



Paludisme d'importation en France métropolitaine : données épidémiologiques 2001-2004

Fabrice Legros (fabrice.legros@bhdh.jussieu.fr)^{1,2,4,5}, Amandine Arnaud^{1,2}, Badr El Mimouni^{1,3}, Martin Danis^{1,2,3,5}
et le réseau de correspondants du CNREPIA

¹Centre national de référence de l'épidémiologie du paludisme d'importation et autochtone, Paris ²Université Pierre et Marie Curie, Paris
³Centre hospitalier universitaire Pitié-Salpêtrière, Paris ⁴Institut recherche pour le développement, Paris ⁵Inserm U 511, Paris

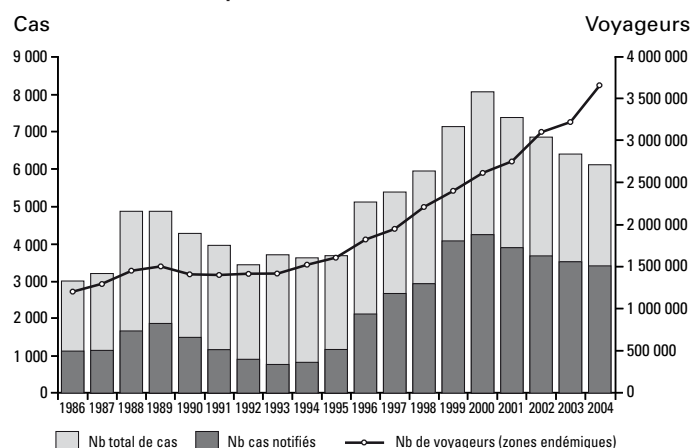
La France est la nation européenne qui recense le plus de cas de paludisme d'importation (environ 6 500 à 7 000/an dans les 4 dernières années) par rapport aux pays de démographie comparables : Royaume-Uni : 1 800 à 2 500 ; Allemagne : 900 ; Italie : 850 ; Espagne, Pays-Bas, Suisse : environ 300 cas chacun ; les États-Unis déclarent quant à eux environ 1 500 cas annuels [1].

Alors que le paludisme est une maladie à déclaration obligatoire dans la quasi-totalité des pays non endémiques, la surveillance du paludisme repose en France métropolitaine sur deux Centres nationaux de référence chargés respectivement de l'épidémiologie (CNREPIA) et de l'étude de la chimiosensibilité des souches plasmodiales (CNRCP) dont le fonctionnement repose sur des réseaux de correspondants volontaires [2]. Ces deux centres seront en 2006 regroupés en un seul. Une estimation du nombre total annuel de cas est réalisée à partir des données de notification, dont la représentativité est régulièrement mesurée par des enquêtes exhaustives en partenariat avec le contrôle national de qualité en parasitologie (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, dernière enquête 2004) et/ou l'analyse des données du PMSI (Institut de veille sanitaire).

Onze mille soixante-treize cas de paludisme ont été notifiés par son réseau de correspondants au CNREPIA entre 2001 et 2003, correspondant à environ 50-55 % du total (soit 20 608 cas estimés durant la même période). Les données provisoires disponibles pour 2004 montrent une notification de 3 442 cas et une estimation de 6 109 cas totaux. Ces nombres qui varient modérément depuis 10 ans, amorcent toutefois une baisse continue depuis 2001 (figure 1).

Figure 1

Évolution du nombre de cas de paludisme d'importation notifiés et estimés, France métropolitaine, 1986-2004



Les personnes présentant ces accès constituent une population jeune (30,8 ans, écart type : 16,7 ans ; 6,5 mois – 85,8 ans) et majoritairement de sexe masculin (sex-ratio 1,69). Ces patients sont pour une part importante (71,5 %) originaires d'un pays endémique

pour le paludisme (figure 2) (en très grande majorité le continent Africain) 80 % de ceux-ci sont installés en France et 20 % sont des primo-arrivants.

Quatre-vingt pays ont été à l'origine des contaminations, cependant plus de 90 % des cas ont été contractés dans 15 états et territoires, qui sont, par ordre de fréquence : la Côte-d'Ivoire (18,3 %), le Cameroun (14,9 %), le Sénégal (10,8 %), le Mali (10,7 %), les Comores et Mayotte (10,2 %). Le Congo et le Congo Démocratique (ex-Zaire), la Guinée, le Burkina Faso, le Bénin, la République Centrafricaine, le Gabon, Madagascar, le Togo et la Guyane Française se partagent le tiers des cas restant.

En termes d'incidence, calculée à partir des données sur les flux de voyageurs (Direction générale de l'aviation civile), le risque moyen estimé pour 1 000 voyageurs/an est de 8,0 en Côte-d'Ivoire ; 6,9 au Congo ; 5,6 au Cameroun ; 4,9 au Mali et 1,2 au Sénégal. Ces disparités témoignent des variations épidémiologiques.

NOTE DE LA RÉDACTION

Le paludisme demeure une priorité sanitaire mondiale. Plus de 2 milliards de personnes sont exposées à cette maladie et plus de 2 millions en meurent chaque année, surtout des enfants. L'accroissement considérable de la circulation des personnes en fait une menace importante, non seulement pour les populations dans les pays d'endémie mais aussi pour tous les voyageurs, touristes, travailleurs et autres migrants.

La surveillance du paludisme constitue donc un impératif qui concerne tous les pays, d'autant que la résistance du parasite aux antipaludiques ne fait qu'accroître les risques de formes graves ou mortelles.

Nous regroupons dans ce numéro les informations essentielles relatives à la surveillance de la situation en France, surveillance coordonnée dans le cadre des maladies à déclaration obligatoire par l'Institut de veille sanitaire en lien avec les Centres nationaux de référence du paludisme.

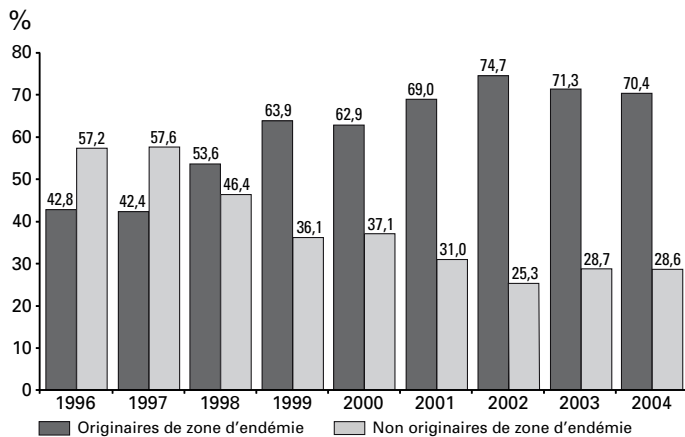
Un département français est, plus qu'aucun autre, concerné par cette question : la Guyane, où le paludisme est fortement endémique et en extension, notamment en bordure du littoral. La situation en Guyane n'a pu être rapportée ici ; elle fera l'objet d'un article dans un prochain numéro du BEH.

SOMMAIRE

Paludisme d'importation en France métropolitaine : données épidémiologiques 2001-2004	p. 235
Surveillance du paludisme à la Réunion en 2003-2004 : tendances et perspectives d'action	p. 237
Situation épidémiologique du paludisme à Mayotte en 2003 et 2004	p. 238
Paludisme importé en France en 2005 dans 11 hôpitaux de France métropolitaine : prophylaxie, chimiorésistance et efficacité thérapeutique	p. 240

Figure 2

Évolution de l'origine des sujets impaludés (en %), France métropolitaine, 1996-2004



giques propres aux régions visitées mais aussi de la réalité de l'exposition aux piqûres d'*Anopheles* très étroitement liée aux modalités du séjour en zone d'endémie. Deux exemples soulignent l'importance de ces différences de pratiques touristiques : La Guyane Française (22 000 visiteurs) est à l'origine de 20 fois plus de cas de paludisme d'importation en métropole (dont 12 % surviennent chez des militaires) que le Brésil qui reçoit près de 14 fois plus de visiteurs (300 000), soit un « risque » 280 fois plus élevé en Guyane qu'au Brésil. L'autre exemple est celui des Comores : 3,8 fois plus de cas que Madagascar pour un effectif probablement deux à trois fois plus élevé de visiteurs et un « risque » 10 à 12 fois plus élevé aux Comores.

