

## Paludisme chez les migrants, expérience d'un hôpital parisien (2006–2010)

### Malaria among immigrants, experience of a Parisian hospital (2006–2010)

M. Develoux · G. Le Loup · S. Dautheville · G. Belkadi · D. Magne · L. Lassel · P. Bonnard · G. Pialoux

Reçu le 8 juillet 2011 ; accepté le 29 novembre 2011  
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2012

**Résumé** Les migrants représentent actuellement le principal groupe à risque vis-à-vis du paludisme d'importation dans les pays du Nord. La plupart sont des migrants retournant dans leur pays d'origine pour rendre visite à leur famille et amis (VFR, *visiting friends and relatives*). Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur les aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques des accès palustres chez les migrants à l'hôpital Tenon de 2006 à 2010. Durant cette période, 239 cas de paludisme importés ont été diagnostiqués, dont 199 concernaient des migrants, 186 étaient des VFR et 13 des migrants récemment arrivés. La plupart étaient originaires d'Afrique subsaharienne et des Comores. Une chimioprophylaxie n'avait pas été suivie dans 81,2 % des cas. Pour ceux qui en avaient pris, elle était inadaptée dans 43,7 % des cas et prise irrégulièrement dans 84,4 %. Vingt-cinq accès graves à *Plasmodium falciparum* (13,2 %) ont été observés, deux concernaient des primo-arrivants. Un patient africain VFR est décédé. Dans notre série, deux groupes à risque étaient représentés : les sujets infectés par le VIH et les femmes enceintes. Six des premiers avaient un accès sévère et toutes les dernières présentaient une anémie. Nos résultats sont similaires à ceux observés récemment dans d'autres pays européens. L'âge moyen des VFR est en progression et leur risque de faire un accès sévère est devenu identique à celui observé chez les non-immuns. Les mesures de protection prises par cette catégorie de voyageur restent très insuffisantes. **Pour citer cette revue : Bull. Soc. Pathol. Exot. 105 (2012).**

**Mots clés** Paludisme d'importation · Migrants · *Plasmodium falciparum* · Accès graves · Paris · France

M. Develoux (✉) · G. Belkadi · D. Magne  
Hôpital Saint-Antoine, 182, rue du Faubourg-Saint-Antoine,  
F-75571 Paris cedex 12, France  
e-mail : michel.develoux@sat.aphp.fr

G. Le Loup · S. Dautheville · L. Lassel · P. Bonnard · G. Pialoux  
Hôpital Tenon, Paris, 4, rue de la Chine, F-75020 Paris, France

**Abstract** In recent days immigrants represent the main risk group for imported malaria in northern countries. Most of them are migrants returning to their country of origin to visit friends and relatives (VFR). We retrospectively examined the main clinical, biological, and therapeutic data of all malaria cases in immigrants from 2006 to 2010 in Tenon hospital, Paris. The hospital is situated in a Paris district with an important African community. During the study period 239 imported malaria cases were observed in adults of which 199 were immigrants, 186 VFR, and 13 recently arrived. Most cases were from sub-Saharan Africa and Comoro islands. Chimioprophylaxis was not taken in 81.2% of VFR. It was inadequate in 43.7% and not taken correctly in 84.4%. *Plasmodium falciparum* was the most frequent species identified: 190/199 (95.5%). Severe *P. falciparum* malaria was observed in 25 cases (13.2%); two of them were recently arrived. One patient, African VFR, died. In this series two high-risk groups were represented: HIV-infected patients and pregnant women. Six of the HIV patients had severe malaria and all pregnant women had anemia. Our results are similar to those observed recently in other European countries. Mean age of VFR is increasing and the risk for severe *P. falciparum* malaria became identical to the one observed in non-immune travelers. Protection measures remain still insufficient in this population of travelers. **To cite this journal: Bull. Soc. Pathol. Exot. 105 (2012).**

**Keywords** Imported malaria · Immigrants · *P. falciparum* · Severe malaria · Paris · France

### Introduction

Depuis le début du  $\text{xxi}^{\text{e}}$  siècle, les migrants originaires de zones endémiques constituent le principal groupe concerné par le paludisme d'importation en Europe [1,2,13,24]. Il peut s'agir de primo-arrivants, mais surtout de sujets résidant depuis plusieurs années retournant dans leur pays d'origine

pour visiter leur famille (VFR, *visiting friends and relatives* des Anglo-saxons). Cette population à risque présente de nombreux problèmes : méconnaissance du risque de contracter l'infection ainsi que des mesures prophylactiques nécessaires, problèmes financiers pour l'achat d'une chimio-prophylaxie antipaludique, terrains à risque (femmes enceintes, sujets infectés par le VIH). Certains auteurs ont noté une modification récente de l'épidémiologie et des formes cliniques du paludisme importé chez les migrants en Europe [11,12]. Nous présentons l'expérience de l'hôpital Tenon, hôpital parisien situé dans un quartier où vit une importante communauté africaine. Elle se base sur les cas de paludisme diagnostiqués sur une période de cinq ans.

