       | 7,1     | 1,50       | 0,16        |
| Nombre de signe de gravité non recherché        | 0       | 4                  | 5       | 6                  | 14      | 5       | 2          | 0,2         |
| Nombre de vomissement non-recherché             | 0       | 0                  | 0       | 1                  | 1       | 0,34    | 0,47       | 0,05        |
| Nombre de signe de gravité présent              | 0       | 0                  | 0       | 1                  | 4       | 0,5     | 0,8        | 0,1         |

## Annexe 2 : les lieux de naissance des patients

| Pays de naissance         |                     | Fréquence<br>n (%) | Fréquence cumulée<br>n (%) |
|---------------------------|---------------------|--------------------|----------------------------|
| <b>Afrique de l'Ouest</b> | Burkina Faso        | 1 (1)              | 42 (47)                    |
|                           | Bénin               | 4 (4)              |                            |
|                           | Cameroun            | 7 (8)              |                            |
|                           | Centrafrique        | 1 (1)              |                            |
|                           | Congo               | 1 (1)              |                            |
|                           | Côte d'Ivoire       | 5 (6)              |                            |
|                           | Gabon               | 5 (6)              |                            |
|                           | Guinée              | 9 (10)             |                            |
|                           | Mali                | 3 (3)              |                            |
|                           | Nigéria             | 1 (1)              |                            |
|                           | Sénégal             | 5 (6)              |                            |
| <b>Afrique hors-Ouest</b> | Comores             | 1 (1)              | 5 (5)                      |
|                           | Tchad               | 3 (3)              |                            |
|                           | Madagascar          | 1 (1)              |                            |
| <b>France</b>             | Métropolitaine      | 31 (34)            | 38 (41)                    |
|                           | Guyane              | 1 (1)              |                            |
|                           | Nouvelle Calédonie  | 1 (1)              |                            |
|                           | Polynésie française | 4 (4)              |                            |
|                           | Réunion             | 1 (1)              |                            |
| <b>Autre</b>              | Corée du sud        | 1 (1)              | 5 (5)                      |
|                           | Europe              | 1 (1)              |                            |
|                           | NSP                 | 3 (3)              |                            |

NSP : ne sait pas

### Annexe 3 : Les lieux de résidence des patients inclus les 6 derniers mois précédant l'épisode palustre

| Résidence au cours des 6 derniers mois |                          | Fréquence<br>n (%) | Fréquence cumulée<br>n (%) |
|----------------------------------------|--------------------------|--------------------|----------------------------|
| Afrique                                | Afrique (sans précision) | 1 (1)              | 19 (21)                    |
|                                        | Burkina Faso             | 1 (1)              |                            |
|                                        | Bénin                    | 1 (1)              |                            |
|                                        | Cameroun                 | 1 (1)              |                            |
|                                        | Centrafrique             | 1 (1)              |                            |
|                                        | Congo                    | 1 (1)              |                            |
|                                        | Côte d'Ivoire            | 3 (4)              |                            |
|                                        | Gabon                    | 3 (4)              |                            |
|                                        | Guinée                   | 1 (1)              |                            |
|                                        | Guinée équatoriale       | 1 (1)              |                            |
|                                        | Mali                     | 1 (1)              |                            |
|                                        | Nigéria                  | 2 (2)              |                            |
|                                        | Sénégal                  | 2 (2)              |                            |
| France                                 | France                   | 62 (69)            | 62 (69)                    |
| Autre                                  | Europe                   | 1 (1)              | 1 (1)                      |
|                                        | NSP                      | 8 (9)              | 8 (9)                      |

## Annexe 4 : les pays d'endémie visités par les patients

| Les pays visités      |                    | 1 <sup>er</sup> voyage<br>n | 2 <sup>nd</sup> voyage<br>n | Effectif cumulé<br>n (%) | Effectif cumulé<br>n (%) |
|-----------------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Afrique de<br>l'Ouest | Bénin              | 6                           | 1                           | 7 (7)                    | 96 (96)                  |
|                       | Burkina            | 7                           | 1                           | 8 (8)                    |                          |
|                       | Cameroun           | 11                          | 0                           | 11 (11)                  |                          |
|                       | Centrafrique       | 6                           | 1                           | 7 (7)                    |                          |
|                       | Congo              | 1                           | 0                           | 1 (1)                    |                          |
|                       | Côte d'Ivoire      | 15                          | 2                           | 17 (17)                  |                          |
|                       | Gabon              | 9                           | 0                           | 9 (9)                    |                          |
|                       | Ghana              | 0                           | 1                           | 1 (1)                    |                          |
|                       | Guinée             | 12                          | 0                           | 12 (12)                  |                          |
|                       | Guinée équatoriale | 1                           | 0                           | 1 (1)                    |                          |
|                       | Mali               | 8                           | 0                           | 8 (8)                    |                          |
|                       | Nigéria            | 3                           | 0                           | 3 (3)                    |                          |
|                       | Sénégal            | 4                           | 2                           | 6 (6)                    |                          |
|                       | Tchad              | 2                           | 0                           | 2 (2)                    |                          |
|                       | Togo               | 3                           | 0                           | 3 (3)                    |                          |
| Afrique<br>hors Ouest | Comores            | 1                           | 0                           | 1 (1)                    | 3 (3)                    |
|                       | Djibouti           | 0                           | 1                           | 1 (1)                    |                          |
|                       | Madagascar         | 0                           | 1                           | 1 (1)                    |                          |
| Asie                  | Thaïlande          | 1                           | 0                           | 1 (1)                    | 1 (1)                    |

## Annexe 5 : les signes de gravité cliniques et biologiques recherchés ou non chez les patients infectés

|                           |                           | Signes de gravité n (%) |               |
|---------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------|
|                           |                           | Recherchés              | Non recherché |
| <b>Signes cliniques</b>   | Signes neurologiques      | 79 (89)                 | 10 (11)       |
|                           | Ictère clinique           | 31 (35)                 | 58 (65)       |
|                           | Signes hémorragiques      | 18 (20)                 | 71 (80)       |
|                           | Pression artérielle       | 88 (98)                 | 2 (2)         |
|                           | Fréquence respiratoire    | 21 (23)                 | 69 (77)       |
|                           | Saturation O <sub>2</sub> | 87 (97)                 | 3 (3)         |
| <b>Signes biologiques</b> | Taux d'hémoglobine        | 87 (97)                 | 3 (3)         |
|                           | Taux d'hématocrite        | 86 (96)                 | 4 (4)         |
|                           | Excès de base             | 22 (24)                 | 68 (76)       |
|                           | Taux de bicarbonates      | 86 (96)                 | 4 (4)         |
|                           | pH                        | 23 (26)                 | 67 (74)       |
|                           | Lactatémie                | 49 (54)                 | 41 (46)       |
|                           | Glycémie                  | 85 (94)                 | 5 (6)         |
|                           | Créatininémie             | 83 (92)                 | 7 (8)         |
|                           | Urémie                    | 55 (61)                 | 35 (39)       |
|                           | Bilirubinémie             | 85 (94)                 | 5 (6)         |
|                           | Parasitémie               | 87 (97)                 | 3 (3)         |

## Annexe 6 : Analyse par bloc selon le service d'orientation

| Fréquence n (%)<br>Pourcentage en ligne %<br>Pourcentage en colonne % |                                                                                    | Autres              | Service de<br>Médecine<br>(maladies<br>infectieuses +<br>Gastro) | Réanimation<br>+ Unité de<br>soin continus | Total   | p =      |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------|----------|
| Traitement<br>conforme                                                | Adapté                                                                             | 16 (18)<br>24<br>88 | 40 (45)<br>61<br>71                                              | 9 (10)<br>15<br>60                         | 65 (73) | 0,09     |
|                                                                       | Théoriquement non adapté<br>mais cliniquement valable                              | 0 (0)<br>0<br>0     | 1 (2)<br>50<br>2                                                 | 1 (1)<br>50<br>7                           | 2 (2)   |          |
|                                                                       | Méfloquine ou quinine <i>per os</i><br>au lieu d'atovaquone-<br>Proguanil ou d'ACT | 0 (0)<br>0<br>0     | 0 (0)<br>0<br>0                                                  | 0 (0)<br>0<br>0                            | 0 (0)   |          |
| Traitement<br>sous-optimal                                            | Quinine au lieu d'artésunate                                                       | 0 (0)<br>0<br>0     | 0 (0)<br>0<br>0                                                  | 2 (2)<br>100<br>13                         | 2 (2)   |          |
|                                                                       | Traitement <i>per os</i> malgré<br>vomissements                                    | 1 (1)<br>50<br>6    | 1 (1)<br>50<br>2                                                 | 0 (0)<br>0<br>0                            | 2 (2)   |          |
| Traitement non<br>conforme                                            | Sur estimation de la gravité                                                       | 0 (0)<br>0<br>0     | 9 (10)<br>90<br>16                                               | 1 (1)<br>10<br>7                           | 10 (11) |          |
|                                                                       | Sous-estimation de la gravité                                                      | 1 (1)<br>14<br>6    | 4 (4)<br>57<br>7                                                 | 2 (2)<br>29<br>13                          | 7 (8)   |          |
|                                                                       | Aucun traitement                                                                   | 0 (0)<br>0<br>0     | 1 (1)<br>100<br>2                                                | 0 (0)<br>0<br>0                            | 1 (1)   |          |
|                                                                       |                                                                                    |                     |                                                                  |                                            |         |          |
| Traitements<br>initiés aux<br>urgences                                | Artésunate                                                                         | 0 (0)<br>0<br>0     | 1 (1)<br>14<br>2                                                 | 6 (7)<br>86<br>40                          | 7 (8)   | < 0,0001 |
|                                                                       | Quinine IV                                                                         | 0 (0)<br>0<br>0     | 26 (29)<br>79<br>46                                              | 7 (8)<br>21<br>47                          | 33 (37) |          |
|                                                                       | Chloroquine                                                                        | 5 (6)<br>45<br>28   | 6 (7)<br>55<br>11                                                | 0 (0)<br>0<br>0                            | 11 (12) |          |
|                                                                       | Atovaquone-proguanil                                                               | 12 (14)<br>32<br>67 | 23 (26)<br>62<br>41                                              | 2 (2)<br>5<br>13                           | 37 (39) |          |
|                                                                       | ACT                                                                                | 1 (1)<br>100<br>5   | 0 (0)<br>0<br>0                                                  | 0 (0)<br>0<br>0                            | 1 (1)   |          |

| Fréquence n (%)<br>Pourcentage en ligne %<br>Pourcentage en colonne % |             | Autres              | Service de<br>Médecine<br>(maladies<br>infectieuses +<br>Gastro) | Réanimation<br>+ Unité de<br>soin continus | Total   | p =    |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------|--------|
| ECG                                                                   | Réalisé     | 8 (9)<br>12<br>44   | 44 (49)<br>68<br>79                                              | 13 (15)<br>20<br>87                        | 65 (73) | 0,0076 |
|                                                                       | Non-réalisé | 10 (11)<br>42<br>56 | 12 (14)<br>50<br>21                                              | 2 (2)<br>8<br>13                           | 24 (27) |        |
| Avis spécialisé<br>demandé                                            | Oui         | 8 (10)<br>22<br>47  | 28 (37)<br>78<br>56                                              | 0 (0)<br>0<br>0                            | 36 (47) | 0,0053 |
|                                                                       | Non         | 9 (12)<br>22<br>53  | 22 (29)<br>54<br>44                                              | 10 (13)<br>24<br>100                       | 41 (53) |        |