Le motif allégué du séjour était : le tourisme dans 21,1 % des cas ; un séjour professionnel ou d'affaire dans 6,2 % (dont 0,4 % de personnels navigants) ; une assistance technique ou militaire dans 6,6 %. La part restante revenant à des migrants en visite au pays. Les séjours étaient urbains stricts dans 21,2 % des cas et ruraux, côtiers ou mixtes pour les 78,8 % restant. La fréquence des visites était ponctuelle pour 76,6 % des cas, de 2 à 3 séjours par an pour 13,4 % et supérieure à 4 séjours par an pour 9,9 % et des voyageurs.

La durée de séjour, pour les séjours inférieurs à 3 mois, est de 36 jours (écart type : 21 jours). La distribution des cas suit une courbe bi-modale avec un pic principal (46 % des cas) entre août et septembre et un pic secondaire de novembre à janvier (21 % des cas).

Quelques cas de paludisme accidentels (greffes (n=4) : rein, foie, cœur, moelle osseuse), accidents d'exposition au sang [3], transfusionnels, improprement appelés « autochtones » car acquis sur le territoire métropolitain sont enregistrés sporadiquement, mais relèvent de la curiosité épidémiologique [2]. Leur gravité potentielle procède de la difficulté diagnostique à les évoquer en l'absence d'un contexte de voyage tropical ou d'un signalement précoce approprié. Trois paludismes congénitaux ont été déclarés. Ces différents cas, dit « autochtones », sont tous soumis à déclaration obligatoire auprès de la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales.

Les espèces incriminées étaient *P falciparum* (83,5 %), *P ovale* (6,5 %), *P vivax* (4,5 %), et *P malariae* (1,6 %). Des infestations mixtes ont été retrouvées dans 2,1 % des cas et dans 1,9 % des cas le diagnostic d'espèce n'a pu être posé avec certitude du fait de formes pauci-parasitaires.

Les délais d'apparition des symptômes et de diagnostic par rapport au retour en France étaient respectivement (en médiane), de 5 et 10 jours. Le délai de recours aux soins était de 3 jours. Les accès simples touchaient 94,2 % de ces patients qui ont eu une aggravation transitoire de leur état dans 1,2 % des cas, les accès graves (répondants aux critères OMS 2000) 3,4 à 4,3 % (106, 132 et 133 respectivement en 2001, 2002, 2003), les formes asymptomatiques et les paludismes viscéraux évolutifs correspondant respectivement à 1,7 % et 0,7 % des cas. Les densités parasitaires pour *P falciparum* étaient -en médiane- respectivement de 0,5 % pour les accès simples et de 6,0 % pour les accès graves (0,002 à 80,0 %) et le délai médian de recours aux soins passe de 3 à 4 jours pour ces accès graves (p = 0,008).

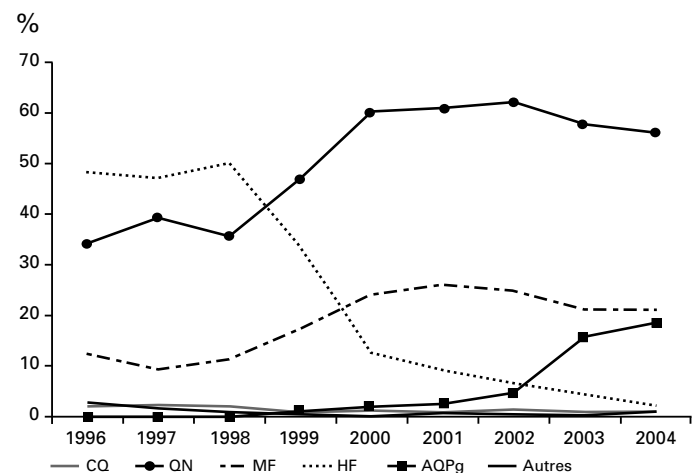
La létalité est de l'ordre d'une vingtaine de décès annuels, correspondant à un taux de 5,4 % de l'ensemble des accès à *P falciparum* et de 12,6 % des accès graves.

L'ensemble de ces patients alléguait cependant dans 40 % des cas d'une prise de chimioprophylaxie, mais suivie de manière régulière chez seulement 11,5 % d'entre eux. Les médicaments utilisés étaient -pour les seuls accès à *P falciparum*- l'association

chloroquine-proguanil dans 62,4 %, la chloroquine dans 23,5 %, la méfloquine dans 5,2 % et l'association atovaquone-proguanil dans 0,1 % des cas. Des répulsifs cutanés avaient été utilisés par 21 % de ces personnes, 3 % d'entre elles avaient dormi sous moustiquaire. Les patients ont été hospitalisés dans 71,3 % des cas (durée moyenne 3,8 jours), 27,1 % d'entre eux étant vus en consultation spécialisée et traités en ambulatoire. Le traitement de ces accès a fait appel principalement à la quinine dans 47,3 % des cas, à la méfloquine dans 20,2 %, et à l'halofantrine dans 20,6 % des cas (dont 65,0 % d'utilisation pédiatrique en moyenne). L'association atovaquone-proguanil, récemment mise sur le marché, passait de 1,9 % des traitements en 2001 à 11,3 % en 2003 et atteint près de 20 % en 2004 (figure 3).

Figure 3

Évolution des traitements pour *P falciparum* chez l'adulte, France métropolitaine, 1996-2004



Un certain nombre d'accès graves (voire de formes fatales) surviennent du fait de retards (24 h de différence dans le délai de recours aux soins) et parfois de confusions diagnostiques devant une symptomatologie fruste ou trompeuse (gastro-entérites, atteintes des voies aériennes supérieures...), notamment en période d'épidémie grippale [4].

Il convient donc de rappeler que toute fièvre au retour des tropiques doit être considérée comme un paludisme jusqu'à preuve du contraire, et de sensibiliser les voyageurs en ce sens [2,4,5].

Même si le nombre de cas de paludisme d'importation tend à diminuer depuis 2001, malgré l'augmentation persistante du nombre de voyageurs à destination des zones d'endémie, il est préoccupant de constater que la proportion des cas survenant chez les migrants d'origine africaine est devenue majoritaire depuis 1999, et que le nombre d'accès graves et de morts reste stable, principalement chez des européens, en dépit des efforts d'information réalisés depuis 10 ans.

L'utilisation inadéquate ou l'absence d'une chimioprophylaxie et/ou de mesures de protection personnelle anti-moustiques sont encore trop fréquentes [6]. L'arrêt prématuré de la chimioprophylaxie au retour constitue -loin devant les résistances du parasite aux antipaludiques- une des principales causes de survenue des accès palustres. A coté d'une extension, éventuellement ciblée, de la prise en charge des prophylaxies par les régimes d'assurance maladie, un effort de pédagogie est nécessaire pour faire passer correctement des messages de prévention auprès des catégories de voyageurs les plus touchées.

RÉFÉRENCES

- [1] OMS-Bureau Europe - CISID : <http://data.euro.who.int/>
- [2] Danis M, Legros F, Thellier M, Caumes E et les correspondants du réseau CNRMI. Données actuelles sur le paludisme en France métropolitaine. Med Trop 2002; 62:214-8.
- [3] Tarantola A, Rachline A, Konto C, Houze S, Sabah-Mondan C, Vrillon H, Bouvet E. Occupational Plasmodium falciparum malaria following accidental blood exposure: a case, published reports and considerations for post-exposure prophylaxis. Scand J Infect Dis 2005; 37(2): 131-40.
- [4] Legros F, Pichard E, Danis M et les correspondants du réseau CNRMI. Formes graves du paludisme d'importation : données épidémiologiques en France 1999-2001. Med Mal Infect 2003; 33(suppl B):3-5.
- [5] Casalino E, LeBras J, Chaussin F, Fichelle A, Bouvet E. Predictive factors of malaria in travelers to areas where malaria is endemic; Arch Int Med 2002; 162:1625-30.
- [6] Fontanet AL, Houze S, Keundjian A, Schiemann R, Ralaimazava P, Durand R, Cha O, Coulaud JP, Le Bras J, Bouchaud O. Efficacy of antimalarial chemoprophylaxis among French residents travelling to Africa. Trans R Soc Trop Med Hyg; 2005; 99(2):91-100.

