SOMMAIRE

INTRODUCTION……..... 3
I Généralités sur le paludisme……..... 4
I-1 Définitions……..... 5
I-2 Cycle biologique évolutif……..… 6
I-2.1 Le cycle asexué (schizogonique) chez l'homme……..... 7
I-2.1.1 Etape hépatique……...… 7
I-2.1.2 Etape sanguine ou érythrocytaire…….…. 7
I-2.2 Le cycle sexué (sporogonique) chez l'anophèle……... 7
I-3 L'anophèle vecteur du paludisme……..…. 8
I-4 Répartition géographique…….. 8
I-5 Paludisme maladie et paludisme infection……... 9
I-6 Symptômes cliniques…….…. 9
I-6.1 Forme non compliquée……..…. 9
I-6.2 Paludisme grave……..…. 10
I-7 Diagnostic…… 11
I-7.1 Délai d'incubation…… 11
I-7.2 Notion d'exposition au risque……... 11
I-7.3 Examens biologiques…… 12
I-7.3.1 Examens d'orientation…….. 12
I-7.3.2 Examens de confirmation……. 12
I-8 Traitement…… 12
I-8.1 Accès palustre à *P.vivax, P.ovale et P. malariae*..... 13
I-8.2 Accès palustre à *P. falciparum*……. 13
I-9 Prévention…… 14
I-9.1 Mesures de protection contre les piqûres……. 14
I-9.2 Prophylaxie médicamenteuse……... 14
I-10 Chimiorésistance…… 15

II Le paludisme, de l'Antiquité jusqu'au milieu du XXème siècle……. 16
II-1 Antiquité……. 17
II-2 Epoque romaine……... 17
II-2.1 Apparition du paludisme en France……. 18
II-2.2 Apparition du paludisme sur le littoral méditerranéen…… 18
II-3 Moyen âge……... 18
II-3.1 En France……. 18
II-3.2 Sur le littoral méditerranéen……. 19
II-4 XVIe siècle……... 19
II-4.1 En France …… 19
II-4.2 Sur le littoral méditerranéen……. 20
II-5 XVIIe siècle……. 20
II-5.1 En France……. 20
II-5.2 Sur le littoral méditerranéen……. 21
II-6 XVIIIe siècle…… 22
II-6.1 En France…….. 22
II-6.2 Sur le littoral méditerranéen……. 22
II-7 XIXe siècle…… 23
II-7.1 Napoléon Bonaparte……. 24
II-7.2 Découvertes majeures……. 25

II-7.3 Situation en France…… 26
II-7.4 Sur le littoral méditerranéen…… 27
II-8 XXe siècle…….. 28
II-8.1 Première guerre mondiale…….. 29
II-8.2 Deuxième guerre mondiale…… 30
II-8.3 Disparition du paludisme autochtone en France…… 31

III Le paludisme de nos jours…… 33
III-1 Situation du paludisme dans le monde……. 34
III-2 Paludisme d'importation en France…….. 35
III-2.1 Des années 1970 aux années 2000…… 36
III-2.2 La décennie 2000…….. 37
III-2.3 Paludisme pédiatrique d'importation…… 42
III-3 Paludisme d'importation à Marseille…… 44
III-3.1 Etudes réalisées dans les hôpitaux de Marseille des années 1970 aux années 2000……. 44
III-3.2 Paludisme d'importation dans la population comorienne de Marseille……. 49
III-3.3 Paludisme pédiatrique d'importation à Marseille…….. 51
III-4 Autres modalités épidémiologiques de transmission du paludisme…….. 53
III-4.1 Paludisme réintroduit……. 53
III-4.2 Paludisme aéroportuaire……. 55
III-4.2.1 Paludisme d'aéroport……. 55
III-4.2.2 Paludisme des ports : à propos de 2 cas……. 57
III-4.3 Cas indéterminés…… 59
III-4.4 Paludisme post-transfusionnel…… 59
III-4.5 Paludisme de la seringue…… 60
III-4.6 Paludisme par piqûre accidentelle…….. 61
III-4.7 Paludisme congénital……. 61

IV Evaluation du risque de réémergence du paludisme autochtone dans le département des Bouches-du-Rhône…… 62