## Annexe 7 : Analyse de blocs par années

|                                                   |                | Années                                             |           | $p =$ |
|---------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------|-----------|-------|
|                                                   |                | 2012-2013                                          | 2014-2015 |       |
| <b>Réalisation de l'ECG</b>                       | Oui            | 30 (75)                                            | 35 (70)   | 0,60  |
| n (%)                                             | Non            | 10 (25)                                            | 15 (30)   |       |
| <b>Avis spécialisé demandé</b>                    | Oui            | 15 (42)                                            | 26 (53)   | 0,30  |
| n (%)                                             | Non            | 21 (58)                                            | 23 (47)   |       |
| <b>Patient « grave »</b>                          | Oui            | 14 (35)                                            | 11 (22)   | 0,17  |
| n (%)                                             | Non            | 26 (65)                                            | 39 (78)   |       |
| <b>Nombre médian de signe de gravité</b>          | Recherchés     | 11                                                 | 13        | 0,45  |
|                                                   | Non-recherchés | 6                                                  | 4         |       |
| <b>Traitement initialement entreprit</b><br>n (%) | Conforme       | Adapté                                             | 32 (80)   | 0,60  |
|                                                   |                | Théoriquement non adapté mais cliniquement valable | 1 (2)     |       |
|                                                   | Sous optimal   | Atovaquone-Proguanil au lieu d'ACT                 | 0 (0)     |       |
|                                                   |                | Quinine au lieu d'artésunate                       | 0 (0)     |       |
|                                                   |                | Traitement <i>per os</i> malgré vomissements       | 0 (0)     |       |
|                                                   | Non-conforme   | Sur estimation de la gravité                       | 4 (10)    |       |
|                                                   |                | Sous-estimation de la gravité                      | 3 (8)     |       |
|                                                   |                | Aucun traitement                                   | 0 (0)     |       |

## Annexe 8 : Questionnaire destiné aux professionnels de santé

Bonjour,

Je m'appelle Romain Leroy, je suis interne de médecine générale, je réalise mon travail de thèse sur l'évaluation des pratiques concernant la prise-en-charge du paludisme chez l'adulte au CHU de Poitiers.

Ce questionnaire a pour objectif d'avoir **votre** avis sur le sujet.

Ce questionnaire est **anonyme** et **rapide** à remplir. Il cherche à comprendre comment vous aider à faciliter la prise-en-charge du paludisme.

### 1. Pour mieux vous connaître :

- a) Vous êtes : ☐ une femme ☐ un homme
- b) Votre âge se situe entre : ☐ 25-34 ans ☐ 35-44 ans ☐ 45-54 ans ☐ > 55 ans
- c) Quelle est votre spécialité actuelle/principale :
- ☐ Urgentiste ☐ Réanimateur médical ☐ Réanimateur d'USC/chirurgical ☐ Infectiologue ☐ Médecin interniste ☐ Interne en formation ☐ Autre
- d) Si vous êtes interne en formation, quel est DES suivez-vous ?
- ☐ Anesthésie/Réanimation ☐ Interniste ☐ Urgentiste + Médecine Générale ☐ Médecine générale ☐ Autre spécialité
- e) Quand avez-vous consulté les recommandations concernant le paludisme pour la dernière fois ?
- ☐ Moins de 6 mois ☐ Entre 6 mois et 2 ans ☐ Entre 2 et 5 ans ☐ Plus de 5 ans.
- f) Quelles sont vos ressources habituelles ?
- ☐ SPILF ☐ OMS ☐ HAS ☐ HCSP ☐ Aucune ☐ Autres (précisez SVP)

### 2. Selon vous, quels sont les signes cliniques de gravité du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez l'adulte parmi les items suivants ?

(plusieurs réponses possibles)

- |                                                    |                                                  |                                                                    |                                                        |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Céphalées                 | <input type="checkbox"/> 1 épisode de convulsion | <input type="checkbox"/> FC > 100 bpm                              | <input type="checkbox"/> TAS < 90 mmHg                 |
| <input type="checkbox"/> Somnolence                | <input type="checkbox"/> Glasgow < 13            | <input type="checkbox"/> Sat(O <sub>2</sub> ) < 92% et FR > 30/min | <input type="checkbox"/> Diarrhées (> 3 épisodes/jour) |
| <input type="checkbox"/> Incapacité à marcher seul | <input type="checkbox"/> Pâleur                  | <input type="checkbox"/> Epistaxis prolongée                       | <input type="checkbox"/> T° > 40                       |

### 3. Selon vous, quels sont les signes biologiques de gravité du paludisme chez l'adulte parmi les items suivants? (plusieurs réponses possibles)

- |                                                              |                                              |                                                       |                                                  |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Hb < 7g/dL                          | <input type="checkbox"/> Kaliémie < 3.0 mM   | <input type="checkbox"/> TP < 60 %                    | <input type="checkbox"/> CRP > 50 g/L            |
| <input type="checkbox"/> Plaquettes < 80 000/mm <sup>3</sup> | <input type="checkbox"/> ALAT > 4N           | <input type="checkbox"/> Glycémie < 0,7g/L soit 3,8mM | <input type="checkbox"/> Lipase > 2N             |
| <input type="checkbox"/> Albumine < 30 g/L                   | <input type="checkbox"/> Bilirubine > 30 µM  | <input type="checkbox"/> Fibrinogène > 5 g/L          | <input type="checkbox"/> PaO <sub>2</sub> < 70mm |
| <input type="checkbox"/> Créatinémie > 265µM                 | <input type="checkbox"/> Bicarbonates < 15mM | <input type="checkbox"/> TCA > 2N                     |                                                  |

### 4. Selon vous, quel bilan biologique de base doit-on pratiquer de façon systématique en cas de suspicion de paludisme ? (Choix unique)

- ☐ FGE – Plaquettes – urée – kaliémie – ASAT/ALAT – TC/TCA – glycémie – groupe/rhésus/RAI – procalcitonine – CRP – pH
- ☐ FGE – NFS – créatininémie – urée – bilirubine – gaz du sang veineux – lactates – glycémie – bicarbonates – Excès de bases
- ☐ Parasitémie – créatininémie – kaliémie – TP/TCA – glycémie – troponine – lipase – fibrinogène – CRP – Albumine

### 5. Un ECG doit-il être systématique en cas de paludisme confirmé ?

- ☐ Systématiquement ☐ Seulement si traitement par quinine ☐ Non

- a. **Calcule-t-on le QT corrigé?** ☐ Systématiquement ☐ Seulement si FC > 100 bpm  
☐ Je ne sais pas
- b. **Quelle est la formule de Bazett ?** ☐  $\frac{QT}{\sqrt{RR}}$  ☐  $\frac{2 \times \sqrt{RR}}{QT}$  ☐  $\frac{QT}{2 \times \sqrt{RR}}$  ☐  $\frac{\sqrt{RR}}{QT}$   
☐ Je ne sais pas
- c. **Quelle est la valeur normale du QTc ?** (Choix unique) ☐ <420ms chez l'homme et la femme  
☐ <440ms chez l'homme et <450ms chez la femme  
☐ <450ms chez l'homme et <440ms chez la femme  
☐ <460ms chez l'homme et la femme  
☐ Je ne sais pas **Quel est le traitement initial de référence du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* ?** (Choix unique)  
☐ QUININE IV ☐ ARTESUNATE IV ☐ indifféremment en IV: QUININE ou ARTESUNATE ☐ Je ne sais pas
6. **Quel est le traitement de référence en relais *per os* d'un paludisme grave à *Plasmodium falciparum* ?** (Choix unique)  
☐ MALARONE *per os* ☐ Dérivé de l'artémisinine (= ACT) *per os* ☐ QUININE *per os* ☐ Je ne sais pas
7. **Quel est le traitement de référence en cas de paludisme Non grave à *Plasmodium falciparum* ?** (Choix unique)  
☐ MALARONE *per os* ☐ Dérivé de l'artémisinine (= ACT) *per os* ☐ ARTESUNATE IV ☐ QUININE *per os*  
☐ Je ne sais pas
8. **Quel est le traitement de référence en cas de paludisme Non grave à *Plasmodium NON-falciparum* en *per os* ?** (Choix unique)  
☐ MALARONE ☐ Dérivés artémisinine (=ACT) ☐ CHLOROQUINE ☐ QUININE ☐ CHLOROQUINE ou ACT  
☐ Je ne sais pas
9. **Quel est le rythme d'administration de l'ARTESUNATE IV ?**  
☐ Je ne sais pas ☐ Je pense que c'est (détaillez SVP) : \_\_\_\_\_
10. **Quel est la dose d'ARTESUNATE par prise ?**  
☐ 1,2 mg/kg ☐ 2,4 mg/kg ☐ 5 mg/kg ☐ 7,5 mg/kg ☐ 10 mg/kg ☐ Je ne sais pas
11. **Connaissez-vous la PRIMAQUINE ?** ☐ OUI ☐ NON
- a. **Dans quel but prescrit-on de la PRIMAQUINE ?** (plusieurs réponses possibles)  
☐ Prévention des récurrences des accès palustres à *Pl. vivax*, *Pl. ovale*  
☐ Traitement curatif des accès palustres résistants  
☐ Réduire la transmission de *Plasmodium falciparum* dans les zones de faible transmission  
☐ Je ne sais pas
- b. **Dans quelles indications prescrit-on de la PRIMAQUINE en France métropolitaine ?** (plusieurs réponses possibles)  
☐ Seulement en cas d'infection à *Plasmodium vivax*  
☐ Seulement en cas d'infection grave à *Plasmodium falciparum*  
☐ Systématiquement pour toute crise de Paludisme (à *Pl. falciparum*, *Pl. vivax*, *Pl. ovale*...)  
☐ Je ne sais pas
12. **Saviez-vous de l'ARTEMISINE IV et la PRIMAQUINE étaient sous ATU ?** ☐ OUI ☐ NON
- Si oui:* est-ce pour vous un frein, ou une difficulté à leur prescription/utilisation? ☐ OUI ☐ NON  
 Savez-vous où récupérer ces demandes d'ATU ? ☐ OUI ☐ NON
- Avez-vous des commentaires ou des remarques ?**  
 Merci beaucoup pour vos réponses.