Surveillance du paludisme à la Réunion en 2003-2004 : tendances et perspectives d'action

Daouda Sissoko (daouda.sissoko@sante.gouv.fr)¹, Julien Thiria², Vincent Pierre¹, Christian Lassalle², Philippe Renault¹

¹Institut de veille sanitaire, Cellule interrégionale d'épidémiologie La Réunion-Mayotte

²Direction régionale des affaires sanitaires et sociales, la Réunion

INTRODUCTION

En 1979, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a certifié l'élimination du paludisme à la Réunion. Toutefois, la Réunion demeure une zone réceptive au paludisme : *Anopheles arabiensis* [1], principal vecteur du paludisme à la Réunion est présent sur l'ensemble des zones littorales de l'île et l'intensification des échanges avec les pays voisins impaludés contribuent à l'importation permanente du plasmodium par les voyageurs. Il en résulte donc un réel risque de transmission autochtone secondaire du paludisme à la Réunion.

Les objectifs de cette étude sont de décrire la situation épidémiologique actuelle du paludisme à la Réunion à partir des données colligées entre le 1^{er} janvier 2003 et le 31 décembre 2004 ; de proposer des recommandations d'amélioration du système de surveillance épidémiologique et entomologique, ainsi que des mesures de lutte.

MÉTHODES

Description du système

La surveillance épidémiologique pendant la période considérée reposait sur deux sources de déclaration : le dispositif réglementaire de déclaration obligatoire du paludisme dans les Dom (MDO) et le dépistage actif des cas parmi les personnes recensées par le Contrôle sanitaire aux frontières. Celui-ci répertoriait systématiquement tous les voyageurs en provenance de Madagascar, des Comores et de Mayotte et parmi eux, ceux considérés à risque (lieu de naissance en zone d'endémie et absence de chimioprophylaxie) sont destinataires d'un courrier leur proposant de bénéficier d'un dépistage volontaire du paludisme par le Laboratoire départemental de l'hygiène de l'eau et du milieu (LDHEM). Ce système de dépistage actif par le LDHEM a été abandonné en 2004. Quelle que soit la source de déclaration, tout cas confirmé biologiquement donne lieu à une investigation épidémiologique et entomologique.

Définition de cas

Selon les critères de l'Institut de veille sanitaire (InVS) [2], est considéré comme paludisme d'importation dans les départements d'Outre-Mer, toute présence chez un patient de *Plasmodium* au frottis ou à la goutte épaisse liée à un séjour en zone d'endémie palustre hors du département, tandis qu'un cas de paludisme autochtone est défini comme la présence de plasmodium au frottis ou à la goutte épaisse et absence de séjour à l'étranger dans les 12 mois précédant le début des signes. Les rechutes sont exclues de cette étude.

Données recueillies

Tout cas de paludisme identifié a été systématiquement investigué à partir d'un questionnaire standardisé qui recueillait les items suivants : source de déclaration du cas et date de survenue ; données socio-démographiques (âge, sexe, catégorie socio-professionnelle selon la classification Insee, lieu de naissance, nationalité, lieu de résidence) ; données sur le voyage (pays visité, durée du voyage), données clinico-biologiques (type et évolution de l'accès palustre, espèce plasmodiale) ; données prophylactiques (médicament pris, modalités de l'observance), et prise en charge curative (hospitalisation, évolution). Ces données ont été saisies sous Epi-data, puis analysées sous Stata 9.

RÉSULTATS

Description des caractéristiques démographiques, cliniques et parasitologiques

Au cours de la période 2003-2004, 312 cas de paludisme ont été notifiés à la Drass. Le système MDO représentait 95 % des cas notifiés contre seulement 5 % pour le dépistage actif. La répartition détaillée par catégorie de déclarants était : les hôpitaux et cliniques (57 %), les laboratoires de ville (34 %), le LDHEM pour le dépistage actif (5 %) et les médecins traitants (4 %). Enfin, aucun cas de paludisme autochtone n'a été enregistré pendant cette période.

L'âge médian des cas était de 31 ans (intervalle interquartile 25-75 : 15-45). Parmi eux, 66 % étaient des hommes, 84 % étaient de nationalité française, 56 % (161/ 287) étaient nés dans un pays d'endémie palustre, 86 % étaient des résidents réunionnais. En considérant uniquement les personnes âgées de plus de 18 ans, 58 % d'entre elles étaient sans activité professionnelle tandis que 20 % étaient des employés ou exerçaient une profession intermédiaire.

Les cas avaient principalement acquis la maladie aux Comores (48 %) et à Madagascar (41 %). Au cours de cette période, le taux moyen de cas de paludisme importé par an était de 21 pour 100 000 habitants à la Réunion. Rapportée à la population de voyageurs, l'incidence annuelle du paludisme importé pendant la période 2003-2004 s'estime à 2 pour 1 000 personnes s'étant rendues dans les pays d'endémie voisins (Comores, Madagascar, Mayotte, Afrique australe ou de l'est). La durée de séjour était supérieure à 28 jours chez 82 % et 54 % des personnes s'étant respectivement rendues aux Comores ou à Madagascar.

Deux cents trente-six cas (76 %) étaient renseignés sur le plan clinique. Parmi eux, le type d'accès était connu chez 196 personnes (83 %). L'accès simple était la forme prédominante (96 %). Sept accès pernicieux (3,6 %) sont survenus chez les cas, 3 d'entre eux sont décédés (2 en 2003 et 1 en 2004).

Les formes graves étaient proportionnellement plus fréquentes chez les personnes non originaires de pays endémiques 4,7 % (5/107) que chez les personnes originaires de pays endémiques 1,6 % (2/126) (différence non significative, p=0,25).

Les modalités de prise en charge étaient connues pour 295 cas, 183 (62 %) d'entre eux ont été hospitalisés. La durée médiane d'hospitalisation était de 3 jours avec un intervalle interquartile 25-75 (IQ 25-75) de 1 à 5 jours.

L'espèce plasmodiale était renseignée chez 100 % des cas. Leur répartition était : *Plasmodium falciparum* 83 %, *Plasmodium vivax* 13 %, *Plasmodium ovale* 2 %, *Plasmodium malariae* 1 % et l'association *P. falciparum* avec une autre espèce 1 %. Aucun échantillon des espèces isolées n'a été adressé au CNRCP (Centre national de référence de chimiorésistance du paludisme).

Le délai entre la date de retour de la zone d'endémie et le diagnostic était connu pour 240 cas (77 %). Le délai médian était de 11 jours (IQ 25-75 compris entre 5 et 17). Ce délai varie en fonction de l'espèce plasmodiale incriminée : 92 % des cas liés au *P. falciparum* sont diagnostiqués dans le mois après le retour contre seulement 42 % pour les autres espèces.

Répartition spatio-temporelle

La majorité des cas étaient domiciliés en zones littorales, notamment dans les trois communes (Saint-André, Le Port, Saint-Louis) limitrophes des gîtes d'anophèles productifs en permanence (lits et alentours des rivières du Mât, des Galets et Saint-Etienne) (figure 1).

La répartition annuelle était de 163 cas en 2003 et 149 en 2004. La figure 2 montre la répartition du nombre de cas mensuels notifiés. Elle se caractérise par une recrudescence saisonnière principalement pendant les mois de janvier à avril. Cette tendance paraît stable par rapport à la période comprise entre 1998 et 2002 (année précédant la modification du dispositif de surveillance).

Figure 1

Cartographie de la répartition des gîtes d'anophèles et des cas de paludisme d'importation à La Réunion, 2003-2004

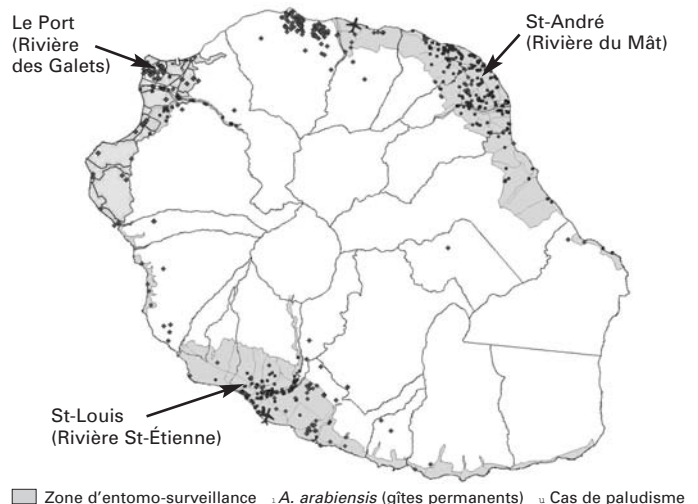
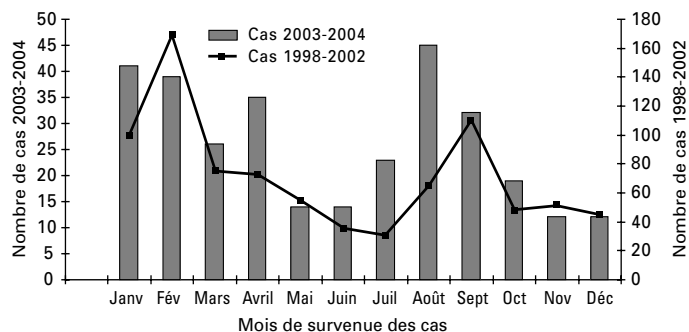