V Enquête auprès de médecins généralistes installés dans les Bouches-du-Rhône…... 66
V-1 Objectif de l'étude…….. 67
V-2 Matériel et méthodes……. 67
V-2.1 Nature de l'étude et durée de l'étude……. 67
V-2.2 Critères d'inclusion…… 67
V-2.3 Recueil des données…… 67
V-2.4 Méthodes d'analyse…… 67
V-3 Résultats……. 68
V-3.1 Représentativité et taux de participation…… 68
V-3.2 Biais de l'étude…….. 68
V-3.3 Résultats et commentaires…….. 69

CONCLUSION…….. 76
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES…… 78
ANNEXE…….. 85
LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES…….. 87

INTRODUCTION

Le paludisme demeure la plus grande endémie parasitaire mondiale. Selon le Rapport 2011 de l'OMS sur le paludisme dans le monde, on a enregistré en 2010, 219 millions de cas de paludisme (avec une marge d'incertitude comprise entre 154 et 289 millions) qui ont causé 660 000 décès (avec une marge d'incertitude comprise entre 610 000 et 971 000). La plupart des décès surviennent chez des enfants vivant en Afrique intertropicale, où chaque minute un enfant meurt du paludisme [1].

Cette infection touche de façon prépondérante la zone intertropicale du continent africain et n'épargne pas l'Amérique latine et l'Asie du Sud et du Sud Est.

Actuellement en France métropolitaine le paludisme n'existe plus à l'état endémique mais il n'en a pas été ainsi dans le passé, notamment au cours des XVIIe et XVIIIe siècles pendant lesquels il sévissait de façon importante. C'est surtout le sud du pays et notamment le littoral méditerranéen et la Corse qui ont été les plus touchés et ce jusqu'aux alentours des années 1970 pour la Corse. La Camargue était un foyer majeur de paludisme en France et ce jusque dans les années 1940 où les derniers cas de paludisme autochtone ont été signalés. Il n'y a plus actuellement en France que des cas d'importation au retour de voyages en pays d'endémie palustre, à l'exception de quelques rares cas autochtones.

Notre travail a pour principal objectif de décrire à partir d'une revue de la littérature l'évolution historique du paludisme de l'Antiquité jusqu'à nos jours en France et plus particulièrement dans le Sud de la France et dans le département des Bouches-du-Rhône. Nous tenterons d'évaluer le risque de réémergence du paludisme autochtone dans ce département à partir des données de la littérature à ce sujet. Enfin nous exposerons les résultats d'une enquête menée auprès de médecins généralistes installés dans le département des Bouches-du-Rhône sur leurs connaissances en matière d'épidémiologie du paludisme passée et actuel.

I- GENERALITES SUR LE PALUDISME

I-1 Définitions

Le paludisme (du latin *paludis* qui signifie marais), terme utilisé par les Français depuis 1864 et qui fait directement référence aux marécages, aussi appelé malaria (de l'italien mal'aria qui signifie mauvais air) est une maladie infectieuse due à un parasite du genre *Plasmodium*, propagé par la piqure de certaines espèces de moustiques du genre *Anopheles*. Ce genre comprend environ 500 espèces mais seules 70 à 80 espèces sont considérées comme vectrices pour les *Plasmodium* humains.

Classiquement il existe 4 espèces de Plasmodium chez l'humain sur les 123 espèces de *Plasmodium* répertoriées :
Plasmodium falciparum
Plasmodium vivax
Plasmodium malariae
Plasmodium ovale

A ces 4 espèces plasmodiales s'ajoute *P. knowlesi*, plasmodium simien qui s'est montré récemment capable d'infecter l'homme.

P. falciparum et *P. vivax* sont les plus répandus. *P. falciparum* entraîne les formes cliniques les plus graves.

Dans les années 1970, l'OMS définit trois modalités épidémiologiques du paludisme [2] :

le paludisme autochtone correspond aux cas qui sont naturellement transmis entre humains par des anophèles locaux dans une région. C'est la situation des pays tropicaux d'endémie ;

le paludisme d'importation correspond aux cas diagnostiqués dans un pays non endémique et dont la contamination est clairement rattachée à un déplacement du malade dans une zone connue d'endémie palustre ;

le paludisme introduit (ou réintroduit) correspond aux premiers cas transmis dans une zone non endémique par des vecteurs locaux à partir de sujets ayant eu un paludisme d'importation. Il suppose l'aptitude des anophèles locaux à transmettre des souches de *Plasmodium* venues d'ailleurs. Il peut en résulter l'installation d'un paludisme autochtone.