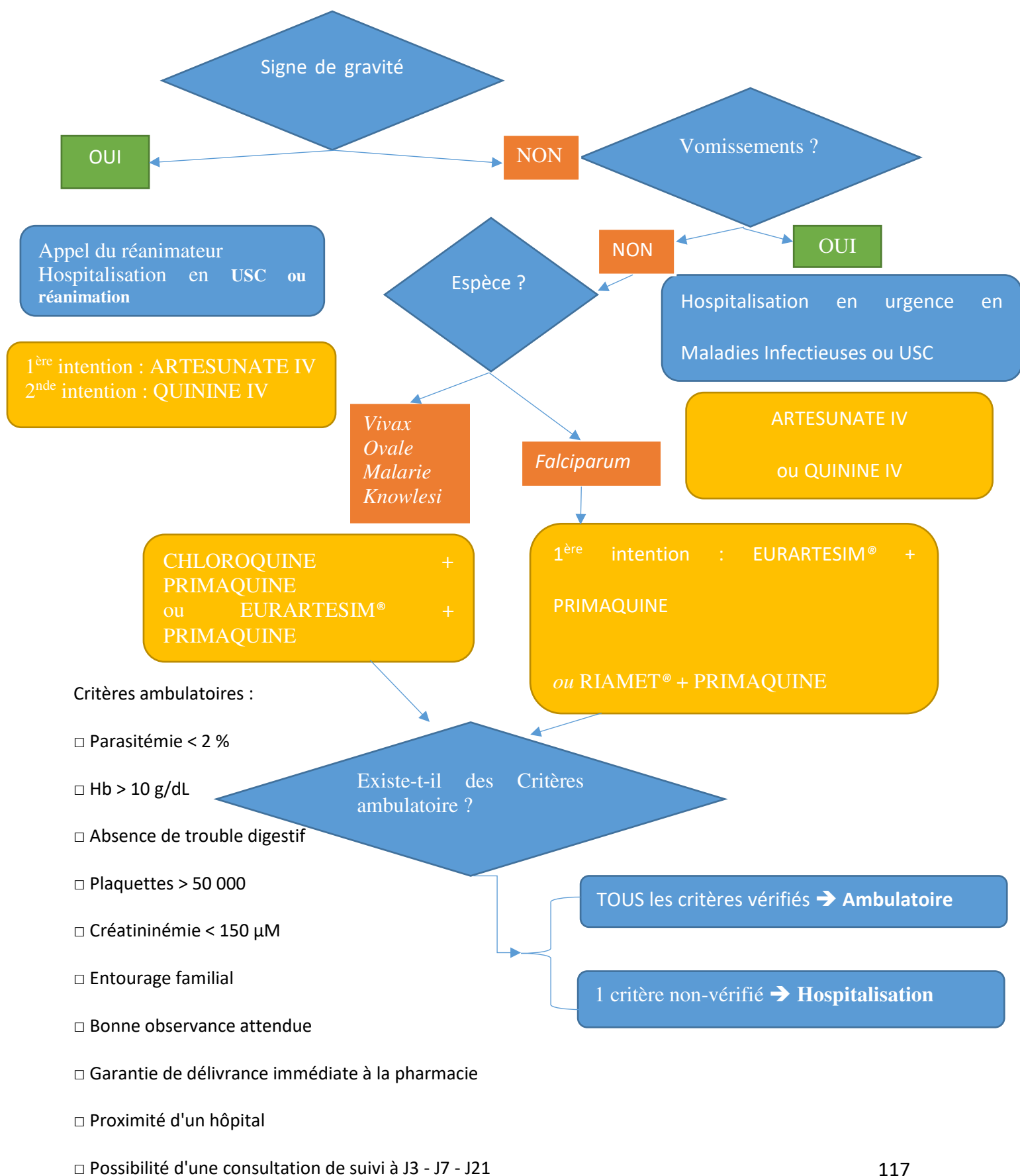
NB : les réponses attendues sont en format italique (qui a été introduit après la fin des résultats de l'étude afin d'une meilleure visibilité).

Annexe 9 : Liste des CHU de France : nombre de cas de paludisme déclarés en 2014 et de répondants au questionnaire.

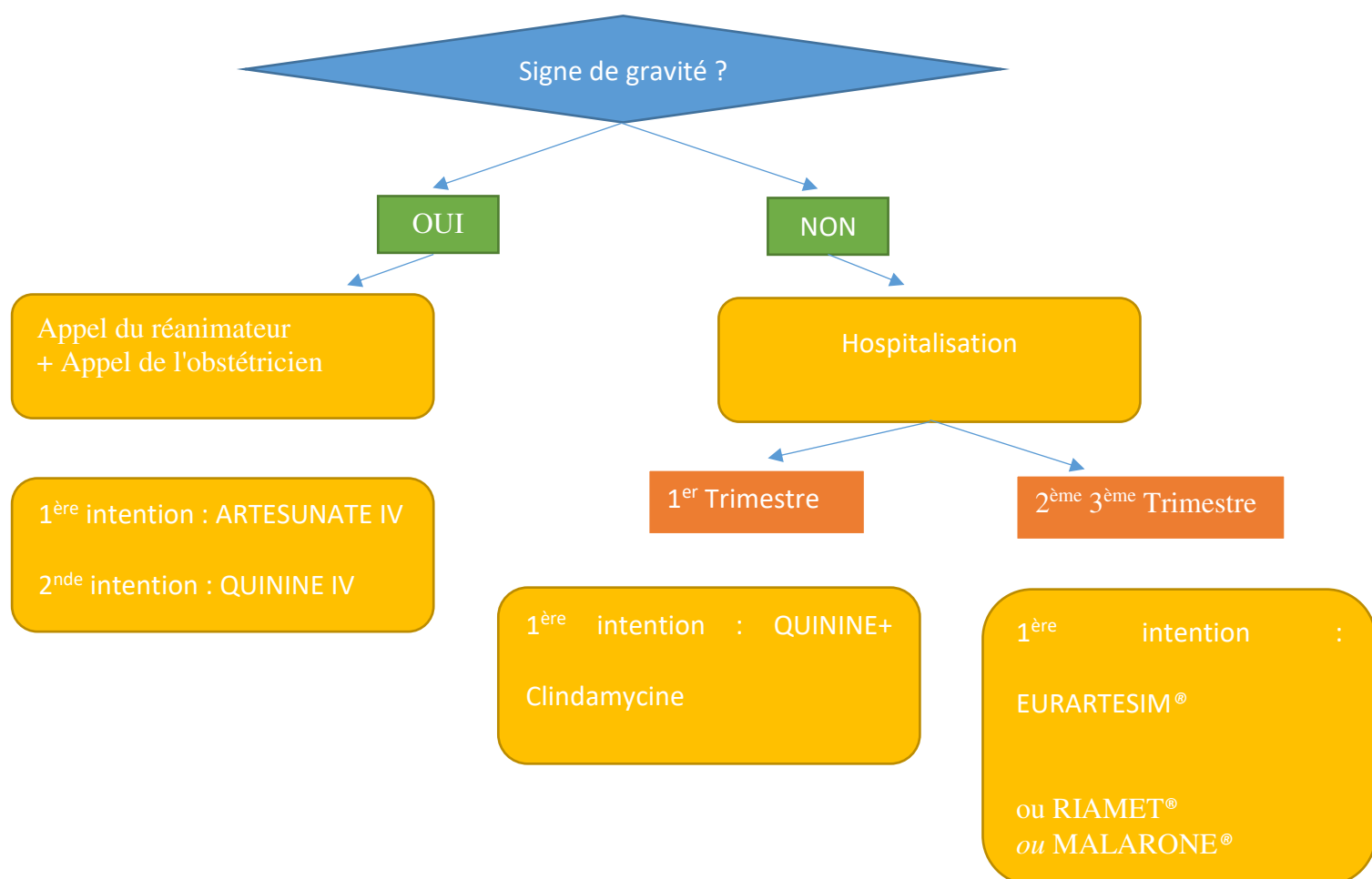
| CHU                  | Nombre de cas déclarés en 2014 dans le CHU | Nombre de répondant | CHU                       | Nombre de cas déclarés en 2014 dans le CHU | Nombre de répondant |
|----------------------|--------------------------------------------|---------------------|---------------------------|--------------------------------------------|---------------------|
| Amiens               | 13                                         | 0                   | Paris - Antoine Béchère   | 22                                         | 1                   |
| Angers               | 32                                         | 0                   | Paris - Avicenne          | 46                                         | 5                   |
| Besançon             | 8                                          | 0                   | Paris - Beaujon           | 10                                         | 6                   |
| Bordeaux             | 46                                         | 9                   | Paris - Bicêtre           | 79                                         | 0                   |
| Brest                | 9                                          | 0                   | Paris - Bichat            | 131                                        | 4                   |
| Caen                 | 21                                         | 0                   | Paris - Cochin            | 23                                         | 0                   |
| Clermont-Ferrand     | 22                                         | 0                   | Paris – HEGP              | 32                                         | 0                   |
| Dijon                | 13                                         | 0                   | Paris - Henri Mondor      | 29                                         | 4                   |
| Fort-de-France       | NSP                                        | 0                   | Paris - Lariboisière      | 45                                         | 8                   |
| Grenoble             | 22                                         | 0                   | Paris - Louis Mounier     | 39                                         | 0                   |
| La Réunion           | NSP                                        | 7                   | Paris - Pitié-Salpêtrière | 87                                         | 0                   |
| Lille                | 20                                         | 0                   | Paris - Saint Antoine     | 35                                         | 1                   |
| Limoges              | 13                                         | 9                   | Paris - Saint Louis       | 39                                         | 0                   |
| Lyon                 | 84                                         | 14                  | Paris - Tenon             | 57                                         | 0                   |
| Marseille            | 78                                         | 25                  | Pointe-à-Pitre            | NSP                                        | 0                   |
| Metz-Thionville      | 0                                          | 0                   | Poitiers                  | 34                                         | 21                  |
| Montpellier          | 38                                         | 14                  | Reims                     | 30                                         | 0                   |
| Nancy                | 13                                         | 0                   | Rennes                    | 32                                         | 5                   |
| Nantes               | 62                                         | 22                  | Rouen                     | 27                                         | 0                   |
| Nice                 | 27                                         | 14                  | Saint-Etienne             | 12                                         | 0                   |
| Nîmes                | 23                                         | 1                   | Strasbourg                | 48                                         | 0                   |
| Orléans              | 35                                         | 0                   | Toulouse                  | 102                                        | 13                  |
| Paris - Amboise Paré | 15                                         | 1                   | Tours                     | 26                                         | 0                   |