Figure 2

Distribution mensuelle du nombre de cas de paludisme d'importation à la Réunion, comparaison des périodes 2003-2004 et 1998-2002



Chimioprophylaxie : la connaissance du risque et la chimioprophylaxie étaient renseignées chez 275 cas (88 %). Parmi eux, 266 personnes (97 %) alléguaient être informés du risque de contamination par le paludisme avant leur séjour en zone d'endémie. La chimioprophylaxie a été prescrite chez 117 personnes (43 %). Le recours à la chimioprophylaxie, même inadéquate, était plus élevée chez les cas non originaires de pays endémiques (48 %) que chez les personnes nées dans un pays d'endémie (38 %) avec une différence non significative : $\chi^2 = 2,57$; $p = 0,11$). En revanche, la proportion de prescription de la chimioprophylaxie était significativement différente selon les destinations : 52 % (71/136) pour les Comores contre 36 % (39/109) pour Madagascar ($p = 0,01$). La chimioprophylaxie était inadéquate chez 100 cas sur 110 (91 %).

DISCUSSION

Avec 312 cas en 2003-2004, la Réunion continue d'enregistrer en moyenne 150 cas de paludisme d'importation par an. La moitié des cas étaient importés pendant l'été austral (janvier - avril) c'est à dire pendant la période où les conditions climatiques locales (température, pluviométrie) sont favorables au vecteur. Il en résulte donc un risque accru de transmission autochtone secondaire. Un renforcement de l'information et des mesures prophylactiques des voyageurs à destination des pays impaludés s'avère donc nécessaire, en particulier pendant la période estivale australe.

Le réservoir parasitaire est constitué principalement par des résidents réunionnais (est considéré comme résident réunionnais, toute personne vivant de façon continue depuis au moins un an sur l'île). Bien que des personnes originaires des îles voisines, qui contractent l'infection au cours des vacances en famille dans leur pays d'origine, soient encore sur-représentées, nous observons une proportion notable (44 %) de personnes originaires de la Réunion ou de France métropolitaine. Ces dernières séjournent essentiellement à Madagascar dans le cadre de voyages touristiques. La typologie du voyage s'avère donc tout aussi importante que le lieu de naissance dans la définition des cibles d'intervention de la lutte antivectorielle.

La durée médiane de séjour tend à s'allonger par rapport à la période 1998-2002 (données non publiées), près de deux tiers des cas étant restés en zone d'endémie plus de 28 jours. Puisque le risque de transmission est proportionnel à la durée de séjour [3], il a donc tendance à augmenter chez les résidents réunionnais

voyageant dans ces zones. Ce risque est encore accentué par l'absence ou l'inadéquation de la chimioprophylaxie anti palustre. En effet, la majorité des cas ne prenait pas de chimioprophylaxie (57 %), ou a utilisé des médicaments inappropriés pour le pays visité (91 %) au regard des recommandations nationales ou internationales [4-5], ou encore n'a pas observé correctement la chimioprophylaxie prescrite.

Les biologistes, bien que déclarant le tiers des cas, n'adressent pas les espèces plasmodiales isolées au CNRCP. L'éloignement géographique explique peut-être ce phénomène. Cette surveillance de la chimiorésistance des souches réunionnaises importées de la région est pourtant fondamentale pour orienter la chimioprophylaxie.

Enfin, le dispositif de surveillance ne prévoyait pas d'investigation spécifique des formes graves et ou mortelles.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La situation épidémiologique actuelle de la Réunion confirme qu'elle est, à l'exception de la Guyane (zone d'endémie palustre), le département français qui enregistre le plus grand nombre de paludisme (uniquement d'importation). Nos résultats permettent de proposer les recommandations suivantes concernant la surveillance et la prévention : a) renforcer les campagnes d'information via les circuits internes et de formation à destination des professionnels de santé, dans le but d'améliorer le conseil et les prescriptions de prophylaxie ; b) baser les messages d'éducation sanitaire du grand public sur les données actualisées de surveillance, notamment en ciblant mieux les types de voyage au cours desquels les résidents réunionnais contractent le paludisme ; c) adapter le recueil des données, avec notamment des informations sur le motif de voyage et y inclure l'investigation systématique des cas graves ou fatals afin de mieux décrire les facteurs associés à leur survenue ; d) évaluer les performances du dispositif MDO qui demeure désormais le seul système de surveillance ; e) mener une enquête analytique de type cas-témoins chez les voyageurs à destination des zones impaludées permettant de mesurer l'association entre les facteurs identifiés ci-dessus et l'importation du paludisme. Par ailleurs, il est recommandé de mettre en place un suivi de la chimiorésistance en incitant les laboratoires de biologie à envoyer les souches au CNRCP.

REMERCIEMENTS

Nous remercions Mme F. Cazet qui a assuré la saisie des données, l'équipe de santé environnement chargée de mener le recueil des données et l'ensemble des médecins et biologistes réunionnais.

RÉFÉRENCES

- [1] Girod R, Salvan M, Simard F, Andrianaivolambo L, Fontenille D, Laventure S. Evaluation de la capacité vectorielle d'*Anopheles arabiensis* (Diptera : Culicidae) à l'île de La Réunion : une approche du risque sanitaire lié au paludisme d'importation en zone d'éradication. Bull Soc Pathol Exot. 1999; 92:203-9.
- [2] InVS. Maladies à déclaration obligatoire - déclarer, agir, prévenir. 2003. p.61.
- [3] Bradley D, Bannister B. Guidelines for malaria prevention in travellers from the United Kingdom for 2003. Commun Dis Public Health 2003; 6:180-99.
- [4] InVS. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2005. Bull Epidemiol hebdomadaire 2005; 24-25:113-20.
- [5] World Health Organization. International travel and health: vaccination requirements and health advice. Geneva: WHO, 2005. www.who.int/ith/ (Accédé le 30 mai 2005).

Situation épidémiologique du paludisme à Mayotte en 2003 et 2004

Sophie Ios¹, Isabelle Quatresous (i.quatresous@invs.sante.fr)¹, Daouda Sissoko², Dominique Jeannel¹
Aboubacar Achirafi³, Marie-Anne Sanquer³

¹Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

²Institut de veille sanitaire, Cellule interrégionale d'épidémiologie, La Réunion-Mayotte ³Direction des affaires sanitaires et sociales, Mayotte

INTRODUCTION

L'île de Mayotte, collectivité départementale française de l'Océan Indien d'environ 170 000 habitants est une zone d'endémicité palustre. L'espèce plasmodiale prédominante est *Plasmodium falciparum* [1]. Le vecteur *Anopheles gambiae* ss y assure une transmission pérenne. La lutte contre le paludisme à Mayotte remonte à 1976 et est une des priorités de santé publique pour ce territoire classé en groupe 3 de risque palustre selon les recommandations officielles françaises [2]. Malgré la survenue de

quatre épisodes épidémiques entre 1984 et 1995, une baisse très importante de la transmission du paludisme et donc de la prémonition de la population a été enregistrée jusqu'en 1996 [1]. Après 1996, la baisse des efforts de lutte antivectorielle, couplée à une diminution de la surveillance épidémiologique a entraîné l'apparition de nouvelles poussées épidémiques de paludisme à Mayotte. Le nombre de cas annuellement déclaré a varié, selon les années, entre 700 et 2 000. En 2001, les mesures de lutttes ont été renforcées avec, en particulier, la restructuration du service de

lutte antivectorielle, l'utilisation en routine des tests de diagnostic rapide (Optimal®), l'introduction de l'association « chloroquine + sulfadoxine-pyriméthamine » comme traitement de première ligne pour les accès simples ainsi que la mise en place de fiches de notification.