Il existe également ce que l'on appelle le *paludisme d'aéroport* (ou de port maritime) qui survient chez des sujets n'ayant jamais séjourné en zone d'endémie et que l'on explique par la piqûre d'anophèles importés par avion (ou bateau). Il s'agit en fait d'un paludisme d'importation vectorielle.

I-2 Cycle biologique évolutif [3]

Les parasites évoluent successivement chez l'homme et chez l'anophèle.

Le paludisme est une infection parasitaire où l'on distingue :

- un hôte intermédiaire, l'homme, chez qui se déroule la phase asexuée ;
- un hôte définitif, vecteur de la maladie, moustique du genre *Anopheles* chez qui se déroule la phase sexuée.

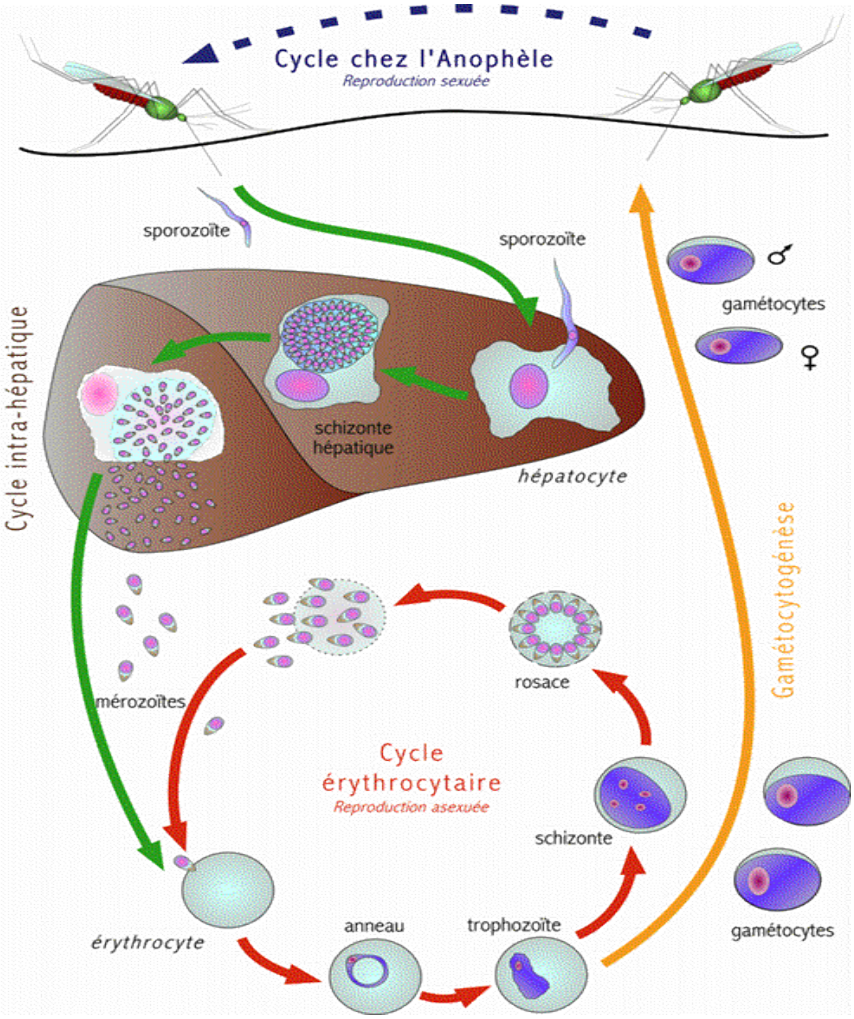

Figure 1 : Cycle parasitaire complet chez l'homme et chez l'anophèle [4]