## Malades et méthodes

Tous les migrants consultant ou déjà hospitalisés à l'hôpital Tenon, ayant des formes asexuées de *Plasmodium* au frottis et/ou à la goutte épaisse, ont été retenus. La période de l'étude allait du 1<sup>er</sup> janvier 2006 au 31 décembre 2010. Tous ont été déclarés au Centre national de référence du paludisme (CNRPalu). Les renseignements de la fiche de déclaration ont été réunis dans la mesure du possible, les observations n'étant pas toujours complètes.

Les recherches de *Plasmodium* étaient réalisées par le laboratoire de parasitologie de l'hôpital Tenon, puis celui de l'hôpital Saint-Antoine à la fermeture de ce dernier en juillet 2007. En dehors des heures d'ouverture du laboratoire, ces recherches étaient faites au laboratoire d'hématologie de l'hôpital Tenon, puis au laboratoire biologique d'urgence (LBU) de l'hôpital Saint-Antoine à compter de novembre 2009. À partir de 2008, une immunochromatographie (BinaxNOW<sup>®</sup> Malaria) a été pratiquée de manière systématique chez tous les patients ayant une demande de recherche de *Plasmodium* dans le sang. Tous les examens vus en dehors des heures d'ouverture du laboratoire de parasitologie étaient revus dès que possible par celui-ci avec pratique d'une goutte épaisse.

## Résultats

### Aspects épidémiologiques

De 2006 à 2010, 239 patients avaient des formes asexuées de *Plasmodium* à un premier examen sanguin. Quarante d'entre eux n'étaient pas des migrants. Il s'agissait de sujets résidant en France, ayant fait un voyage en Afrique subsaharienne dans 32 cas. Treize étaient de jeunes français d'origine africaine, nés dans l'hexagone, s'étant rendus dans le pays d'origine de leurs parents pour visiter leur famille. Parmi les autres, cinq étaient des travailleurs humanitaires, trois

patients s'étaient rendus en zone endémique pour d'autres motifs professionnels, quatre avaient été en Afrique pour raisons familiales. Sept fois seulement, le voyage était un voyage d'agrément. Cinq patients étaient des visiteurs originaires de pays endémiques, trois des Français expatriés vivant en Afrique subsaharienne.

Les migrants étaient au nombre de 199 (83,2 %), 122 hommes et 77 femmes, âgés de 17 à 68 ans avec un âge moyen de 39. Si l'on ne considère que les 186 migrants résidant déjà en France, l'âge moyen était de 41,4 ans. La durée de leur séjour en France n'était précisée que pour 98 d'entre eux. Elle était d'un à cinq ans pour huit, de cinq à dix ans pour 24 et supérieure à dix ans pour 66. La durée du séjour en zone endémique a pu être connue pour 157 des 186 voyageurs VFR. Elle variait de 7 à 365 jours (moyenne : 47).

Treize des infectés (5,5 %) étaient des primo-arrivants résidant en France depuis moins d'un an, leur âge moyen était de 22,5 ans.

Le pays de provenance des patients est donné par le Tableau 1. Les pays de contamination correspondaient au pays d'origine à l'exception des trois migrants asiatiques contaminés en Afrique subsaharienne.

La répartition des 199 cas selon les années a été la suivante, 2006 : 53, 2007 : 27, 2008 : 46, 2009 : 28, 2010 : 45.

**Tableau 1** Pays d'origine des 199 patients / *Countries of origin of patients (199)*.

Afrique de l'Ouest	144 (72,4 %)
Côte d'Ivoire	59
Mali	34
Sénégal	21
Guinée	8
Burkina-Faso	6
Benin	4
Togo	4
Nigeria	4
Mauritanie	3
Guinée-Bissau	1
Afrique centrale	40 (20,1 %)
Cameroun	34
République centrafricaine	4
Gabon	1
Tchad	1
Océan Indien	11 (5,5 %)
Comores	11
Autres continents	4 (2 %)
Chine	2
Sri-Lanka	1
Haïti	1

## Mesures prophylactiques

Sur les 186 voyageurs en zone endémique, la notion de prise ou non de chimioprophylaxie était connue pour 183 d'entre eux. Il n'y avait eu aucune chimioprophylaxie dans 151 cas (81,2 %).

Lorsqu'il y a eu une prophylaxie, les produits utilisés ont été par ordre de fréquence : chloroquine + proguanil [13], doxycycline [7], chloroquine [5], méfloquine [5], pyriméthamine [1], proguanil [1]. La chimioprophylaxie était inadaptée au pays visité dans 14 cas. Elle était prise irrégulièrement ou arrêtée trop tôt dans 27 cas ; trois fois l'arrêt avait été motivé par une réaction indésirable. Seuls huit voyageurs avaient eu recours à une consultation spécialisée avant leur départ. Dans les autres cas, la consultation se passait chez un généraliste ou il y avait eu automédication. Deux voyageurs ont eu une consultation spécialisée, mais ont rapporté ne pas avoir acheté l'antipaludéen prescrit pour raisons financières. Cent soixante-neuf sujets ont pu être interrogés sur l'éventuelle utilisation d'une protection antimoustique régulière ou épisodique. Seuls sept (4,1 %) l'ont signalée.