Le système de santé repose essentiellement sur le service public avec un centre hospitalier situé à Mamoudzou (CHM) et 19 dispensaires répartis dans les communes sur l'ensemble du territoire. L'objectif de cette étude est de réaliser un bilan de la situation épidémiologique du paludisme à Mayotte afin d'en documenter les tendances et d'orienter les mesures de contrôle à prendre.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les fiches de notification de 2003 et 2004 faxées par les médecins à la Dass ont été saisies sous Epi-info et analysées avec Stata 8.2. Afin de pouvoir compléter les données de gravité et de létalité, des données ont été recueillies dans les services hospitaliers (registre d'admission, base de données des services de réanimation, pédiatrie, médecine et urgence) et les certificats de décès des années 2003 et 2004.

Définition de cas

Un cas de paludisme était défini comme un patient consultant pour un accès fébrile et pour lequel le test Optimal® et/ ou le frottis et/ou la goutte épaisse était positif. Une rechute-recontamination était définie par la survenue d'un nouvel accès palustre survenant dans un délai inférieur à 5 semaines après un premier accès. Un contrôle était un cas qui consultait à nouveau entre J3 et J5 pour persistance des symptômes après traitement. Un cas importé était un cas ayant séjourné en zone de transmission hors Mayotte entre la 2^{ème} et la 3^{ème} semaine précédant l'apparition de la fièvre.

Données recueillies

Les données recueillies et analysées étaient : l'âge, le sexe, la date de consultation, la commune, l'adresse de résidence habituelle, l'adresse de résidence durant la période de contamination présumée, les méthodes de diagnostic biologique, l'espèce plasmodiale, la notion de chimioprophylaxie ou de traitement antipaludique préalablement à la consultation ainsi que la prescription thérapeutique initiée.

Données démographiques

Les chiffres de population par village étaient issus du recensement de 2002. Pour l'année 2004, des données Insee corrigées ainsi qu'une répartition par classe d'âge ont été utilisées.

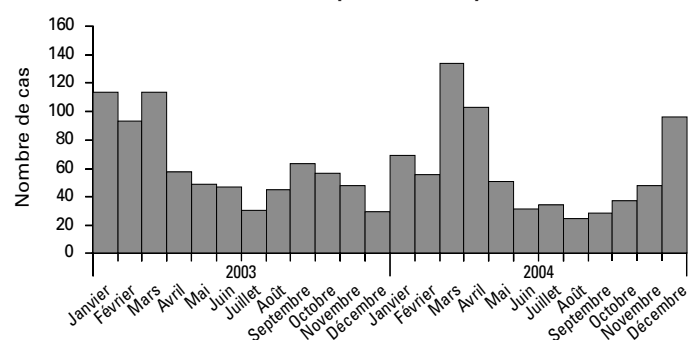
RÉSULTATS

Distribution mensuelle des cas

En 2003 et en 2004, 792 et 756 cas respectivement ont été notifiés, ce qui représente une incidence annuelle d'environ 5,0‰. La distribution mensuelle des cas (figure 1) est en faveur d'une transmission permanente avec un renforcement saisonnier pendant la période des pluies (décembre à avril).

Figure 1

Distribution mensuelle des cas de paludisme, Mayotte 2003-2004



Caractéristiques individuelles des cas

Le sex-ratio (H/F) était de 1,6 durant la période de l'étude. La moyenne des âges était de 19,4 ans [0-83]. La proportion d'enfants de moins de 5 ans était de 27 % en 2003 versus 13 % en 2004. La grande majorité des cas avait moins de 25 ans (74 % en 2003 et 65 % en 2004).

La plupart des cas étaient des hommes de 15 à 25 ans (tableau 1). L'incidence était globalement plus élevée chez les garçons (5,3‰ versus 3,2‰ en 2003 et 4,5‰ versus 2,8‰ en 2004). La part des cas importés était de 14 %, essentiellement en provenance des Comores.

Tableau 1

Incidence du paludisme par classe d'âge et par sexe, Mayotte, 2003-2004

Classe d'âge (années)	2003			2004		
	Incidence (‰)		RR (95 % CI)	Incidence (‰)		RR (95 % CI)
	H	F		H	F	
0-4	7,1	6,0	1,2 (0,9-1,5)	3,2	2,5	1,3 (0,8-2,0)
5-14	3,3	2,9	1,1 (0,8-1,6)	3,4	2,7	1,3 (0,9-1,8)
15-24	9,6	3,1	3,1 (2,3-4,2)	8,2	3,3	2,5 (1,8-3,3)
25-34	4,8	2,3	2,1 (1,5-2,9)	5,4	2,3	2,3 (1,6-3,5)
35-44	2,8	1,7	1,6 (0,8-3,2)	2,9	3,5	0,8 (0,5-1,4)
45+	3,1	1,9	1,6 (1,0-2,7)	3,2	3,1	1,0 (0,6-1,7)
Total	5,3	3,2	1,7 (1,5-1,9)	4,5	2,8	1,6 (1,4-1,9)

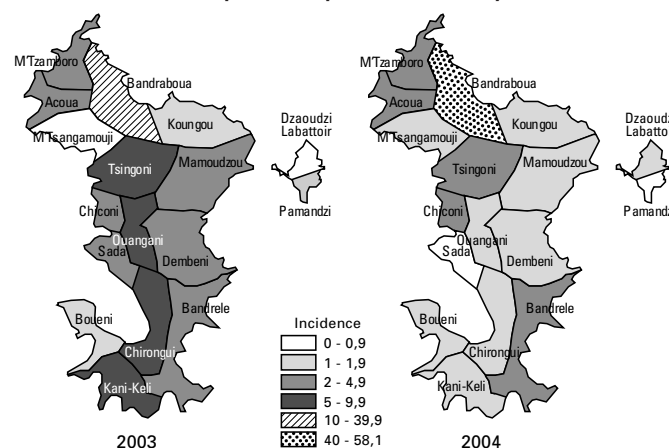
Répartition spatio-temporelle des cas

Les communes de Bandraboua et de Mamoudzou regroupaient la plus grande partie des cas durant la période de l'étude (figure 2). La commune de Bandraboua avait le taux d'incidence le plus élevé (58,1‰) en 2004 alors que les autres communes avaient toutes un taux d'incidence inférieur à 4,0‰.

L'incidence du paludisme dans la commune de Bandraboua a augmenté de 31,9‰ en 2003 à 51,8‰ en 2004. Au sein de cette commune, la répartition n'était pas homogène entre les villages. Les villages de Dzoumogné et Bouyouni regroupaient la quasi-totalité des cas de la commune de Bandraboua, en 2003 comme en 2004.

Figure 2

Incidence annuelle du paludisme par commune, Mayotte, 2003-2004



Espèces plasmodiales

L'espèce plasmodiale la plus fréquemment identifiée, tous modes de diagnostic confondus, était le *P. falciparum* dans 92,7 % des cas. *P. vivax* était responsable de 3 % des accès.

Traitements

L'association chloroquine/sulfadoxine/pyriméthamine était prescrite dans près des trois quart des cas. La quinine était la deuxième molécule la plus fréquemment prescrite. Dans les dispensaires, le traitement chloroquine/sulfadoxine/pyriméthamine représentait 87 % des prescriptions et la quinine 10 % alors qu'en centre hospitalier, chloroquine/sulfadoxine/pyriméthamine était prescrit dans 31 % des cas environ et la quinine dans plus de la moitié des cas (56,2 %).

Évolution des accès palustres

Les consultations pour contrôle entre J3 et J5 après l'instauration du traitement, indicateur indirect des échecs thérapeutiques précoces, représentaient 1,5 % des cas pour la durée de l'étude. L'étude des bases et des registres d'hospitalisation des services de médecine, pédiatrie et réanimation du CHM a permis de relever 19 cas graves présentant au moins un des critères de gravité selon la définition de l'OMS pour les années 2003 et 2004. De même, l'analyse croisée des certificats de décès et des bases de données hospitalières a permis d'identifier 4 décès dont la cause première est due au paludisme en 2003 et 2004 à Mayotte.

DISCUSSION

Le paludisme constitue un problème de santé publique sur l'île de Mayotte avec un taux d'incidence annuelle proche de 5,0‰. L'analyse des données sur ces deux années a permis d'identifier la population à risque : les hommes de 15 à 24 ans. Une coutume locale pourrait l'expliquer en partie : en effet, les jeunes garçons, dès l'adolescence, vivent dans des cases, séparés de leur famille

pendant quelques années, où ils acquièrent une certaine indépendance. Ces maisons sont très rarement démolies. De même, les garçons de cette tranche d'âge sont souvent recrutés pour des emplois saisonniers dans des villages de culture temporaire, haut situés, qui sont très difficilement accessibles aux services de lutte antivectorielle.