NSP : Ne sait pas / non-communicé

## Annexe 10 : Algorithme des traitements du paludisme de l'adulte



## Annexe 11 : Algorithme des traitements du paludisme de la femme enceinte



## Annexe 12 : Cahier des charges « Paluclic » : signes clinico-biologiques

|                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Situation Clinique : Température : _____°C                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <input type="checkbox"/> Défaillance neurologique<br>- obnubilation, confusion, somnolence, prostration<br>- coma avec Glasgow < 11<br><input type="checkbox"/> <b>Convulsions répétées</b> (au moins 2/24 h)                                                                      | Confusion : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> non-renseigné<br>Score de Glasgow :        /15<br><br>Convulsion : <input type="checkbox"/> oui (nombre : _____)<br><input type="checkbox"/> non                                                       |
| <input type="checkbox"/> Défaillance respiratoire<br>PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mmHg si VM ou VNI<br>PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg <sup>et/ou</sup> SpO <sub>2</sub> < 90 % en AA <sup>et/ou</sup> FR>32<br>Radio : images interstitielles <sup>et/ou</sup> alvéolaires | Saturation : _____ %        FR : _____/min<br>PaO <sub>2</sub> : _____ mmHg<br>Oxygénothérapie : _____ L/min<br>PaCO <sub>2</sub> : _____ mmHg        FiO <sub>2</sub> : _____ %<br>Suspicion clinique d'OAP : <input type="checkbox"/>                                                               |
| <input type="checkbox"/> Défaillance cardio-circulatoire :<br>PAS < 80 mmHg + signes périphériques d'insuffisance circulatoire<br>Utilisation de drogues vaso-actives (quelle que soit la PAS)<br>Signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension                | TA : _____/_____ mmHg<br><br>FC : _____ bpm<br><br>Drogues vasopressives : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non                                                                                                                                                                  |
| <input type="checkbox"/> Hémorragie clinique<br><input type="checkbox"/> Hémoglobinurie macroscopique                                                                                                                                                                              | Saignement spontané : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non<br>Purpura : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non                                                                                                                                                |
| <input type="checkbox"/> <b>Anémie profonde</b> : Hb < 7g/dL ou Hte < 20 %                                                                                                                                                                                                         | Hb = _____ g/L        Hte = _____ %<br>Plaquettes = _____        GB = _____                                                                                                                                                                                                                           |
| <input type="checkbox"/> <b>Ictère</b> clinique ou Bilirubine > 50 µM                                                                                                                                                                                                              | Ictère clinique : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non<br>Splénomégalie : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non<br>Splénectomie : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non<br>Bilirubine T : _____ µM<br>PA=        γGT =        ASAT/ALAT= |
| <input type="checkbox"/> <b>Hypoglycémie</b> (glycémie < 2.2 mM ou 0.4 g/L)                                                                                                                                                                                                        | Glycémie (avant traitement)                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <input type="checkbox"/> <b>Acidose</b> : pH < 7.35 ou Bicarbonates < 15 mM<br><input type="checkbox"/> <b>Hyperlactatémie</b> (quel que soit la valeur)                                                                                                                           | pH =        HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> = _____ mM<br>Lactates = _____ mM<br>Signes cliniques d'acidose: <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/> Insuffisance rénale<br>Créatininémie > 265 µM ou urée > 17 mM<br>Diurèse < 400 ml/24 h malgré la réhydratation                                                                                                                                            | Créatininémie : _____ µM<br>Urée sanguine : _____ mM<br>Diurèse : _____ mL/24 h                                                                                                                                                                                                                       |
| <input type="checkbox"/> Hyperparasitémie > 4 %                                                                                                                                                                                                                                    | Parasitémie : _____ %                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

## Annexe 13 : Cahier des charges « Paluclic » : données anamnestiques du patient

Nom : (3<sup>ières</sup> lettres)

Prénom : (3<sup>ières</sup> lettres)

Poids : Taille :

Grossesse en cours : ☐ oui (TERME= SA) ☐ non Immunodépression : ☐ oui ☐ non

Splénectomie: ☐ oui ☐ non

Traitement habituel allongeant le QT (cf. liste p.15) ? ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas

Déficit en G6PD (personnel ou familial) : ☐ oui ☐ non / ne sait pas

Taille du QTc : ☐ normal ☐ allongé ☐ non-réalisé

Pays de contamination :

Date d'arrivée dans ce pays :

Date de retour en France :

Date des 1<sup>ers</sup> symptômes :

Prophylaxie utilisée : ☐ Aucune ☐ Ne sait pas ☐ Oui (laquelle ?) :

☐ Atovaquone/Proguanil ☐ Doxycycline ☐ Mefloquine ☐ Chloroquine/proguanil ☐ Autre

(préciser) : \_\_\_\_\_

Comment ? (détaillez SVP : posologie, date de début/fin, complet/incomplet)

Espèce de *Plasmodium* : (choix multiple) ☐ *falciparum* ☐ Non-*falciparum* ☐ *falciparum* + Autre

(☐ *vivax* ☐ *ovale* ☐ *malariae* ☐ *knwolesi*)

Méthode diagnostique utilisées : ☐ Goutte épaisse ☐ Frottis mince ☐ Test de diagnostic

rapide ☐ Ne sait pas

## VIII. Bibliographie

1. Prevention C-C for DC and. CDC - Malaria - About Malaria - History [Internet]. [cité 23 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.cdc.gov/malaria/about/history/>
2. Patrice Bourée. Lutte contre le Paludisme en France au cours des siècles. Soc Fr Hist Médecine SFHM. 1982;17(Spécial 1):136-41.
3. Guilbert A. Histoire des villes de France. Paris: Furne; 1845. 684 p. (European Librairies; vol. 3).
4. Fanica P-O. La disparition du Paludisme dans la France rurale et la régression des terres humides - exemple de la Sologne. Etude Gest Sols. févr 2006;13(1):53-61.
5. Zimmerman PA, Ferreira MU, Howes RE, Mercereau-Puijalon O. Red Blood Cell Polymorphism and Susceptibility to Plasmodium vivax. In: Advances in Parasitology [Internet]. Elsevier; 2013 [cité 24 juill 2016]. p. 27-76. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124078260000023>
6. Tampa M, Sarbu I, Matei C, Benea V, Georgescu S. Brief History of Syphilis. J Med Life. 15 mars 2014;7(1):4-10.
7. World Health Organization et al. - 2015 - World Malaria Report 2015.pdf [Internet]. [cité 17 juill 2016]. Disponible sur: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158_eng.pdf)
8. World Health Organization, Global Malaria Programme, World Health Organization. World Malaria Report 2015. 2015.
9. World Health Organization. Classification of countries for elimination - MPAC Inaugural Meeting [Internet]. 2012 [cité 20 août 2016]. Disponible sur: [http://www.who.int/malaria/mpac/feb2012/elimination\\_classification.pdf](http://www.who.int/malaria/mpac/feb2012/elimination_classification.pdf)
10. Bhatt S, Weiss DJ, Cameron E, Bisanzio D, Mappin B, Dalrymple U, et al. The effect of malaria control on Plasmodium falciparum in Africa between 2000 and 2015. Nature. 16 sept 2015;526(7572):207-11.
11. CNR Paludisme. Rapport annuel d'activité CNR paludisme 2015 [Internet]. CNR Paludisme; 2015 [cité 27 juill 2016] p. 121. Disponible sur: [https://ssl.voozanoo.net/palu/scripts/custom\\_page.php?tpl\\_name=rapport\\_activite.tpl](https://ssl.voozanoo.net/palu/scripts/custom_page.php?tpl_name=rapport_activite.tpl)
12. Gentilini M, Danis M. Le paludisme autochtone. Médecine Mal Infect. juin 1981;11(6):356-62.
13. Armengaud A, Legros F, D'Ortenzio E, Quatresous I, Barre H, Houze S, et al. A case of autochthonous Plasmodium vivax malaria, Corsica, August 2006. Travel Med Infect Dis. janv 2008;6(1-2):36-40.
14. Guillet, Germain, Giacomini, Chandre, Akogbeto, Faye, et al. Origin and prevention of airport malaria in France. Trop Med Int Health. sept 1998;3(9):700-5.
15. INVS. Surveillance du paludisme en Guyane. Point épidémiologique [Internet]. [cité 10 août 2016]. Disponible sur: [http://www.invs.sante.fr/Regions-et-territoires/Actualites/\(node\\_id\)/1602/\(query\)/paludisme+en+Guyane/\(aa\\_localisation\)/Guyane/\(replies\)/50](http://www.invs.sante.fr/Regions-et-territoires/Actualites/(node_id)/1602/(query)/paludisme+en+Guyane/(aa_localisation)/Guyane/(replies)/50)
16. The spatial distribution of Plasmodium falciparum malaria stratified by endemicity class map in 2010 globally [Internet]. Malaria Atlas Project; 2010 [cité 27 juill 2016].

- Disponible sur: [http://www.map.ox.ac.uk/browse-resources/endemicity/Pf\\_class/world/](http://www.map.ox.ac.uk/browse-resources/endemicity/Pf_class/world/)
17. Chapter Two – Red Blood Cell Polymorphism and Susceptibility to *Plasmodium vivax* - Zimmerman\_RedBloodCell\_AdvParasit.pdf [Internet]. [cité 18 juill 2016]. Disponible sur: [http://www.map.ox.ac.uk/client\\_media/publications/Zimmerman\\_RedBloodCell\\_AdvParasit.pdf](http://www.map.ox.ac.uk/client_media/publications/Zimmerman_RedBloodCell_AdvParasit.pdf)
  18. Duffy blood groups, *P. vivax* selection in human population [Internet]. [cité 17 juill 2016]. Disponible sur: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0021232493&origin=inward&txGid=0>
  19. Howes RE, Patil AP, Piel FB, Nyangiri OA, Kabaria CW, Gething PW, et al. The global distribution of the Duffy blood group. *Nat Commun.* avril 2011;2:266.
  20. Naing C, Whittaker MA, Nyunt Wai V, Mak JW. Is *Plasmodium vivax* malaria a severe malaria: a systematic review and META-ANALYSIS. *PLoS Negl Trop Dis.* août 2014;8(8):e3071.
  21. Picot S. *Plasmodium vivax* est-il encore le paradigme d'un paludisme simple ? *Médecine Mal Infect.* août 2006;36(8):406-13.
  22. Rizvi I, Tripathi DK, Chughtai AM, Beg M, Zaman S, Zaidi N. Complications associated with *Plasmodium vivax* malaria: a retrospective study from a tertiary care hospital based in Western Uttar Pradesh, India. *Ann Afr Med.* sept 2013;12(3):155-9.
  23. Gupta H, Afsal MP, Shetty SM, Satyamoorthy K, Umakanth S. *Plasmodium vivax* infection causes acute respiratory distress syndrome: a case report. *J Infect Dev Ctries.* août 2015;9(8):910-3.
  24. Rahimi B, Thakkestian A, White NJ, Sirivichayakul C, Dondorp AM, Chokejindachai W. Severe *vivax* malaria: a systematic review and meta-analysis of clinical studies since 1900. *Malar J.* déc 2014;13(1):481.
  25. Kitchen, S.F. The infection of reticulocytes by *Plasmodium vivax*. *Am J Trop Med Hyg.* 1938;18:347-53.
  26. MAP - Modelled *Plasmodium vivax* relapse incidence map in 2013 – Malaria Atlas Project [Internet]. Malaria Atlas Project; 2013 [cité 22 juill 2016]. Disponible sur: [http://www.map.ox.ac.uk/browse-resources/clinical-burden/Pv\\_relapse/world/](http://www.map.ox.ac.uk/browse-resources/clinical-burden/Pv_relapse/world/)
  27. Battle KE, Karhunen MS, Bhatt S, Gething PW, Howes RE, Golding N, et al. Geographical variation in *Plasmodium vivax* relapse. *Malar J.* 2014;13:144.
  28. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. Malaria. *The Lancet.* févr 2014;383(9918):723-35.
  29. Ansari HR, Templeton TJ, Subudhi AK, Ramaprasad A, Tang J, Lu F, et al. Genome-scale comparison of expanded gene families in *Plasmodium ovale wallikeri* and *Plasmodium ovale curtisi* with *Plasmodium malariae* and with other *Plasmodium* species. *Int J Parasitol* [Internet]. juill 2016 [cité 17 juill 2016]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0020751916301357>
  30. Oguike MC, Betson M, Burke M, Nolder D, Stothard JR, Kleinschmidt I, et al. *Plasmodium ovale curtisi* and *Plasmodium ovale wallikeri* circulate simultaneously in African communities. *Int J Parasitol.* mai 2011;41(6):677-83.
  31. Faye FBK, Konaté L, Rogier C, Trape J-F. *Plasmodium ovale* in a highly malaria endemic area of Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* sept 1998;92(5):522-5.
  32. Fuehrer H-P, Habler VE, Fally MA, Harl J, Starzengruber P, Swoboda P, et al. *Plasmodium ovale* in Bangladesh: Genetic diversity and the first known evidence of the sympatric