## Survenue des signes cliniques et recours à la consultation

Concernant les 187 patients ayant présenté un accès symptomatique à *Plasmodium falciparum*, la période de survenue des signes cliniques par rapport au jour de retour en France était connue dans 156 cas. Dans 16 cas, les signes cliniques avaient débuté en zone endémique avant le retour, dans 17 cas pendant le voyage ou le jour du retour, dans 123 cas après le retour (moins de cinq jours : 49 ; de 5 à 15 jours : 68 ; plus de 15 jours : six).

L'intervalle entre le début des signes cliniques et le diagnostic biologique était de 4,9 jours dans le cas des accès symptomatiques à *P. falciparum*. Il était en moyenne de 5,5 jours dans celui des cas graves dus à cette espèce et de 6,2 dans le cas des accès dus aux autres espèces.

Le caractère saisonnier de survenue des accès était net, 60,8 % étaient diagnostiqués entre les mois d'août et novembre, 24,1 % pour le seul mois de septembre.

Cinquante et un migrants sur 197 ont eu une consultation préalable avant de se présenter aux urgences de l'hôpital Tenon. Quarante-cinq ont été vus en médecine libérale ; une recherche de *Plasmodium* avait été demandée par le praticien dans un laboratoire privé 13 fois, elle était positive huit fois.

## Résultats parasitologiques et hématologiques

Des formes asexuées de *P. falciparum* ont été retrouvées chez 190 patients. Dans neuf cas, il s'agissait d'une autre espèce : *Plasmodium ovale* : six, *Plasmodium malariae* :

**Tableau 2** Résultats parasitologiques :  $n = 199$  / *Parasitological results (N = 199)*.

<i>Plasmodium falciparum</i>	190
Parasitémie	
>5 %	19
1 à 5 %	55
<1 %	116
<i>Plasmodium ovale</i>	6
<i>Plasmodium vivax</i>	1
<i>Plasmodium malariae</i>	2

**Tableau 3** Modifications hématologiques observées dans les accès à *P. falciparum* / *Hematological changes observed in P. falciparum malaria cases*.

Anémie = 51	
12–10 g/dl	45
10–5 g/dl	5
< 5 g/dl	1
Thrombopénie = 152	
150–100 × 10 <sup>9</sup> /l	52
100–50 × 10 <sup>9</sup> /l	78
< 50 × 10 <sup>9</sup> /l	22

deux, *Plasmodium vivax* : un. Les parasitémies et modifications hématologiques des paludismes à *P. falciparum* sont présentées dans les Tableaux 2 et 3.

## Aspects cliniques

Sur les 190 infections à *P. falciparum*, 119 étaient des accès simples et 43 des accès simples avec vomissements. Vingt-cinq (13,2 %) correspondaient à des accès graves selon les critères de l'OMS révisés en 2000 [27]. Parmi ces derniers, le seul critère de gravité était une parasitémie supérieure à 5 % dans neuf cas. La fréquence des différents critères de gravité identifiés pour les 25 patients est donnée par le Tableau 4. Leur âge variait de 18 à 61 ans, avec un âge moyen de 37,8. Deux des sujets présentant une forme grave étaient des Asiatiques ayant contracté l'infection en Afrique subsaharienne. Il faut noter, parmi les pathologies sous-jacentes, un diabète chez deux patients et une obésité chez deux, dont un des précédents. Un patient était un transplanté rénal chez qui l'on a observé une dégradation aiguë de la fonction rénale dans un contexte septique et hypovolémique. Un décès a été déploré par œdème cérébral chez une femme de 33 ans originaire de Côte d'Ivoire après une prise en charge de trois jours en réanimation médicale.

À trois reprises, l'infection a été découverte fortuitement par un examen sanguin chez des sujets asymptomatiques.

**Tableau 4** Critères de gravité chez les 25 patients présentant un accès grave à *Plasmodium falciparum* / *Severity criteria in 25 patients presenting severe P. falciparum malaria.*

Parasitémie > 5 %	19
Bilirubine > 50 µmol/l	11
Prostration	7
Syndrome hémorragique	2
Convulsions > 2/24 heures	1
Créatinine > 265 µmol/l	1
Hémoglobine < 5 g/dl	1
Hyperlactatémie	2

Il s'agissait de primo-arrivants en France depuis quatre à six mois. Deux étaient des femmes enceintes primipares, dont une infectée par le VIH, le dernier un homme également infecté par le VIH.

Les neuf patients infectés par d'autres espèces que *P. falciparum* ont tous présenté un accès simple, aucun n'a été revu pour rechute.