D'autre part, l'observation d'un glissement vers des classes d'âge de plus en plus élevées pourrait être en faveur d'une possible diminution de l'immunité de la population.

Ce travail montre que le paludisme est ubiquitaire sur l'île, mais que des foyers hyperendémiques persistent comme dans la commune de Bandraboua où l'incidence a doublé en un an. La présence d'une retenue collinaire à cet endroit devrait faire l'objet d'actions de lutte antivectorielle ciblées.

Concernant les prescriptions thérapeutiques, l'utilisation de l'association Chloroquine/sulfadoxine/pyriméthamine comme traitement de première intention était la plus fréquente, ce qui est cohérent avec les recommandations thérapeutiques actuelles sur l'île. En comparaison avec les données préliminaires de 2002, l'usage de la quinine semble en progression au centre hospitalier de Mamoudzou.

L'utilisation en routine des tests de diagnostic rapide a permis d'améliorer la prise en charge précoce des cas et d'abandonner le traitement présomptif. Cependant, les données de surveillance, bien que n'identifiant que peu de recours aux soins entre J3 et J5 ne permettent pas d'évaluer précisément sur les échecs thérapeutiques précoces. Ces recours aux soins entre J3 et J5 pourraient correspondre en effet à la fois aux échecs thérapeutiques précoces, sans que la preuve ne puisse en être apportée rigoureusement, mais aussi aux éventuelles intolérances médicamenteuses. Bien qu'aucune étude clinique robuste ne l'ait démontré à ce jour, la multirésistance *in vitro* du *P. falciparum* semble exister depuis quelques années à Mayotte [3]. Par ailleurs, le croisement des différentes sources n'a permis d'identifier que peu de cas graves de paludisme correspondant aux critères OMS et environ 2 décès par an liés au paludisme.

CONCLUSION

En dépit d'une pression intense de la lutte antivectorielle à Mayotte depuis plusieurs années, le paludisme constitue encore un problème de santé publique, insuffisamment contrôlé sur

certaines parties du territoire. Le recul des mesures actuelles de lutte ferait courir le risque d'un retour à une transmission épidémique dans une population à l'immunité désormais diminuée. En effet, la lutte antivectorielle reste la première ligne des stratégies de contrôle de la transmission du paludisme.

La perspective de l'émergence de souches résistantes aux antipaludiques classiques devrait conduire à mener très rapidement une réflexion quant à de nouvelles stratégies thérapeutiques à base combinatoires efficaces, comprenant des dérivés de l'artémisine, comme le recommande l'OMS [4,5]. Les dérivés de l'artémisine, actuellement non disponibles sur le territoire français, outre leur efficacité thérapeutique, permettraient également de diminuer la durée du portage sanguin des gamétocytes et ainsi de participer, de manière conjointe à une lutte antivectorielle systématique, à la diminution de la transmission [6]. Les stratégies de contrôle à Mayotte ne pourront être pleinement efficaces que si la lutte antipaludique s'intensifie aussi au niveau régional en intégrant notamment Madagascar et les autres îles de l'archipel des Comores.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient tous les partenaires de la veille sanitaire à Mayotte, en particulier les praticiens des dispensaires, les médecins libéraux et hospitaliers, le laboratoire et la pharmacie du centre hospitalier de Mamoudzou pour leur contribution à ce travail.

RÉFÉRENCES

- [1] Blanchy S, Julvez J, Mouchet J. Stratification épidémiologique du paludisme dans l'archipel des Comores. Bull Soc Pathol Exot, 1999, 99:177-84.
- [2] Santé des voyageurs et recommandations sanitaires. Bull Epidemiol Hebd 2006, n° 23/24.
- [3] Roussin JM, Huart V, Lepère JF et col. Dépistage rapide du paludisme et génotypes de chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* à Mayotte en 2001. Presse Med 2002; 31:1312.
- [4] WHO Position of WHO's Roll Back Malaria Department on malaria treatment policy. Geneva. 2003. Accessible sur http://www.who.int/malaria/docs/who_apt_position.htm
- [5] Quatresous I, Jeannel D, Sissoko D. Epidémiologie du paludisme à Mayotte. Etat des lieux 2003-2004 et propositions. InVS. Paris 2005.
- [6] Barnes KI, White NJ. Population biology and antimalarial resistance: The transmission of antimalarial drug resistance in *Plasmodium falciparum*. Acta Trop 2005 Jun; 94 (3):230-4.

Paludisme importé en France en 2005 dans 11 hôpitaux de France métropolitaine : prophylaxie, chimiorésistance et efficacité thérapeutique

Eric d'Ortenzio (ericdortenzio@gmail.com)¹, Nadine Godineau², Daniel Lusina³, Odile Fenneteau⁴, Philippe Parola⁵, Rémy Durand⁶, Marc Morillon⁷, Guy Galeazzi⁸, Thierry Debord⁹, Marie Laure Bigel¹⁰, Jean Pierre Hurst¹¹, Pascal Houzé¹², Véronique Hubert¹, Marie Paule Carlotti¹³, Sandrine Houzé¹, Bruno Pradines¹³, Daniel Parzy¹³, Jacques Le Bras¹
Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme, AP HP

¹Centre hospitalier universitaire Bichat C. Bernard, Paris ²Centre hospitalier général de Saint-Denis

³Centre hospitalier général d'Aulnay-sous-Bois ⁴Centre hospitalier universitaire R. Debré, Paris

⁵Centre hospitalier universitaire Hôpital Nord, Marseille ⁶Centre hospitalier universitaire Avicenne, Bobigny

⁷Hôpital inter-armées A. Laveran, Marseille ⁸Centre hospitalier universitaire L. Mourier, Colombes

⁹Hôpital inter-armées Bégin, Saint Mandé ¹⁰Centre hospitalier général de Mantes-la-Jolie

¹¹Centre hospitalier régional du Havre ¹²Inserm U705, hôpital Saint Louis, Paris

¹³Institut de médecine tropicale du service de santé des armées, Marseille

INTRODUCTION

Plus de 6 000 cas de paludisme sont observés en France chaque année depuis 1999 [1]. Ces cas, essentiellement dus à *Plasmodium falciparum* (*Pf*) sont principalement contractés lors d'un voyage en Afrique ou aux Comores. Actuellement, la recommandation d'une chimioprophylaxie s'appuie sur nos connaissances de la sensibilité de *Pf* aux antipaludiques : atovaquone-proguanil (At-P) ou chloroquine-proguanil (C+P) en zone 2 ; At-P, méfloquine (M) ou doxycycline (Do) en zone 3. Le Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme (CNRCP) a pour mission de surveiller l'évolution de la chimiosensibilité de *Plasmodium* afin d'orienter les politiques de prévention et de traitement du paludisme [2].

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Les isolats de *Plasmodium* proviennent d'hôpitaux métropolitains. Le recueil des données épidémiologiques permet au clinicien d'indiquer l'usage ou non d'une chimioprophylaxie ou d'un auto-traitement et leur observance. Ces données sont confrontées au dosage plasmatique des antipaludiques. L'efficacité du traitement prescrit est appréciée par un suivi clinique et parasitologique. La sensibilité des isolats de *Pf* non soumis à un traitement antipaludique avant le diagnostic est déterminée par un antipaludogramme et un ensemble de tests génomiques [3]. Afin de décrire les tendances évolutives, nous avons choisi d'étudier tous les cas de paludisme diagnostiqués par 11 hôpitaux sentinelles en comparant l'année 2005 aux 2 précédentes.

Nous considérons comme échec prophylactique un accès palustre malgré une chimioprophylaxie adaptée [2] et jugée régulière à l'interrogatoire médical. Un échec observé pendant la chimioprophylaxie est dit vrai ou faux selon que la concentration de l'antipaludique dans le plasma est correcte ou non. Est considéré comme échec possible l'accès observé après l'arrêt normal de la chimioprophylaxie. La prophylaxie est irrégulière si les prises sont déclarées telles. La prophylaxie est inadaptée si elle ne suit pas les recommandations [2]. L'efficacité thérapeutique a été jugée selon les critères OMS [4].

RÉSULTATS

Le CNRCP a analysé 2 012 isolats de *Plasmodium* en provenance des 11 hôpitaux durant les 3 années d'étude (648 en 2003, 733 en 2004 et 631 en 2005) dont 92 % de *Pf*.