- distribution of *Plasmodium ovale curtisi* and *Plasmodium ovale wallikeri* in southern Asia. *Int J Parasitol.* juin 2012;42(7):693-9.
33. Chaturvedi N, Bhandari S, Bharti PK, Basak SK, Singh MP, Singh N. Sympatric distribution of *Plasmodium ovale curtisi* and *P. ovale wallikeri* in India: implication for the diagnosis of malaria and its control. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 mai 2015;109(5):352-4.
  34. Complicated malaria: A rare presentation of *Plasmodium ovale* [Internet]. [cité 17 juill 2016]. Disponible sur: <http://ressources.univ-poitiers.fr:3564/content/45/2/140>
  35. Strydom K-A, Ismail F, Freat J. *Plasmodium ovale*: a case of not-so-benign tertian malaria. *Malar J.* 2014;13:85.
  36. Lau Y-L, Lee W-C, Tan L-H, Kamarulzaman A, Syed Omar SF, Fong M-Y, et al. Acute respiratory distress syndrome and acute renal failure from *Plasmodium ovale* infection with fatal outcome. *Malar J.* nov 2013;12:389.
  37. Collins WE, Jeffery GM. *Plasmodium ovale*: Parasite and Disease. *Clin Microbiol Rev.* 1 juill 2005;18(3):570-81.
  38. Langford S, Douglas NM, Lampah DA, Simpson JA, Kenangalem E, Sugiarto P, et al. *Plasmodium malariae* Infection Associated with a High Burden of Anemia: A Hospital-Based Surveillance Study. Sinnis P, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis.* 31 déc 2015;9(12):e0004195.
  39. Cox-Singh J, Singh B. Knowlesi malaria: newly emergent and of public health importance? *Trends Parasitol.* sept 2008;24(9):406-10.
  40. Lee K-S, Divis PCS, Zakaria SK, Matusop A, Julin RA, Conway DJ, et al. *Plasmodium knowlesi*: Reservoir Hosts and Tracking the Emergence in Humans and Macaques. Kazura JW, éditeur. *PLoS Pathog.* 7 avr 2011;7(4):e1002015.
  41. Lambrecht FL, Dunn FL, Eyles DE. Isolation of *Plasmodium knowlesi* from Philippine Macaques. *Nature.* 9 sept 1961;191(4793):1117-8.
  42. André Ueberbach. *Macaca fascicularis*. Singapour. 2007.
  43. skeeze. Macaque À Queue De Cochon [Internet]. [cité 13 août 2016]. Disponible sur: <https://pixabay.com/fr/macaque-nord-%C3%A0-queue-de-cochon-824532/>
  44. jdegheest. Macaque rhésus [Internet]. [cité 13 août 2016]. Disponible sur: <https://pixabay.com/fr/rh%C3%A9sus-macaque-singe-inde-1419293/>
  45. Chin W, Contacos PG, Coatney GR, Kimball HR. A Naturally Acquired Quotidian-Type Malaria in Man Transferable to Monkeys. *Science.* 20 août 1965;149(3686):865-865.
  46. Moyes CL, Henry AJ, Golding N, Huang Z, Singh B, Baird JK, et al. Defining the Geographical Range of the *Plasmodium knowlesi* Reservoir. *PLOS Negl Trop Dis.* 27 mars 2014;8(3):e2780.
  47. Sulistyaningsih E, Fitri LE, Löscher T, Berens-Riha N. Diagnostic Difficulties with *Plasmodium knowlesi* Infection in Humans. *Emerg Infect Dis.* juin 2010;16(6):1033-4.
  48. Millar SB, Cox-Singh J. Human infections with *Plasmodium knowlesi*—zoonotic malaria. *Clin Microbiol Infect.* juill 2015;21(7):640-8.
  49. Barber BE, William T, Grigg MJ, Yeo TW, Anstey NM. Limitations of microscopy to differentiate *Plasmodium* species in a region co-endemic for *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* and *Plasmodium knowlesi*. *Malar J.* janv 2013;12(1):8.
  50. Kantele A, Jokiranta TS. Review of Cases With the Emerging Fifth Human Malaria Parasite, *Plasmodium knowlesi*. *Clin Infect Dis.* 1 juin 2011;52(11):1356-62.
  51. William T, Jelip J, Menon J, Anderios F, Mohammad R, Awang Mohammad TA, et al. Changing epidemiology of malaria in Sabah, Malaysia: increasing incidence of *Plasmodium knowlesi*. *Malar J.* oct 2014;13(1):390.

52. William T, Menon J, Rajahram G, Chan L, Ma G, Donaldson S, et al. Severe *Plasmodium knowlesi* Malaria in a Tertiary Care Hospital, Sabah, Malaysia. *Emerg Infect Dis.* juill 2011;17(07):1248-55.
53. Cox-Singh J, Hiu J, Lucas SB, Divis PC, Zulkarnaen M, Chandran P, et al. Severe malaria - a case of fatal *Plasmodium knowlesi* infection with post-mortem findings: a case report. *Malar J.* oct 2010;9(1):10.
54. Daneshvar C, Davis TME, Cox-Singh J, Rafa'ee MZ, Zakaria SK, Divis PCS, et al. Clinical and Laboratory Features of Human *Plasmodium knowlesi* Infection. *Clin Infect Dis.* 15 sept 2009;49(6):852-60.
55. Ashley EA, White NJ. The duration of *Plasmodium falciparum* infections. *Malar J.* déc 2014;13:500.
56. Nishiura H, Lee H-W, Cho S-H, Lee W-G, In T-S, Moon S-U, et al. Estimates of short- and long-term incubation periods of *Plasmodium vivax* malaria in the Republic of Korea. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* avr 2007;101(4):338-43.
57. White NJ, Imwong M. Chapter Two - Relapse. In: S.I. Hay RP and JKB, éditeur. *Advances in Parasitology* [Internet]. Academic Press; 2012 [cité 22 juill 2016]. p. 113-50. (Advances in Parasitology; vol. 80). Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123979001000025>
58. Singh B, Daneshvar C. Human Infections and Detection of *Plasmodium knowlesi*. *Clin Microbiol Rev.* 1 avr 2013;26(2):165-84.
59. Doolan DL, Dobano C, Baird JK. Acquired Immunity to Malaria. *Clin Microbiol Rev.* 1 janv 2009;22(1):13-36.
60. Sinka & al. Dominant malaria vector [Internet]. Malaria Atlas Project; 2012 [cité 18 juill 2016]. (Parasites & Vectors). Disponible sur: [http://www.map.ox.ac.uk/browse-resources/multiple-vectors/dominant\\_malaria\\_vectors/world/](http://www.map.ox.ac.uk/browse-resources/multiple-vectors/dominant_malaria_vectors/world/)
61. Rossati A, Bargiacchi O, Kroumova V, Zaramella M, Caputo A, Garavelli PL. Climate, environment and transmission of malaria. *Infez Med Riv Period Eziologia Epidemiol Diagn Clin E Ter Delle Patol Infett.* 1 juin 2016;24(2):93-104.
62. Paludisme / Maladies à déclaration obligatoire / maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 23 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Paludisme>
63. Rosenberg R, Wirtz RA, Schneider I, Burge R. An estimation of the number of malaria sporozoites ejected by a feeding mosquito. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* mars 1990;84(2):209-12.
64. Cox FEG. History of Human Parasitology. *Clin Microbiol Rev.* 1 oct 2002;15(4):595-612.
65. Mjösberg J, Spits H. Human Innate Lymphoid Cells. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. sept 2016 [cité 29 sept 2016]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674916310429>
66. Plonquet A. Différenciation lymphocytaire B normale. *Rev Francoph Lab.* mai 2013;2013(452):27-35.
67. Kabelitz D. Human  $\gamma\delta$  T cells: From a neglected lymphocyte population to cellular immunotherapy: A personal reflection of 30years of  $\gamma\delta$  T cell research. *Clin Immunol* [Internet]. juill 2016 [cité 14 août 2016]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521661616301784>

68. Schleinitz N, Hamidou M, Vély F, Paul P, Figarella-Branger D, Kaplanski G, et al. Les cellules natural killer : acquisitions récentes et implication en pathologie humaine. *Rev Médecine Interne*. juin 2006;27(6):465-72.
69. Jamin C, Achour A, Youinou P, Pers J-O. Les lymphocytes régulateurs : une nouvelle coopération entre cellules T et B pour un contrôle plus efficace de la réponse immunitaire. *Presse Médicale*. janv 2014;43(1):18-26.
70. Samson M, Lakomy D, Audia S, Bonnotte B. Les lymphocytes TH17 : différenciation, phénotype, fonctions, et implications en pathologie et thérapeutique humaine. *Rev Médecine Interne*. mai 2011;32(5):292-301.
71. Sedlik C. Les sous-populations de lymphocytes Th1 et Th2: caractérisation, rôle physiologique et régulation. *Bull Inst Pasteur*. juill 1996;94(3):173-200.
72. Essakalli M, Atouf O, Bennani N, Benseffaj N, Ouadghiri S, Brick C. Toll-like récepteurs. *Pathol Biol*. juill 2009;57(5):430-8.
73. Valbon SF, Condotta SA, Richer MJ. Regulation of effector and memory CD8+ T cell function by inflammatory cytokines. *Cytokine*. juin 2016;82:16-23.
74. Hurtado-Nedelec M, Dang PM-C, Monteiro RC, Benna JE, Gougerot-Pocidalo M-A. Physiologie des polynucléaires neutrophiles humains. *Rev Francoph Lab*. avr 2014;2014(462):25-38.
75. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen Recognition and Innate Immunity. *Cell*. févr 2006;124(4):783-801.
76. Régent A, Bussone G, Kaveri SV, Mouthon L. Auto-immunité humorale et cellulaire : de la physiologie à la pathologie. *Rev Médecine Interne*. déc 2009;30(12):H1-8.
77. Artavanis-Tsakonas K, Tongren JE, Riley EM. The war between the malaria parasite and the immune system: immunity, immunoregulation and immunopathology. *Clin Exp Immunol*. août 2003;133(2):145-52.
78. Schwenk RJ, Richie TL. Protective immunity to pre-erythrocytic stage malaria. *Trends Parasitol*. juill 2011;27(7):306-14.
79. Schmiege J, Gonzalez-Aseguinolaza G, Tsuji M. The role of natural killer T cells and other T cell subsets against infection by the pre-erythrocytic stages of malaria parasites. *Microbes Infect*. mai 2003;5(6):499-506.
80. Scholzen A, Sauerwein RW. Immune activation and induction of memory: lessons learned from controlled human malaria infection with *Plasmodium falciparum*. *Parasitology*. févr 2016;143(02):224-35.
81. Marsh K, Snow RW. Host--parasite interaction and morbidity in malaria endemic areas. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 29 sept 1997;352(1359):1385-94.
82. Owusu-Agyei S, Koram KA, Baird JK, Utz GC, Binka FN, Nkrumah FK, et al. Incidence of symptomatic and asymptomatic *Plasmodium falciparum* infection following curative therapy in adult residents of northern Ghana. *Am J Trop Med Hyg*. sept 2001;65(3):197-203.
83. M.A.P. The spatial distribution of the Duffy negative phenotype map in 2010 – Malaria Atlas Project [Internet]. Malaria Atlas Project. 2010 [cité 22 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.map.ox.ac.uk/browse-resources/duffy-negativity/duffy-negativity/world/>
84. Miller LH, Mason SJ, Clyde DF, McGinniss MH. The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks. The Duffy-blood-group genotype, FyFy. *N Engl J Med*. 5 août 1976;295(6):302-4.