#### Terrains de survenue

Vingt et un patients, ayant tous un paludisme à *P. falciparum*, étaient infectés par le VIH. Onze étaient suivis régulièrement par le service des maladies infectieuses de l'hôpital Tenon pour leur infection rétrovirale. Seul l'un d'entre eux avait signalé un voyage en zone endémique à son médecin référent et avait consulté à la clinique des voyages. L'infection à VIH a été découverte chez deux sujets à l'occasion de leur hospitalisation pour l'accès palustre. Un homme, hospitalisé pour accès grave, se savait infecté depuis des années, mais ne l'avait pas signalé. Il avait arrêté de lui-même le traitement antiviral prescrit dans une autre structure et avait refusé de faire la sérologie VIH proposée pendant son hospitalisation. Il a été revu trois ans après l'hôpital Tenon pour infection VIH au stade sida. Une primo-arrivante était envoyée au service des maladies infectieuses pour une séropositivité découverte lors du bilan de sa première grossesse. Six sujets enfin étaient suivis dans d'autres structures pour leur infection rétrovirale. Quatorze suivaient une trithérapie, deux sur 20 avaient un chiffre de CD4 inférieur à 350/mm<sup>3</sup>. Au total, six ont présenté un accès grave, dont un seul défini uniquement par une parasitémie supérieure à 5 %.

Huit patientes étaient enceintes. Six d'entre elles étaient suivies par la maternité de l'hôpital Tenon. Leur âge variait de 19 à 43 ans, quatre avaient plus de 40 ans. On ne possédait pas de détails sur les antécédents obstétricaux de l'une d'entre elles. Cinq étaient des multipares ayant eu au moins quatre grossesses, vivant en France depuis plus de dix ans. Deux d'entre elles avaient une obésité, dont une avec diabète insulino-dépendant. Deux étaient des primo-arrivantes primi-

pares dont une ayant une infection VIH. Toutes deux étaient asymptomatiques. Toutes avaient une infection à *P. falciparum* et cinq d'entre elles une anémie avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl. Seules les deux primipares ont donné naissance à des enfants de poids inférieur à la normale.

Exception faite des deux catégories précédentes, on notait parmi les sujets présentant des accès simples avec ou sans vomissements : quatre obésités, deux cardiopathies, un diabète insulino-dépendant, un diabète type 2, une insuffisance rénale chronique dialysée, une dermatomyosite paranéoplasique traitée par immunosuppresseurs. Cinq fois, une pathologie aiguë était associée au paludisme : pneumopathie deux fois, infection urinaire, salmonellose non typhoïdique, dermatose.

#### Traitement et prise en charge

Les traitements de première intention ont été les suivants : atovaquone-proguanil : 69, méfloquine : 60, quinine parentérale : 35, artéméter-luméfántrine : 14, quinine per os : 12, chloroquine : trois, halofantrine : un. Cinq patients n'ont pas été traités, trois parce que le diagnostic biologique n'avait pas été fait par les examens initiaux. Deux fois, il s'agissait d'accès à *P. ovale* avec examen immunochromatographique négatif. Une fois, il s'agissait d'un patient apyrétique ayant uniquement des gamétocytes de *P. falciparum* au frottis, mais dont l'examen repris par le laboratoire de parasitologie montrait de rares trophozoïtes à la goutte épaisse. Un patient ayant une parasitémie faible n'a pas été traité aux urgences sans que l'on puisse en connaître le motif. Enfin, un autre est parti avant que l'on puisse lui communiquer le résultat et prescrire un traitement. Deux ont pu être retrouvés et traités.

Cent neuf sujets (54,8 %) ont été traités en externe. Deux, déjà cités, étaient hospitalisés lorsqu'ils ont présenté leur accès, simple dans les deux cas. Leur longue hospitalisation totale (15 et 22 jours) était motivée par l'exploration d'une cardiopathie. Les 88 autres ont eu une hospitalisation dont la durée variait de 1 à 21 jours, avec une moyenne de 4,4. Neuf d'entre eux ont nécessité un séjour initial dans une unité de soins intensifs. Le principal motif d'hospitalisation en dehors des formes réclamant une prise en charge en soins intensifs a été l'existence de vomissements.

Les contrôles après traitement n'ont été faits que chez 117 (62,5 %) des 187 ayant un accès symptomatique à *P. falciparum*, et ce, malgré les rendez-vous programmés. Seuls trois d'entre eux ont eu les trois contrôles requis à j3, j7, j28 et cinq le contrôle tardif à j28. Cet examen tardif a permis de mettre en évidence un échec thérapeutique tardif chez un patient ayant reçu l'association atovaquone-proguanil. La souche a été envoyée au CNRPalu qui a conclu à un échec thérapeutique tardif d'un traitement non supervisé lié



possiblement à une malabsorption de l'atovaquone avec une souche résistante à l'atovaquone.

## Discussion

Les migrants résidents se rendant dans leur pays d'origine (VRF) constituent depuis près de deux décennies le principal groupe à risque concernant le paludisme d'importation en Europe. Schlagenhauf et al., dans une revue de séries européennes comportant plus de 250 cas de paludisme d'importation observés de janvier 1991 à septembre 2001, relevaient des pourcentages de non-nationaux variant de 33 à 88 % [21]. Le chiffre le plus élevé concernait la France, qui est le pays du monde le plus concerné par le paludisme d'importation. Des séries en provenance de différents pays européens confirment la prédominance de ce groupe à risque avec des chiffres variables (Tableau 5) toujours inférieurs à ceux que l'on observe en France.