Origine des cas

La contamination a eu lieu en Afrique pour 99 % des consultants (au retour de Côte d'Ivoire, Comores, Cameroun, Mali, Sénégal dans 3/4 des cas), 79 % sont des adultes et 90 % résident en France, mais 84 % des adultes et 58 % des enfants sont nés en zone d'endémie. L'âge moyen est de 31 ans (20 jours-78 ans, médiane 32 ans). Dans les 1 853 cas de *Pf*, la parasitémie moyenne est plus élevée chez les enfants (1,75 %) que chez les adultes (1,13 %) ($p < 0,01$). Une parasitémie ≥ 5 % est observée dans 5,4 % des cas de *Pf*. Une augmentation du nombre de cas en provenance du Sénégal en 2003 et des Comores en 2004 est observée.

Le délai médian entre le retour de zone impaludée et le diagnostic est de 9 jours pour 1 818 cas de *Pf* (95 % < 6 semaines, 59 cas > 2 mois). Ce délai est de 101 jours (1j-4 ans) dans 83 cas de *P. ovale* (*Po*), 73 jours (0j-2 ans) dans 34 cas de *P. vivax* (*Pv*) et de 38 jours (0-172j) dans 24 cas de *P. malariae* (*Pm*).

Chimioprophylaxie

Les échecs prophylactiques sont souvent infirmés par une concentration plasmatique inadéquate d'antipaludique. Si 158 sujets déclarent avoir pris régulièrement une chimioprophylaxie adaptée, cette allégation s'avère erronée après dosage dans 2 cas sur 3. Un échec est démontré ou possible dans 98 cas chez des patients ayant suivi les recommandations françaises, soit 5 % des cas (tableau 1).

Tableau 1

Prophylaxie	Échec			Irrégulière ² ou inadaptée ³	Total
	Vrai ¹	Faux	Possible		
Aucune	-	-	-	1 208	1 208
Chloroquine+proguanil	25	55	24	244	348
Chloroquine	-	-	-	261	261
Méfloquine	6	3	8	36	53
Proguanil	-	-	-	45	45
Doxycycline	-	2	32	37	71
Atovaquone-proguanil	1	-	2	8	11
Pyriméthamine	-	-	-	5	5
Inconnue	-	-	-	10	10
Total	32	60	66	1 854	2 012

¹Concentration plasmatique compatible avec une observance correcte

²Oubli, arrêt prématuré ou non pris

³Selon les recommandations CSHPF

L'absence de chimioprophylaxie est déclarée par 60 % des patients ($n=1 208$) (tableau 1), mais le dosage ne retrouve aucun antipaludique chez 78 % des sujets ($n=1 350$) supposés être encore sous prophylaxie (tableau 2).

Tableau 2

Prophylaxie	Paludisme, chimioprophylaxie réelle avant l'accès, France, 2005			
	2003	2004	2005	Total
Non dosé	29	48	52	129 ¹
Non interprétable	45	60	52	157 ²
Aucune	457 (79 %)	483 (77 %)	410 (78 %)	1 350 (78 %)
Chloroquine+proguanil	26	43	26	95
Chloroquine	56	81	66	203
Doxycycline	7	1	6	14
Méfloquine	9	8	13	30
Proguanil	8	6	3	17
Atovaquone-proguanil	1	-	-	1
Amodiaquine	10	3	2	15
Total	648	733	631	2 012

¹Dont allégations de prise de H ($n=2$), artésunate ($n=3$), pyriméthamine ($n=6$) non dosés

²Dont allégations de prise de doxycycline ($n=57$), quinine ($n=4$) non retrouvée

La chloroquine, seule ou associée au proguanil, est déclarée dans 609 cas mais, dans la moitié des cas, ce médicament (qui est détectable dans le sang 55 jours après une prise unique de 300 mg) n'est pas retrouvé.

La méfloquine (M) est déclarée dans 51 cas. Dans des infections par *Pf*, 6 échecs prophylactiques vrais à la M ont été retenus provenant du Cameroun ($n=3$), du Congo ($n=2$) et du Sénégal et 7 échecs prophylactiques possibles sont observés aux Comores ($n=4$), en Guyane, en Côte-d'Ivoire et en Guinée. La doxycycline (Do) est déclarée dans 71 cas mais n'est retrouvée dans le plasma que dans 11 cas seulement, dont 7 échecs avec une concentration correcte.

L'atovaquone-proguanil (At-P) est déclarée dans 8 cas de *Pf* avec prises irrégulières mais n'est retrouvée par le dosage dans un seul cas.

Traitement et efficacité thérapeutique

Sur 1 455 patients déclarant ne pas avoir pris de traitement antérieur, cette allégation est confirmée dans 95 % des cas. Dans 53 allégations d'autotraitement, aucun antipaludique n'est retrouvé. Parmi les 350 traitements antérieurs : la quinine (Q) a été utilisée dans 162 cas, l'halofantrine (H) dans 28 cas, la M dans 28 cas, l'At-P dans 12 cas, la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) dans 11 cas, la chloroquine (C) dans 40 cas, le proguanil (P) dans 18 cas, l'artémether-luméfanzine (Ar+L) dans 8 cas, l'amodiaquine (Am) dans 9 cas, un dérivé de l'artémisinine dans 4 cas, la C+P dans 5 cas, la Do dans 1 cas, la pyriméthamine dans 1 cas. Il n'est pas possible de déterminer les éventuels échecs thérapeutiques parmi ces cas.

Après un diagnostic hospitalier de *Plasmodium*, 1 791 prescriptions sont connues. Les traitements ont évolué après 2001 vers un remplacement de l'H et de la M par l'At-P qui est prescrite en 2005 dans plus de la moitié des cas. L'usage de la Q s'est stabilisé cependant que la prescription simultanée ou successive de plusieurs antipaludiques reste exceptionnelle. L'usage de l'H est désormais essentiellement pédiatrique (206 enfants et 16 adultes) mais diminue au bénéfice de l'At-P.

Il est observé 42 % de persistance de parasites asexués à J3-J4 après traitement par l'At-P (moyenne géométrique de la parasitémie = 0,009 %) sans signe clinique dans les 12h précédentes. Les échecs thérapeutiques sont dus dans 26/29 cas à des malabsorptions ou défaut d'observance entraînant un échec thérapeutique précoce (ETP) (At-P) ou un échec thérapeutique tardif (ETT) (H, Q) (tableau 3).

Tableau 3

Traitements	Réponse de <i>P. falciparum</i> aux monothérapies, France, 2005					
	Décès	ETP	ETT	abs ETP (dont RCPA)	Perdus	Total
Atovaquone-proguanil	-	8	4	456 (206)	231	699
Quinine	3	1	6	236 (66)	272	518
Halofantrine	-	1	14	115 (39)	98	228
Méfloquine	-	-	-	68 (19)	144	212
Autres et inconnus	2	3	-	73 (24)	277	355
Total	5	13	24	948 (368)	1 022	2 012

ETP, ETT = échec thérapeutique précoce et tardif ; abs ETP = disparition de la fièvre et des parasites avant J7 ; RCPA = réponse clinique et parasitologique adéquate (pas de parasites asexués à J28).

Pour les 141 cas avec une autre espèce que *Pf*, le traitement prescrit à l'hôpital est la C dans 51 cas, la Q dans 26 cas, l'At-P dans 20 cas, la M dans 11 cas, l'H dans 10 cas, non traité dans un cas et inconnu dans 19 cas.

Chimiosensibilité des isolats de *P. falciparum*

Chloroquine : 56 % de 441 isolats testés sont résistants in vitro et 73 % de 1 152 isolats présentent la mutation Pfcrt K76T causale de la résistance. Ces taux sont sans évolution au cours des 3 années.

Cycloguanil : la résistance au cycloguanil (Cy) a été observée in vitro (41/78 souches) ou par mise en évidence de la mutation Pfdhfr S108N (63 % de 1 251 isolats), taux sans évolution sur 3 années.

Chloroquine + Proguanil : la résistance simultanée à la C et au Cy concerne 40 % des isolats, avec une fréquence variable : 18 % au Mali, 72 % au Cameroun. Ces chimiorésistances sont moins fréquentes en zone 2 qu'en zone 3.

Atovaquone : la résistance à l'At est observée (1/236 isolats) lors de la rechute tardive d'un traitement par At-P (CI50 17 000 nM). En outre, 4 CI50 > 1 900 nM correspondent à des ETT extérieurs aux 11 hôpitaux de cette étude. Les 5 ETT présentent la mutation du gène Pfcytb Y268S ($n=3$) ou Y268C ($n=2$).