85. Menard D, Barnadas C, Bouchier C, Henry-Halldin C, Gray LR, Ratsimbao A, et al. Plasmodium vivax clinical malaria is commonly observed in Duffy-negative Malagasy people. *Proc Natl Acad Sci*. 30 mars 2010;107(13):5967-71.
86. Cappellini M, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *The Lancet*. janv 2008;371(9606):64-74.
87. Gómez-Manzo S, Terrón-Hernández J, De la Mora-De la Mora I, González-Valdez A, Marcial-Quino J, García-Torres I, et al. The Stability of G6PD Is Affected by Mutations with Different Clinical Phenotypes. *Int J Mol Sci*. 17 nov 2014;15(11):21179-201.
88. Howes RE, Piel FB, Patil AP, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M, et al. G6PD Deficiency Prevalence and Estimates of Affected Populations in Malaria Endemic Countries: A Geostatistical Model-Based Map. von Seidlein L, éditeur. *PLoS Med*. 13 nov 2012;9(11):e1001339.
89. Howes RE, Battle KE, Satyagraha AW, Baird JK, Hay SI. G6PD Deficiency. In: *Advances in Parasitology* [Internet]. Elsevier; 2013 [cité 25 juill 2016]. p. 133-201. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124078260000047>
90. Malaria Atlas Project. MAP - Median predicted allele frequency for G6PD deficiency map in 2010 – Malaria Atlas Project [Internet]. World: Malaria Atlas Project; 2010 [cité 22 juill 2016]. Disponible sur: [http://www.map.ox.ac.uk/browse-resources/g6pd/G6PD\\_freq/world/](http://www.map.ox.ac.uk/browse-resources/g6pd/G6PD_freq/world/)
91. Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Médicaments et déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) Classement des médicaments par substance active [Internet]. 2014 janv [cité 25 juill 2016] p. 44. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/8aba8aa396e227622ac392da51328e4a.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8aba8aa396e227622ac392da51328e4a.pdf)
92. Beutler E. G6PD deficiency. *Blood*. 1 déc 1994;84(11):3613-36.
93. Luzzatto. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency: from genotype to phenotype. - PubMed - NCBI [Internet]. 2006 [cité 25 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17018377>
94. Leslie T, Briceño M, Mayan I, Mohammed N, Klinkenberg E, Sibley CH, et al. The Impact of Phenotypic and Genotypic G6PD Deficiency on Risk of Plasmodium vivax Infection: A Case-Control Study amongst Afghan Refugees in Pakistan. Rogerson SJ, éditeur. *PLoS Med*. 25 mai 2010;7(5):e1000283.
95. Taylor SM, Parobek CM, Fairhurst RM. Haemoglobinopathies and the clinical epidemiology of malaria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. juin 2012;12(6):457-68.
96. Mean estimates of sickle haemoglobin allele frequency map in 2010– Malaria Atlas Project [Internet]. Malaria Atlas Project; 2010 [cité 22 juill 2016]. Disponible sur: [http://www.map.ox.ac.uk/browse-resources/sickle-cell/HbS\\_freq/world/](http://www.map.ox.ac.uk/browse-resources/sickle-cell/HbS_freq/world/)
97. Kar S, Seth S, Seth PK. Prevalence of malaria in Ao Nagas and its association with G6PD and HbE. *Hum Biol*. avr 1992;64(2):187-97.
98. Lin E, Tavul L, Michon P, Richards JS, Dabod E, Beeson JG, et al. Minimal Association of Common Red Blood Cell Polymorphisms with Plasmodium falciparum Infection and Uncomplicated Malaria in Papua New Guinean School Children. *Am J Trop Med Hyg*. 5 oct 2010;83(4):828-33.
99. Williams TN, Maitland K, Bennett S, Ganczakowski M, Peto TEA, Newbold CI, et al. High incidence of malaria in  $\alpha$ -thalassaemic children. *Nature*. 10 oct 1996;383(6600):522-5.

100. Allen SJ, O'Donnell A, Alexander ND, Mgone CS, Peto TE, Clegg JB, et al. Prevention of cerebral malaria in children in Papua New Guinea by southeast Asian ovalocytosis band 3. *Am J Trop Med Hyg.* juin 1999;60(6):1056-60.
101. Jarolim P, Palek J, Amato D, Hassan K, Sapak P, Nurse GT, et al. Deletion in erythrocyte band 3 gene in malaria-resistant Southeast Asian ovalocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 déc 1991;88(24):11022-6.
102. Mgone CS, Koki G, Paniu MM, Kono J, Bhatia KK, Genton B, et al. Occurrence of the erythrocyte band 3 (AE1) gene deletion in relation to malaria endemicity in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* juin 1996;90(3):228-31.
103. Cooke B, Coppel R, Wahlgren M. *Falciparum* malaria: sticking up, standing out and out-standing. *Parasitol Today Pers Ed.* oct 2000;16(10):416-20.
104. Pain A, Ferguson DJP, Kai O, Urban BC, Lowe B, Marsh K, et al. Platelet-mediated clumping of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes is a common adhesive phenotype and is associated with severe malaria. *Proc Natl Acad Sci.* 13 févr 2001;98(4):1805-10.
105. Watermeyer JM, Hale VL, Hackett F, Clare DK, Cutts EE, Vakonakis I, et al. A spiral scaffold underlies cytoadherent knobs in *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *Blood.* 21 janv 2016;127(3):343-51.
106. Shi H, Liu Z, Li A, Yin J, Chong AGL, Tan KSW, et al. Life cycle-dependent cytoskeletal modifications in *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes. *PloS One.* avr 2013;8(4):e61170.
107. Ponsford MJ, Medana IM, Prapansilp P, Hien TT, Lee SJ, Dondorp AM, et al. Sequestration and Microvascular Congestion Are Associated With Coma in Human Cerebral Malaria. *J Infect Dis.* 15 févr 2012;205(4):663-71.
108. Dondorp AM, Ince C, Charunwatthana P, Hanson J, van Kuijen A, Faiz MA, et al. Direct In Vivo Assessment of Microcirculatory Dysfunction in Severe *Falciparum* Malaria. *J Infect Dis.* janv 2008;197(1):79-84.
109. Kaul DK, Roth EJ, Nagel RL, Howard RJ, Handunnetti SM. Rosetting of *Plasmodium falciparum*-infected red blood cells with uninfected red blood cells enhances microvascular obstruction under flow conditions. *Blood.* 1 août 1991;78(3):812-9.
110. Rowe JA, Claessens A, Corrigan RA, Arman M. Adhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to human cells: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Expert Rev Mol Med [Internet].* mai 2009 [cité 16 oct 2016];11. Disponible sur: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S1462399409001082](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S1462399409001082)
111. Yeo TW, Lampah DA, Tjitra E, Gitawati R, Kenangalem E, Piera K, et al. Relationship of Cell-Free Hemoglobin to Impaired Endothelial Nitric Oxide Bioavailability and Perfusion in Severe *Falciparum* Malaria. *J Infect Dis.* 15 nov 2009;200(10):1522-9.
112. Miller LH, Ackerman HC, Su X, Wellems TE. Malaria biology and disease pathogenesis: insights for new treatments. *Nat Med.* 6 févr 2013;19(2):156-67.
113. de Mast Q, Groot E, Asih PB, Syafruddin D, Oosting M, Sebastian S, et al. ADAMTS13 deficiency with elevated levels of ultra-large and active von Willebrand factor in *P. falciparum* and *P. vivax* malaria. *Am J Trop Med Hyg.* mars 2009;80(3):492-8.
114. Cao WJ, Niiya M, Zheng XW, Shang DZ, Zheng XL. Inflammatory cytokines inhibit ADAMTS13 synthesis in hepatic stellate cells and endothelial cells. *J Thromb Haemost.* juill 2008;6(7):1233-5.

115. Day NP, Phu NH, Mai NT, Chau TT, Loc PP, Chuong LV, et al. The pathophysiologic and prognostic significance of acidosis in severe adult malaria. *Crit Care Med.* juin 2000;28(6):1833-40.
116. Buffet PA, Safeukui I, Deplaine G, Brousse V, Prendki V, Thellier M, et al. The pathogenesis of *Plasmodium falciparum* malaria in humans: insights from splenic physiology. *Blood.* 13 janv 2011;117(2):381-92.
117. Mebius RE, Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nat Rev Immunol.* août 2005;5(8):606-16.
118. Safeukui I, Correas J-M, Brousse V, Hirt D, Deplaine G, Mule S, et al. Retention of *Plasmodium falciparum* ring-infected erythrocytes in the slow, open microcirculation of the human spleen. *Blood.* 15 sept 2008;112(6):2520-8.
119. Chotivanich K, Udomsangpetch R, McGready R, Proux S, Newton P, Pukrittayakamee S, et al. Central Role of the Spleen in Malaria Parasite Clearance. *J Infect Dis.* 15 mai 2002;185(10):1538-41.
120. Chotivanich K, Udomsangpetch R, Dondorp A, Williams T, Angus B, Simpson JA, et al. The Mechanisms of Parasite Clearance after Antimalarial Treatment of *Plasmodium falciparum* Malaria. *J Infect Dis.* août 2000;182(2):629-33.
121. Greenwood T, Vikerfors T, Sjöberg M, Skeppner G, Färnert A. Febrile *Plasmodium falciparum* Malaria 4 Years after Exposure in a Man with Sick Cell Disease. *Clin Infect Dis.* 15 août 2008;47(4):e39-41.
122. Ericsson J, Günther G. A case of *Plasmodium falciparum* malaria with an exceptionally long incubation period. *Scand J Infect Dis.* 1 janv 2005;37(11-12):930-2.
123. World Health Organization. WHO | Guidelines for the treatment of malaria. Third edition [Internet]. 3ème édition. World Health Organization; 2015 [cité 6 juill 2016]. 316 p. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>
124. William T, Rahman HA, Jelip J, Ibrahim MY, Menon J, Grigg MJ, et al. Increasing Incidence of *Plasmodium knowlesi* Malaria following Control of *P. falciparum* and *P. vivax* Malaria in Sabah, Malaysia. *Baird JK, éditeur. PLoS Negl Trop Dis.* 24 janv 2013;7(1):e2026.
125. Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* : recommandations pour la pratique clinique 2007 [Internet]. SPILF; 2007 nov [cité 12 sept 2015] p. 91. Report No.: n°2. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>
126. Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation 2017.pdf [Internet]. SPILF; 2017 juin [cité 21 juin 2017] p. 71. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/2017-palu-texte-final.pdf>
127. Organisation mondiale de la santé. La prise en charge du paludisme grave. [Internet]. Programme mondial de lutte antipaludique. Editions de l'OMS; 2013. 92 p. (Guide pratique). Disponible sur: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/87012/1/9789242548525\\_fre.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/87012/1/9789242548525_fre.pdf)
128. Boele van Hensbroek M, Calis JCJ, Phiri KS, Vet R, Munthali F, Kraaijenhagen R, et al. Pathophysiological Mechanisms of Severe Anaemia in Malawian Children. *Wright L, éditeur. PLoS ONE.* 7 sept 2010;5(9):e12589.
129. Taylor WRJ, Hanson J, Turner GDH, White NJ, Dondorp AM. Respiratory Manifestations of Malaria. *Chest.* août 2012;142(2):492-505.