Le rapport le plus récent du CNRPalu, de 2009, révèle que sur 2 065 cas de paludisme importés notifiés, 1 276 (60,8 %) étaient des résidents, originaires de zones d'endémie [7]. Notre chiffre un peu plus élevé, 77,8 %, témoigne du recrutement de notre hôpital situé dans l'est parisien où vit une importante population immigrée. Il existe des disparités selon les régions de France. Ainsi, à Bordeaux, les voyageurs VFR ne représentaient que 22,4 % des cas des patients diagnostiqués de 2000 à 2007 [19], à l'inverse, à l'hôpital nord de Marseille, plus de 70 % des patients étaient des voyageurs VFR originaires de zones endémiques [16].

L'âge médian de nos patients, 39 ans, est un peu plus élevé que celui retrouvé par la statistique nationale : 36,6 ans. Des auteurs italiens ont comparé les données des populations infectées de VFR et de primo-arrivants à deux périodes séparées de dix ans [12]. En ce qui concerne l'âge moyen des VFR, il passait de 32,4 (1990–1994) à 36,3 ans (2000–2004). Nous avons fait la même constatation : l'âge moyen des VFR infectés passant de 34,5 en 2000 à 41,4 ans sur la période 2005–2010. Le vieillissement est l'un

des facteurs expliquant les modifications de présentation clinique de l'infection dans cette population. Les VFR résidant en France depuis plus longtemps, ce qui a pour conséquence une disparition de l'immunité de prémunition et l'avancée en âge augmente la fréquence de pathologies sous-jacentes.

En Europe, quels que soient les pays envisagés et les types de populations intéressées, la contamination a eu lieu de façon prédominante sur le continent africain : 82,1 % en Espagne [13], 71,6 % au Royaume-Uni [23] et 90,6 % en France [7]. La quasi-totalité des migrants ou primo-arrivants présentant un paludisme sont originaires d'Afrique : 85,8 et 92,4 % respectivement dans la série catalane [13]. Seuls changent les pays de provenance qui témoignent de l'histoire passée et récente des pays d'immigration ainsi que leur situation géographique. En France, on retrouve également des différences selon les grandes métropoles ; à Marseille, la grande majorité est constituée de migrants originaires des Comores, alors que dans notre série parisienne, ils proviennent d'Afrique de l'Ouest, et dans une moindre mesure d'Afrique centrale, ce qui rejoint les statistiques nationales. Quatre des migrants de notre série n'étaient pas d'origine africaine. Trois étaient des Asiatiques ayant suivi des filières de migration passant par l'Afrique subsaharienne où ils ont été contaminés. L'attention a déjà été attirée sur ces migrants généralement non immuns qui contractent des formes parfois graves à *P. falciparum* et consultent tardivement en raison de leur statut de clandestin [4]. Le dernier était Haïtien, le seul migrant ayant été contaminé en dehors du continent africain pendant la période de l'étude.

Toutes les publications européennes relèvent le faible pourcentage de voyageurs VFR ayant eu recours à une chimioprophylaxie pour leur voyage en zone endémique. Il était de 11,7 % en Italie pour la période 2000–2004 [12], de 7 % au Royaume-Uni [23], significativement inférieur à celui observé dans les autres populations de voyageurs. Globalement, en France, en 2009, 60,5 % des voyageurs ayant un paludisme déclaraient ne pas avoir suivi de prophylaxie [7]. Le pourcentage que nous avons observé chez les voyageurs VFR (81,2 %) était nettement supérieur. De plus, cette prophylaxie était inadaptée au pays visité dans près de 50 % des cas. La majorité des prophylaxies avaient été prescrites en dehors d'une consultation spécialisée et durant la période de l'étude. Les recommandations du Haut Conseil de la santé publique concernant la chimioprophylaxie en Afrique de l'Ouest ont été modifiées à deux reprises. En mai 2005, les pays côtiers d'Afrique de l'Ouest ont été déclarés en zone III de résistance, puis, en juin 2008, cela a été le tour des pays enclavés de cette même région. Il existe forcément en dehors des services spécialisés, peu consultés par nos patients, un temps de latence avant que l'information passe et soit appliquée, ce qui explique à notre avis l'importance des chimioprophylaxies inadaptées en particulier pour la Côte d'Ivoire.

**Tableau 5** Part des migrants dans les cas de paludisme d'importation dans divers pays d'Europe / *Part of immigrants in imported malaria cases in some European countries.*

Pays	Nombre total de cas	Migrants résidents	Primo-arrivants
Pays-Bas [1]	302	171 (56,6 %)	
Royaume-Uni [23]	39 300	13 215 (33,6 %)	2 602 (6,6 %)
Espagne [13]	1 579	317 (20,1 %)	106 (6,7 %)
Italie [12]	292	128 (43,8 %)	27 (9,2 %)
Suisse [24]	109	36 (33 %)	17 (15 %)