Quinine : une résistance à la Q est observée chez 6 des 127 isolats étudiés (4,7 %) dont 3 proviennent des Comores.

Méfloquine : une diminution modérée de sensibilité à la M est observée chez 17 des 103 isolats étudiés, sans regroupement géographique.

Halofantrine : une faible diminution de sensibilité à l'H est observée chez 5 des 100 isolats étudiés.

Doxycycline : les sensibilités de 111 isolats à la Do se situent entre 1,17 et 49 nM.

Autres : la mutation Pfdhfr I164L, associée à un haut niveau de résistance à la SP, n'est retrouvée dans aucun des 180 isolats testés (Comores n=122). Une résistance à l'Am est observée chez 17 des 340 isolats étudiés (5 %) dont 5 proviennent des Comores, 4 du Cameroun et 3 d'Inde. Une diminution modérée de sensibilité à la dihydro-artémisinine est observée pour 4 des 321 isolats étudiés, sans regroupement géographique. Aucune faible sensibilité à la L n'est observée chez 312 isolats étudiés.

DISCUSSION

Les 2012 isolats de *plasmodium* provenant des 11 hôpitaux inclus dans cette étude représentent 84 % des 2 330 échantillons reçus au CNRPC entre 2003 et 2005. L'essentiel du recrutement de ces hôpitaux sont des migrants africains. La couverture géographique devrait être améliorée à partir de 2006 avec la création du nouveau CNR du Paludisme, dont un des objectifs sera de mieux décrire le paludisme du touriste.

Il n'est plus mis en évidence de différence de fréquence de chloroquino-résistance selon les zones et les pays en Afrique. L'augmentation constatée depuis 2003 de la proportion de souches bi-résistantes à la chloroquine et au proguanil, essentiellement due à l'augmentation de la résistance aux antifoliques, a conduit au classement en zone 3 de sept pays côtiers d'Afrique de l'Ouest [2]. Cette augmentation inquiétante laisse supposer un abandon progressif de cette association au profit de la méfloquine, de l'atovaquone-proguanil ou de la doxycycline.

Des échecs prophylactiques à la méfloquine sont sporadiquement observés (6 vrais échecs en 3 ans) mais aucun échec thérapeutique n'est à mentionner. Une étude récente confirme un risque augmenté de troubles psychiatriques par l'usage de la méfloquine en prophylaxie [5]. Elle est désormais très peu prescrite en thérapeutique.

Un seul échec prophylactique à l'atovaquone-proguanil a été confirmé par le CNR, sans mise en évidence de résistance. L'analyse du phénotype et du génotype de 477 isolats africains de Pf avant traitement n'avait pas révélé de résistance *in vitro* ni de mutation sur le cytochrome b, la cible de l'atovaquone [6]. Dans cette série, l'analyse de 4 échecs thérapeutiques tardifs a permis de confirmer une résistance dans 2 cas (mutations du cytochrome b dans les 2 cas et résistance *in vitro* dans un cas) et une malabsorption sans résistance dans les 2 autres cas. Les 5 échecs thérapeutiques précoces sont tous dus à une malabsorption de l'atovaquone. Quatre autres cas de résistance ont été confirmés par le CNR sur des souches provenant d'autres hôpitaux. La clairance parasitaire avec ce médicament est lente et la persistance du parasite à J3 ou J4 en l'absence de symptômes n'implique pas un échec, elle doit être vérifiée à J7. Il est important d'effectuer un contrôle d'efficacité un mois après traitement pour documenter correctement les échecs (un des 2 cas de résistance a été dépisté à J28 avec une parasitémie de 1,5 % asymptomatique). Dans notre série, 66 % des traitements par atovaquone-proguanil ont été contrôlés à J3 ou J4 mais seulement 31 % à J28. L'augmentation régulière de la prescription en curatif et en préventif de l'atovaquone-proguanil nécessite une surveillance post thérapeutique pour détecter une évolution de la résistance. La recherche de résistance avant traitement est actuellement inutile car Pf ne subit aucune sélection par l'atovaquone-proguanil en zone d'endémie. L'impact de son usage sur l'incidence du paludisme d'importation est certainement limité du fait de son coût.

L'usage de la doxycycline, alternative chimioprophylactique économique pour la zone 3 devrait augmenter. Sa demi-vie brève

et l'absence de métabolite rendent sa surveillance très difficile. Dans 71 cas de paludisme sous prophylaxie (2/3 sont militaires), seuls 32 cas d'échecs possibles et 37 défauts d'observance ont pu être détectés. Toutefois, la régularité des prises conditionne son efficacité et la prescription de cette molécule devrait se limiter aux voyageurs supposés observants.

La quinine est le traitement de référence du paludisme grave et le seul traitement intraveineux disponible en France en cas de vomissements. Moins de 5 % des isolats de Pf de cette étude lui sont résistants *in vitro*. Son efficacité thérapeutique en monothérapie est complète, en l'absence de défaut d'observance. Son association à la clindamycine ou à une cycline est essentiellement un choix de complément thérapeutique face au risque de non observance ou en présence de souches multirésistantes d'Asie du Sud-Est ou d'Amazonie.

L'artésunate intraveineux qui pourrait devenir un des traitements de référence du paludisme grave chez l'adulte en zone d'endémie [7] n'est pas disponible en France. Aucune résistance de Pf n'est actuellement confirmée aux composants de l'association artémether-luméfanantrine, qui devrait être disponible en 2006 en France (Riamet®).

Si l'halofantrine est encore utilisée chez l'enfant, du fait de la disponibilité d'un sirop et de l'absence de description d'inconvénients cardiaques, la chloroquine ne devrait plus être prescrite dans le paludisme à Pf au retour de zone 2 ou 3 [2].

Enfin, l'amodiaquine, qui associée à l'artésunate est une des options thérapeutiques préconisée en Afrique, n'est pas recommandée en France. Dans cette étude, 11 % des isolats résistants à la chloroquine le sont également à l'amodiaquine. Cette résistance croisée empêche de reconsidérer son usage dans le paludisme d'importation.

Si le choix peut se faire à l'heure actuelle sans difficulté entre cinq médicaments pour le traitement du paludisme (At-P, Q, M, H, C), il n'en est pas de même pour la chimioprophylaxie. Le clinicien, lors du conseil aux voyageurs, doit prendre en compte l'âge du patient, le coût de la molécule, ses effets secondaires, sa demi-vie et la fréquence des résistances dans le pays visité. Il se retrouve parfois dans une impasse thérapeutique le conduisant à prescrire une prophylaxie inadaptée. Dans nombre de cas, sa prescription ne sera pas suivie, expliquant en partie le nombre élevé de cas de paludisme observés en France.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été soutenu par la Direction générale de la santé, l'AP-hôpitaux de Paris, le Service de santé des armées et un Programme hospitalier de recherche clinique régional de l'AP-hôpitaux de Marseille, appel d'offres 2003. Nous remercions les équipes médicales ayant assuré le recueil des informations et le suivi thérapeutique, en particulier les externes en pharmacie (5AHU) pour leur implication dans le suivi thérapeutique

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Danis M, Legros F, Thellier M, Caumes E. Données actuelles du paludisme en France métropolitaine. *Med Trop*, 2002; 62:214-8.
- [2] Institut de veille sanitaire. Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2005. *Bull Epidemiol Hebd* 2005; 24-25:117-128 (disponible sur http://www.invs.sante.fr/beh/2005/24_25/beh_24_25_2005.pdf).
- [3] D'Ortenzio E, Godineau N, Lusina D et al. Rapport du Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme 2005 (disponible sur http://www.imea.fr/imea-fichiersjoints/cnrcp_2005.pdf).
- [4] OMS. Assessment and Monitoring of Antimalarial Drug Efficacy for the Treatment of Uncomplicated Falciparum Malaria. WHO/HTM/RBM/2003.50 (disponible sur http://www.who.int/malaria/docs/Protocol_WHO.pdf).
- [5] Van Riemsdijk MM, Sturkenboom MC, Pepplinkhuizen L, Stricker BH. Mefloquine increases the risk of serious psychiatric events during travel abroad: a nationwide case-control study in the Netherlands. *J Clin Psychiatry*, 2005; 66(2):199-204.
- [6] Musset L, Pradines B, Parzy D, Durand R, Bigot P, Le Bras J. Apparent absence of atovaquone/proguanil resistance in 477 Plasmodium falciparum isolates from untreated French travellers. *J Antimicrob Chemother*, 2006; 57(1):110-5.
- [7] Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N; South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*, 2005; 366(9487):717-25.