130. Cabezón Estévez I, Górgolas Hernández-Mora M. Pulmonary complications of malaria: An update. *Med Clínica Engl Ed.* avr 2016;146(8):354-8.
131. Chellappan A, Bhadauria DS. Acute kidney injury in malaria: An update. *Clin Queries Nephrol.* janv 2016;5(1):26-32.
132. Medana IM, Day NP, Hien TT, Mai NTH, Bethell D, Phu NH, et al. Axonal Injury in Cerebral Malaria. *Am J Pathol.* févr 2002;160(2):655-66.
133. Maitland K, Newton C. Acidosis of severe falciparum malaria: heading for a shock? *Trends Parasitol.* janv 2005;21(1):11-6.
134. WHO / Accès universel aux tests diagnostiques du paludisme - Manuel pratique [Internet]. World Health Organization; 2011 nov [cité 30 juill 2016] p. 182. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241502092/en/>
135. Berry A, Iriart X, Magnaval J-F. Nouvelles méthodes de diagnostic du paludisme. *Rev Francoph Lab.* nov 2009;2009(416):65-70.
136. Trudel L, Couillard M, Laboratoire de santé publique du Québec. Identification morphologique des parasites de la malaria cahier de stage [Internet]. Montréal, Qué.: Laboratoire de santé publique du Québec; 2005 [cité 16 oct 2016]. 30 p. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/372-IdentificationMorphologiqueParasitesMalaria.pdf>
137. Dondorp AM, Desakorn V, Pongtavornpinyo W, Sahassananda D, Silamut K, Chotivanich K, et al. Estimation of the Total Parasite Biomass in Acute Falciparum Malaria from Plasma PfHRP2. Krishna S, éditeur. *PLoS Med.* 23 août 2005;2(8):e204.
138. Lucchi NW, Gaye M, Diallo MA, Goldman IF, Ljolje D, Deme AB, et al. Evaluation of the Illumigene Malaria LAMP: A Robust Molecular Diagnostic Tool for Malaria Parasites. *Sci Rep* [Internet]. déc 2016 [cité 13 août 2017];6(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/srep36808>
139. Delves M, Plouffe D, Scheurer C, Meister S, Wittlin S, Winzeler EA, et al. The activities of current antimalarial drugs on the life cycle stages of Plasmodium: a comparative study with human and rodent parasites. *PLoS Med.* févr 2012;9(2):e1001169.
140. Price RN, von Seidlein L, Valecha N, Nosten F, Baird JK, White NJ. Global extent of chloroquine-resistant Plasmodium vivax: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* oct 2014;14(10):982-91.
141. Rieckmann KH, Davis DR, Hutton DC. Plasmodium vivax resistance to chloroquine? *Lancet Lond Engl.* 18 nov 1989;2(8673):1183-4.
142. Hastings IM, Watkins WM, White NJ. The evolution of drug-resistant malaria: the role of drug elimination half-life. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 29 avr 2002;357(1420):505-19.
143. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, Das D, Phyto AP, Tarning J, et al. Artemisinin Resistance in Plasmodium falciparum Malaria. *N Engl J Med.* 30 juill 2009;361(5):455-67.
144. Phyto AP, Nkhoma S, Stepniewska K, Ashley EA, Nair S, McGready R, et al. Emergence of artemisinin-resistant malaria on the western border of Thailand: a longitudinal study. *The Lancet.* mai 2012;379(9830):1960-6.
145. WHO | World Malaria Report 2015 [Internet]. World Health Organization; 2015 [cité 27 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/report/en/>
146. HCSP. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2016 [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 avr [cité 6 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=562>

147. Insitut Pasteur de Lille. Application METIS [Internet]. [cité 31 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.pasteur-lille.fr/vaccinations-voyages/>
148. Base de données publique des médicaments [Internet]. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits de la Femme; [cité 31 juill 2016]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
149. Nendaz M, Charlin B, Leblanc V, Bordage G. Le raisonnement clinique: données issues de la recherche et implications pour l'enseignement. *Pédagogie Médicale*. nov 2005;6(4):235-54.
150. Nendaz. Éducation et qualité de la décision médicale : un lien fondé sur des preuves existe-t-il ? - ScienceDirect. *Rev Médecine Interne*. juill 2011;32(7):436-42.
151. Sackett DL. Evidence-based medicine. *Semin Perinatol*. févr 1997;21(1):3-5.
152. Berner. Clinical Decision Support Systems: State of the Art [Internet]. Rockville, Maryland: Agency for Healthcare Research and Quality; 2009 juin [cité 5 août 2017] p. 26. Report No.: 09-0069-EF. Disponible sur: [https://healthit.ahrq.gov/sites/default/files/docs/page/09-0069-EF\\_1.pdf](https://healthit.ahrq.gov/sites/default/files/docs/page/09-0069-EF_1.pdf)
153. Brigitte Séroussi, Jacques Bouaud. Systèmes informatiques d'aide à la décision en médecine : panorama des approches utilisant les données et les connaissances. *Prat Neurol - FMC*. déc 2014;5(4):303-16.
154. Arthur Rometti. Description qualitative des sites internet d'Aide à la Décision Médicale [Internet]. Nice Sophia Antipolis; 2016 [cité 5 août 2017]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01427257/document>
155. HEALTHCARE JSSV [BRESS. AESclci [Internet]. AESclci. [cité 26 juill 2017]. Disponible sur: <http://aesclci.fr>
156. APOROSE [Internet]. [cité 26 juill 2017]. Disponible sur: <http://aporose.fr>
157. GESTACLIC [Internet]. [cité 26 juill 2017]. Disponible sur: <http://gestaclic.fr/>
158. Thromboclic [Internet]. [cité 26 juill 2017]. Disponible sur: [http://www.thromboclic.fr/en\\_plus/a-propos.html](http://www.thromboclic.fr/en_plus/a-propos.html)
159. THYROCLIC [Internet]. [cité 26 juill 2017]. Disponible sur: <http://aporose.fr/thyrocllic/index.html>
160. ANTIBIOLOR [Internet]. [cité 5 août 2017]. Disponible sur: <http://www.antibiolor.org/>
161. ANTIBIOGARDE [Internet]. [cité 5 août 2017]. Disponible sur: <http://www.antibiogarde.org/>
162. Pauline Jeanmougin. Antibioclic [Internet]. Paris Diderot - Paris 7; 2011 [cité 5 août 2017]. Disponible sur: [http://www.bichat-larib.com/publications.documents/3649\\_Jeanmougin\\_these.pdf](http://www.bichat-larib.com/publications.documents/3649_Jeanmougin_these.pdf)
163. Antibioclic [Internet]. [cité 5 août 2017]. Disponible sur: <http://antibioclic.com/>
164. Wang S, Pulcini C, Rabaud C, Boivin J-M, Birgé J. Inventory of antibiotic stewardship programs in general practice in France and abroad. *Médecine Mal Infect*. avr 2015;45(4):111-23.
165. Obez C, Barisic A-M, Chatelier W, Dellamonica M-C, Falcot J, Koubi C, et al. Les systèmes informatiques d'aide à la décision en antibiothérapie à propos d'une application en gériatrie. *Pathol Biol*. déc 2004;52(10):589-96.
166. Ameyaw E, Dogbe J, Owusu M. Knowledge and practice of malaria prevention among caregivers of children with malaria admitted to a teaching hospital in Ghana. *Asian Pac J Trop Dis*. août 2015;5(8):658-61.