Le faible recours de voyageurs VFR aux différentes mesures prophylactiques contre le paludisme est une des principales caractéristiques de cette population. Il y a eu peu d'enquêtes en Europe portant sur les connaissances, attitudes et comportement de la communauté africaine vis-à-vis du paludisme [15,17]. Dans celle menée à Paris, on notait l'opposition entre la relative bonne connaissance concernant la transmission du paludisme et les mesures prophylactiques et le faible pourcentage de leur utilisation par cette population. La connaissance du mode de transmission de l'infection et de sa présence dans le pays visité n'apparaissait pas corrélée à la prise de chimioprophylaxie. Une fréquente confusion entre vaccination contre la fièvre jaune et protection antipalustre intervenait également. Par ailleurs, le paludisme n'était pas perçu comme un risque majeur par la majorité de ces voyageurs interrogés. L'aspect économique est au premier plan, le prix élevé des antipaludéens utilisés en zone III de résistance, leur non-remboursement, les séjours longs de ce type de voyageur expliquent le faible pourcentage d'utilisateurs de chimioprophylaxie. Il est à noter que, parmi nos patients, aucun ne s'était vu prescrire d'atovaquone-proguanil qui est le plus onéreux des produits recommandés en prophylaxie pour les pays de la zone III. Le remboursement des antipaludéens aux sujets les plus vulnérables a été suggéré par plusieurs auteurs [18,26]. Cette mesure serait économiquement bénéfique dans certains scénarios, comme un remboursement portant sur la chimioprophylaxie la moins coûteuse. La compliance des antipaludéens est médiocre, trop souvent, la chimioprophylaxie n'est pas poursuivie après le retour en France. Trois facteurs ont été identifiés pour l'expliquer : insuffisance de la perception du risque de contracter l'infection, négligence et enfin distribution des antipaludéens aux proches pendant le séjour [17]. L'enquête parisienne révélait enfin la faible utilisation des mesures de protection antivecteurs.

Pour les auteurs britanniques, les données concernant le paludisme d'importation dans leur pays constituent un échec de santé publique. Ils constatent que les messages de prévention destinés aux voyageurs VFR, en particulier à destination de l'Afrique de l'Ouest, passent peu ou mal [22]. Nous ne pouvons que faire les mêmes constats d'échec.

Malgré le faible pourcentage de VFR prenant une chimioprophylaxie et utilisant des mesures antimoustiques, on constate en Europe une baisse de l'incidence du paludisme d'importation depuis le début du siècle. Behrens et al., au Royaume-Uni, relèvent que l'incidence du paludisme d'importation chez les VFR vers l'Afrique de l'Ouest est passée de 196 cas/1 000 personne-années en 1996 à 52 cas/1 000 personne-années en 2006 [2]. Aux Pays-Bas, les constatations, basées sur les données nationales, sont identiques. De 2000 à 2007, la baisse de l'incidence des infections importées à *P. falciparum* était plus importante chez les voyageurs revenant d'Afrique de l'Ouest ou

centrale, alors que le nombre de voyages vers ces régions avait doublé [25]. Chez les migrants VFR originaires de ces pays, le Ghana et le Nigeria principalement, le nombre de cas passait de 138 à 60. En France, cette baisse a été également constatée : le nombre de cas notifiés au centre national de référence passant de 4 489 en 2000 à 2 200 en 2009, avec une écrasante majorité contractée en Afrique de l'Ouest et centrale, principalement des VFR. La baisse de l'incidence qui concerne avant tout les VFR peut être expliquée par une modification des produits utilisés en prophylaxie, une augmentation des séjours en milieu urbain et une baisse de l'incidence dans les régions endémiques.

Le deuxième aspect qui ressort de nos résultats dans la population étudiée est la modification de la répartition des différentes formes cliniques chez les VFR. Nous avons choisi de nous référer aux critères OMS révisés en 2000 pour définir les accès graves, car ce sont les plus utilisés dans la littérature concernant le paludisme d'importation. Le pourcentage de formes graves à *P. falciparum* que nous avons eu à observer est non négligeable (13,2 %), alors qu'on admettait classiquement qu'elles étaient exceptionnelles chez ces sujets considérés semi-immuns. Là encore, ce changement a été retrouvé dans d'autres pays européens. Au Royaume-Uni, les accès graves diagnostiqués de 2000 à 2002 étaient aussi bien observés chez les sujets ayant vécu en zone endémique, que chez ceux naïfs vis-à-vis de l'infection à *P. falciparum* [11]. Pour ces auteurs, le dogme voulant que les sujets ayant vécu en zone d'endémie présentent moins volontiers des formes sévères n'est pas vérifié. En comparant les patients VFR de la période 1990–1994 à ceux de la période 2000–2004, des auteurs du nord de l'Italie retrouvent chez ces derniers une augmentation de la parasitémie, une baisse du nombre de plaquettes et du taux d'hémoglobine de façon significative [11]. Cette différence ne concernait que les VFR et n'était pas observée chez les primo-arrivants. Ce n'est que pendant la seconde période de l'étude qu'ont été observés des accès graves chez les VFR, leur durée de séjour en Italie était en moyenne de 8,3 contre 5,7 ans pour ceux de la période 1990–1994. En France, depuis 2000 le nombre de cas graves a une évolution inverse à celui du total des cas importés d'infection à *P. falciparum* [22].

Deux populations posant des problèmes particuliers sont représentées parmi nos patients : les séropositifs pour le VIH et les femmes enceintes. Elles témoignent du recrutement de l'hôpital Tenon et de la présence d'une maternité recevant une forte proportion de migrantes. L'infection par le VIH a un impact sur la présentation clinique et la sévérité des accès [10]. Une étude française a montré que l'association entre infection VIH et gravité des cas importés de paludisme à *P. falciparum* ne s'observait que dans le cas des infections sévères avec CD4 inférieurs à 350/μl [14]. L'infection VIH a joué certainement un rôle dans l'importance des accès graves

de notre série. Six de ces 30 accès étaient des sujets infectés par le VIH, mais un seul avait des CD4 inférieurs à 350 sur les cinq dont le statut était connu. Ces résultats nous incitent à insister sur l'information à donner à ce type de patient concernant l'importance de la prophylaxie en cas de voyage en zone endémique et le risque qu'ils ont de faire un accès grave. On possède peu de données sur le paludisme d'importation chez la femme enceinte [6,20]. Une série marseillaise de 18 cas retrouvait une anémie chez toutes les mères et, parmi les conséquences sur la grossesse, trois avortements et une naissance prématurée avec petit poids de naissance [6]. L'importance des pathologies associées chez nos patients (obésité, diabète, insuffisance rénale, cardiopathie) a été probablement sous-estimée, car non informée pour la plupart de ceux vus en urgence et non hospitalisés. Leur relative fréquence chez les VFR témoigne en partie du vieillissement de cette population.

Les primo-arrivants constituent une population à part parmi les migrants présentant un paludisme. Ils ont une moyenne d'âge nettement moins élevée, ils ne présentent pas d'accès graves, on peut observer chez eux des infections à *P. falciparum* plus de deux mois après qu'ils aient quitté la zone endémique. D'Ortenzio et al. ont identifié trois facteurs indépendants dans les infections prolongées à *P. falciparum* : être un primo-arrivant, une femme enceinte ou avoir pris une chimioprophylaxie par méfloquine [9]. Cela apparaît dans nos résultats, puisque deux infections prolongées à *P. falciparum* sont des femmes enceintes primo-arrivantes.

Concernant les traitements des accès non sévères de cette série, la méfloquine et l'atovaquone-proguanil ont été les deux principaux antipaludiques utilisés per os, à peu près dans les mêmes proportions. Mais il y a eu des modifications dans le temps, la méfloquine représentait, en 2005, 80 % des traitements per os, l'atovaquone-proguanil 72,3 % en 2010. Le recours à l'atovaquone-proguanil en remplacement de la méfloquine a été tardif par rapport à d'autres centres hospitaliers. À l'hôpital Tenon, un dispositif (prise en charge ambulatoire, délivrance gratuite du traitement) utilisant la méfloquine avait été mis en œuvre en 2003 permettant d'améliorer la prise en charge des accès palustres, en particulier ceux des personnes se trouvant en situation de précarité [5]. Le remplacement d'un produit pour un autre a donc été plus lent.

La revue de nos observations sur la période 2006–2010 nous a permis de mieux identifier les améliorations à apporter dans la prise en charge des paludismes. La mise en œuvre systématique de l'immunochromatographie venant renforcer le diagnostic biologique classique a été un progrès indéniable, mais les faux-négatifs sont possibles et les résultats peuvent dans certains cas influencer un microscopiste peu expérimenté. C'est ce que nous avons observé dans deux accès à *P. ovale* où le BinaxNOW<sup>®</sup> Malaria test était négatif : son inefficacité lorsque cette espèce est en cause a été déjà

signalée [3]. Les recommandations concernant les critères autorisant un traitement ambulatoire [8] n'ont pas toujours été suivies. Enfin, si pendant les cinq ans de l'étude il y a eu une amélioration indéniable quant au suivi post-thérapeutique, il reste difficile de revoir les patients au contrôle tardif du 28<sup>e</sup> jour.

## Conclusion

Cette revue des cas de paludisme d'importation dans un hôpital parisien de 2006 à 2010 confirme la place prépondérante des migrants dans cette pathologie. Il s'agit principalement de sujets résidant en France depuis plusieurs années, allant rendre visite à leur famille et amis dans leur pays d'origine. Comme dans d'autres pays européens, nous avons noté l'augmentation de leur âge moyen et celle de la durée de séjour en dehors de la zone d'endémie palustre. Cela explique que leur risque de présenter des formes sévères à *P. falciparum* est devenu similaire à celui des voyageurs non immuns. Devant le peu de recours des VFR aux différentes mesures prophylactiques, il faut continuer à essayer de faire passer le message sur son importance, en insistant sur les plus fragilisés d'entre eux : séropositifs, femmes enceintes.