167. Vijayakumar KN, Gunasekaran K, Sahu SS, Jambulingam P. Knowledge, attitude and practice on malaria: A study in a tribal belt of Orissa state, India with reference to use of long lasting treated mosquito nets. *Acta Trop.* nov 2009;112(2):137-42.
168. Vigneron M, Deparis X, Deharo E, Bourdy G. Antimalarial remedies in French Guiana: A knowledge attitudes and practices study. *J Ethnopharmacol.* avr 2005;98(3):351-60.
169. Bley D, Vernazza-Licht N, Pistone T, Reviriego J, Djossou F, Receveur M-C, et al. Connaissances et perceptions du paludisme chez 103 voyageurs à destination intertropicale consultant le centre de conseil aux voyageurs du centre hospitalier universitaire de Bordeaux, France. *Médecine Mal Infect.* oct 2007;37(10):678-83.
170. Pavli A, Lymperi I, Katerelos P, Maltezou HC. Knowledge and practice of malaria prophylaxis among travel medicine consultants in Greece. *Travel Med Infect Dis.* sept 2012;10(5-6):224-9.
171. Namikawa K, Kikuchi H, Kato S, Takizawa Y, Konta A, Iida T, et al. Knowledge, attitudes, and practices of Japanese travelers towards malaria prevention during overseas travel. *Travel Med Infect Dis.* mai 2008;6(3):137-41.
172. Pistone T, Ezzedine K, Gaudin A-F, Hercberg S, Nachbaur G, Malvy D. Malaria prevention behaviour and risk awareness in French adult travellers. *Travel Med Infect Dis.* janv 2010;8(1):13-21.
173. Bruneel F, Tubach F, Corne P, Megarbane B, Mathonnet A, Wolff M. COL7-05 Paludisme grave d'importation de l'adulte en réanimation : étude multicentrique chez 400 patients. *Médecine Mal Infect.* juin 2008;38:S117.
174. Valance D, Vandroux D, Antok E, Winer A, Gaüzère B-A. Caractéristiques cliniques du paludisme sévère d'importation de l'adulte à la Réunion de 2000 à 2011. *Anesth Réanimation.* juill 2015;1(4):305-12.
175. Corne P, Klouche K, Basset D, Amigues L, Béraud J-J, Jonquet O. Paludisme grave d'importation chez l'adulte : étude rétrospective de 32 cas admis en réanimation. *Pathol Biol.* déc 2004;52(10):622-6.
176. Antinori S, Corona A, Castelli A, Rech R, Borghi B, Giannotti C, et al. Severe Plasmodium falciparum malaria in the intensive care unit: A 6-year experience in Milano, Italy. *Travel Med Infect Dis.* mai 2017;17:43-9.
177. Elmansouf L, Dubos F, Dauriac A, Courouble C, Pruvost I, Dervaux B, et al. Évaluation des pratiques dans la prise en charge du paludisme d'importation de l'enfant dans la région Nord-Pas-de-Calais. *Médecine Mal Infect.* mars 2011;41(3):145-51.
178. Sánchez BS, Tato LMP, Martín SG, Pérez E, Grasa C, Valderrama S, et al. Imported malaria in children in Madrid, Spain, 2007–2013. *Enfermedades Infecc Microbiol Clin Engl Ed.* juin 2017;35(6):348-53.
179. Castéla F, Legros F, Lagardère B. Paludisme d'importation de l'enfant en France. *Arch Pédiatrie.* sept 2003;10(9):758-65.
180. Pillot Debelleix M, Receveur M-C, Pistone T, Lesaine é., Faure I, Gabinski C, et al. Cent quinze cas de paludisme d'importation à Plasmodium falciparum admis en service d'urgence au CHU de Bordeaux. *Médecine Mal Infect.* févr 2010;40(2):88-93.
181. Parola P, Minodier P, Soula G, Jaffré Y, Badiaga S, Retornaz K, et al. Le paludisme d'importation à l'Hôpital-Nord de Marseille en 2001–2003 : étude prospective de 352 cas. *Médecine Mal Infect.* oct 2005;35(10):482-8.
182. Droff T, Cenac A, Simitzis-Le Flohic A, Abgrall J, Djibo A, Cleuziou A, et al. Paludisme d'importation à Brest de 1981 à 1990. Étude de 76 cas. *Rev Médecine Interne.* déc 1992;13(7):S510.

183. Migliani R, Pradines B, Michel R, Aoun O, Dia A, Deparis X, et al. Malaria control strategies in French armed forces. *Travel Med Infect Dis.* juill 2014;12(4):307-17.
184. Lalloo DG, Shingadia D, Bell DJ, Beeching NJ, Whitty CJM, Chiodini PL, et al. UK malaria treatment guidelines 2016. *J Infect.* juin 2016;72(6):635-49.
185. AFSSAPS. ATU nominative MALACEF [Internet]. 2011 [cité 2 sept 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/4482d1364ea7ea8dd45fe9335c5072ee.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4482d1364ea7ea8dd45fe9335c5072ee.pdf)
186. Maude RJ, Plewes K, Faiz MA, Hanson J, Charunwatthana P, Lee SJ, et al. Does Artesunate Prolong the Electrocardiograph QT Interval in Patients with Severe Malaria? *Am J Trop Med Hyg.* janv 2009;80(1):126.



# Université de Poitiers

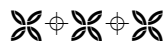


## Faculté de Médecine et de Pharmacie



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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



## Résumé

Le paludisme, première pathologie tropicale et parasitaire dans le monde, est grevé d'une forte morbi-mortalité dans les pays endémiques. En 2014, le Centre National de Référence du paludisme dénombrait 4 370 cas d'importation en France métropolitaine parmi lesquels 311 étaient considérés comme « graves » et compliqués de 11 décès.

Dans ce contexte, nous avons voulu réaliser un travail organisé en trois axes : le premier, constituant notre objectif principal, était de mettre en évidence les déterminants de la qualité de prise en charge des infections palustres de l'adulte dans le service des urgences du CHU de Poitiers. Les deux autres consistaient en la détermination du niveau de connaissances des recommandations en vigueur au moment du dépôt du questionnaire des professionnels de santé confrontés à la prise en charge de cette infection et enfin, en permettant la proposition d'une « aide » à la prise en charge du paludisme à travers la création d'un outil informatisé : « Paluclic ».

Une étude des cas de paludisme pris en charge aux urgences du CHU de Poitiers entre 2012 et 2015 a été réalisée de façon concomitante à l'envoi d'un questionnaire destiné à évaluer les connaissances concernant la prise en charge du paludisme chez les professionnels de santé y étant confrontés, a été envoyé aux médecins des services des urgences, de maladies infectieuses, de médecine interne et de réanimation du CHU de Poitiers, ainsi qu'aux urgentistes des autres CHU de France. « Paluclic » a été élaboré en collaboration avec l'école « 3iL » de Limoges, après dépôt d'un appel d'offre.

1. Concernant l'étude de cas, 90 patients d'âge moyen = 35 ans et de *sex-ratio* = 2 ont été inclus. L'espèce parasitaire principale était *P. falciparum* (n = 74 ; 82 %). En moyenne 12 signes de gravité sur 17 étaient recherchés chez les patients. Vingt-cinq patients présentaient au moins un signe de gravité, seulement 15 ont été orientés en service de réanimation. Les traitements initiés aux urgences étaient conformes aux recommandations dans 76 % des cas (n = 68).
2. Suite à l'envoi du questionnaire, 24 urgentistes, 5 infectiologues, 5 réanimateurs, 4 médecins internistes ont répondu au CHU de Poitiers et 140 urgentistes exerçant en CHU ailleurs en France. Les médecins interrogés citaient comme références : les « recommandations de la SPILF » (n = 149 ; 84 %), « de l'OMS » (n = 24 ; 13 %), « les protocoles internes » (n = 18 ; 10 %) et « les recommandations HAS » (n = 55 ; 31 %).

Le bilan biologique correct était choisi dans 70 % des cas (n = 155). Les notes clinico-biologiques étaient respectivement de 2 (IQR [0 ; 6]) et 9 (IQR [5 ; 12]).

Concernant les traitements à utiliser les bonnes réponses étaient sélectionnées dans 62 % des cas (n = 138) en cas de paludisme grave à *P. falciparum*, dans 40 % des cas (n = 88) pour le relais *per os* d'une forme grave, dans 25 % des cas (n = 55) en cas paludisme non grave à *P. falciparum*, et 41 % des cas (n = 91) pour un accès palustre non grave à *P. non-falciparum*.

3. « Paluclic » est un logiciel de type SADAM : basé sur les recommandations OMS 2015 concernant la prise en charge du paludisme. Il assure à son usager de bénéficier des recommandations en vigueur après avoir renseigné les données clinico-biologiques de façon exhaustive, afin de minimiser le risque d'oubli d'un signe de gravité.

**Conclusions :** Ce travail nous a permis de mettre en évidence les difficultés théoriques et en pratiques lors de la prise en charge de cas de paludisme. Le logiciel « Paluclic » a été réalisé dans l'optique de permettre de résoudre ces obstacles et d'améliorer la prise en charge des patients impaludés.

**Mots clés :** paludisme ; services d'urgences ; SADAM ; aide à la prise en charge ; aide au traitement ; déterminants de la qualité de prise en charge ; évaluation des connaissances.

## Résumé

Le paludisme, première pathologie tropicale et parasitaire dans le monde, est grevé d'une forte morbi-mortalité dans les pays endémiques. En 2014, le Centre National de Référence du paludisme dénombrait 4 370 cas d'importation en France métropolitaine parmi lesquels 311 étaient considérés comme « graves » et compliqués de 11 décès.

Dans ce contexte, nous avons voulu réaliser un travail organisé en trois axes : le premier, constituant notre objectif principal, était de mettre en évidence les déterminants de la qualité de prise en charge des infections palustres de l'adulte dans le service des urgences du CHU de Poitiers. Les deux autres consistaient en la détermination du niveau de connaissances des recommandations en vigueur au moment du dépôt du questionnaire des professionnels de santé confrontés à la prise en charge de cette infection et enfin, en permettant la proposition d'une « aide » à la prise en charge du paludisme à travers la création d'un outil informatisé : « Paluclic ».

Une étude des cas de paludisme pris en charge aux urgences du CHU de Poitiers entre 2012 et 2015 a été réalisée de façon concomitante à l'envoi d'un questionnaire destiné à évaluer les connaissances concernant la prise en charge du paludisme chez les professionnels de santé y étant confrontés, a été envoyé aux médecins des services des urgences, de maladies infectieuses, de médecine interne et de réanimation du CHU de Poitiers, ainsi qu'aux urgentistes des autres CHU de France. « Paluclic » a été élaboré en collaboration avec l'école « 3iL » de Limoges, après dépôt d'un appel d'offre.

4. Concernant l'étude de cas, 90 patients d'âge moyen = 35 ans et de *sex-ratio* = 2 ont été inclus. L'espèce parasitaire principale était *P. falciparum* (n = 74 ; 82 %). En moyenne 12 signes de gravité sur 17 étaient recherchés chez les patients. Vingt-cinq patients présentaient au moins un signe de gravité, seulement 15 ont été orientés en service de réanimation. Les traitements initiés aux urgences étaient conformes aux recommandations dans 76 % des cas (n = 68).
5. Suite à l'envoi du questionnaire, 24 urgentistes, 5 infectiologues, 5 réanimateurs, 4 médecins internistes ont répondu au CHU de Poitiers et 140 urgentistes exerçant en CHU ailleurs en France. Les médecins interrogés citaient comme références : les « recommandations de la SPILF » (n = 149 ; 84 %), « de l'OMS » (n = 24 ; 13 %), « les protocoles internes » (n = 18 ; 10 %) et « les recommandations HAS » (n = 55 ; 31 %).

Le bilan biologique correct était choisi dans 70 % des cas (n = 155). Les notes clinico-biologiques étaient respectivement de 2 (IQR [0 ; 6]) et 9 (IQR [5 ; 12]).

Concernant les traitements à utiliser les bonnes réponses étaient sélectionnées dans 62 % des cas (n = 138) en cas de paludisme grave à *P. falciparum*, dans 40 % des cas (n = 88) pour le relais *per os* d'une forme grave, dans 25 % des cas (n = 55) en cas paludisme non grave à *P. falciparum*, et 41 % des cas (n = 91) pour un accès palustre non grave à *P. non-falciparum*.

6. « Paluclic » est un logiciel de type SADAM : basé sur les recommandations OMS 2015 concernant la prise en charge du paludisme. Il assure à son usager de bénéficier des recommandations en vigueur après avoir renseigné les données clinico-biologiques de façon exhaustive, afin de minimiser le risque d'oubli d'un signe de gravité.

**Conclusions :** Ce travail nous a permis de mettre en évidence les difficultés théoriques et en pratiques lors de la prise en charge de cas de paludisme. Le logiciel « Paluclic » a été réalisé dans l'optique de permettre de résoudre ces obstacles et d'améliorer la prise en charge des patients impaludés.

**Mots clés :** paludisme ; services d'urgences ; SADAM ; aide à la prise en charge ; aide au traitement ; déterminants de la qualité de prise en charge ; évaluation des connaissances.