**Conflit d'intérêt** : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt

## Références

1. Baas MC, Wetsteyn JC, van Gool T (2006) Patterns of imported malaria at the academic medical center, Amsterdam, the Netherlands. *J Travel Med* 13(1):2–7
2. Behrens RH, Carroll B, Smith V, Alexander N (2008) Declining incidence of malaria imported into the UK from West Africa. *Malaria J* 7:235
3. Bigaillon C, Fontan E, Cavallo JD, et al (2005) Ineffectiveness of the BinaxNOW malaria test for diagnosis of *Plasmodium ovale* malaria. *J Clin Microbiol* 43(2):1011
4. Bisoffi Z, Matteelli A, Aquilini D, et al (2003) Malaria clusters among illegal Chinese immigrants to Europe through Africa. *Emerg Infect Dis* 9(9):1177–8
5. Bonnard P, Tempelhof M, Develoux M, et al (2004) Prise en charge ambulatoire du paludisme à l'hôpital Tenon en 2003. *Med Mal Infect* 34(S1):S78
6. Bothelo-Nevers E, Laurencin S, Delmont J, Parola P (2005) Imported malaria in pregnancy: a retrospective study of 18 cases in Marseille, France. *Ann Trop Med Parasitol* 99(7):715–8
7. Centre national de référence du paludisme (2009) Rapport d'activité 2009, <http://www.imea-fichiers/joints/cnrpalu-2009.pdf>
8. Collectif (2008) Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* : recommandations pour la pratique clinique 2007 (révision de la Conférence de consensus 1999). Texte long. *Med Mal Infect* 38:68–117
9. D'Ortenzio E, Godineau N, Fontanet A, et al (2008) Prolonged *Plasmodium falciparum* infection in immigrants, Paris. *Emerg Infect Dis* 14(2):323–6

10. Flateau C, Le Loup G, Pialoux G (2011) Conséquences of HIV infection on malaria and therapeutic implications: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 11(7):541–56
11. Jennings RM, De Souza JB, Todd JE (2006) Imported *Plasmodium falciparum* malaria: are patients originating from disease-endemic areas less likely to develop severe disease? A prospective, observational study. *Am J Trop Med Hyg* 75(6):1195–9
12. Mascarello M, Gobbi F, Angheben A, et al (2009) Imported malaria in immigrants to Italy: a changing pattern observed in north eastern Italy. *J Travel Med* 16(5):317–21
13. Millet JP, Garcia de Olalla P, Carillo-Santistevé P, et al (2008) Imported malaria in a cosmopolitan European city: a mirror image of the world epidemiological situation. *Malaria J* 7:56
14. Mouala C, Guiguet M, Houzé S, et al (2009) Impact of HIV infection on severity of imported malaria is restricted to patients with CD4 cell counts < 350 cells/microl. *AIDS* 23(15):1997–2004
15. Neave PE, Joens CO, Berhens RH (2010) A review of risk factors for imported malaria in the European African Diaspora. *J Travel Med* 17(5):346–50
16. Parola P, Minodier P, Soula G, et al (2005) Le paludisme d'importation à l'hôpital nord de Marseille en 2001–2003 : étude prospective de 352 cas. *Med Mal Infect* 35:482–88
17. Pistone T, Guibert P, Gay F, et al (2007) Malaria risk perception, knowledge and prophylaxis practices among travellers of African ethnicity living in Paris and visiting their country of origin in sub-Saharan Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 101(10):990–5. Epub 2007 Jul 23
18. Pistone T, Schwarzinger M, Chauvin P, et al (2008) Reimbursement of malaria chemoprophylaxis for travellers from Europe to Sub-Saharan Africa: Cost-effectiveness analysis from the perspective of the French national health insurance system. *Health Policy* 88(2–3):186–99. Epub 2008 Apr 28
19. Pistone T, Diallo A, Receveur MC, et al (2010) Le paludisme d'importation au CHU de Bordeaux de 2000 à 2007 : épidémiologie, prise en charge et comparaison avec les données nationales. *Bull Soc Pathol Exot* 103(2):104–10
20. Poilane I, Jeantils V, Carbillon L (2009) Découverte fortuite de paludisme à *Plasmodium falciparum* au cours de la grossesse à propos de deux cas. *Gyn Obst Fertil* 37:824–6
21. Schlagenhauf P, Steffen R, Loutan L (2003) Migrants as a major risk group for imported malaria in European countries. *J Travel Med* 10(2):106–7
22. Seringe M, Thellier M, Fontanet A, et al (2011) Severe imported *Plasmodium falciparum* malaria, France, 1996–2003. *Emerg Infect Dis* 17(5):807–13
23. Smith AD, Bradley DJ, Smith V, et al (2008) Imported malaria and high risk groups: observational study using UK surveillance data 1987–2006. *BMJ* 337:a120
24. Thierfelder C, Schill C, Hatz C, Nüesch R (2008) Trends in imported malaria to Basel, Switzerland. *J Travel Med* 15(6):432–6
25. van Rijckevorsel GG, Sonder GJ, Geskus RB (2010) Declining incidence of imported malaria in the Netherlands, 2000–2007. *Malaria J* 9:300
26. Widmer LL, Blank PR, Van Herck K, et al (2010) Cost-effectiveness analysis of malaria chemoprophylaxis for travelers to West-Africa. *BMC Infect Dis* 10:279
27. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster (2000) Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 94(Suppl 1):S1–S90