I-2.1 Le cycle asexué (schizogonique) chez l'homme

Il comporte deux étapes :

- La phase hépatique : phase de multiplication exo-érythrocytaire
- La phase érythrocytaire : phase de multiplication endo-érythrocytaire

I-2.1.1 Etape hépatique

La piqûre du moustique inocule les parasites sous forme de sporozoïtes qui gagnent le foie en moins de 30 minutes. Ils s'y multiplient pendant 1 *(P. falciparum)* à 2 semaines. Ce cycle est appelé exo-érythrocytaire. Pour *P. falciparum* et *P. malariae*, tous les hépatocytes parasités vont libérer des mérozoïtes en une seule fois dans la circulation sanguine, alors que pour *P. vivax* et *P. ovale*, les passages sanguins peuvent se répéter à des intervalles de plusieurs mois en raison de la persistance dans le foie de formes parasitaires latentes (hypnozoïtes ou cryptozoïtes).

I-2.1.2 Etape sanguine ou érythrocytaire

Les mérozoïtes pénètrent dans les hématies, se transforment en trophozoïtes puis par multiplication en schizontes. Enfin, ils sont libérés par éclatement du globule rouge et vont pénétrer dans d'autres hématies. *P. falciparum* aboutit au nombre de mérozoïtes le plus élevé. L'éclatement du globule rouge et la libération d'un produit de dégradation de l'hémoglobine, l'hémozoïne, déterminent le début de l'accès fébrile, et donc la fin de la période d'incubation. Le cycle de maturation intra-érythrocytaire varie selon l'espèce et dure soit 48 heures *(P. falciparum, P. vivax, P. ovale)*, soit 72 heures *(P. malariae)*, rendant compte de la périodicité parfois notée des accès fébriles. La plupart des antipaludiques n'agissent que sur les formes érythrocytaires asexuées (schizonticides). Après plusieurs cycles, apparaissent dans les hématies les formes sexuées non pathogènes, gamétocytes mâles et femelles.

I-2.2 Le cycle sexué (sporogonique) chez l'anophèle

Lors d'une piqûre chez une personne impaludée, le moustique absorbe les éléments sanguins. Les gamétocytes vont subir une maturation en gamètes mâles et femelles. Puis ils fusionnent pour donner un œuf, l'ookinète. Celui-ci quitte le tube digestif pour se fixer sur la membrane externe de l'estomac et se transformer en oocyste. Le noyau de l'oocyste subit un certain nombre de divisions, produisant ainsi des centaines de sporozoïtes qui vont migrer vers les

glandes salivaires de l'anophèle. Ces sporozoïtes infectent alors un nouvel hôte intermédiaire lors du prochain repas sanguin de l'anophèle. Cette étape, selon les conditions climatiques et les espèces plasmodiales, dure de 10 à 30 jours.

I-3 L'anophèle vecteur du paludisme

C'est l'anophèle femelle qui est le vecteur du paludisme lors de son repas sanguin journalier. Celui-ci s'effectue pendant la nuit, dès la tombée du jour, avec un maximum de fréquence de 23 heures à 6 heures du matin.

L'anophèle est un moustique présent presque exclusivement dans les zones tropicales. En effet, pour que le cycle sexué s'effectue chez l'anophèle, il est nécessaire que sa longévité soit suffisante. Il connaît un maximum d'activité entre 20 et 25°C, et ses gîtes larvaires sont principalement les eaux calmes et non polluées, d'où son absence relative en zone urbaine.

I-4 Répartition géographique

Les exigences bioécologiques du cycle chez le moustique expliquent en grande partie la répartition du paludisme dans le monde, à prédominance rurale. En zones intertropicales chaudes et humides, le paludisme essentiellement à *P. falciparum* sévit sur le mode endémique avec parfois des poussées épidémiques liées à la pluviosité abondante. En zones subtropicales ou tempérées chaudes, le paludisme, le plus souvent dû à *P. vivax,* est saisonnier.

L'Afrique subsaharienne (Afrique intertropicale, Madagascar et les Comores) est de loin le continent le plus touché par le paludisme (90% de la totalité des cas mondiaux).

L'augmentation du nombre des voyages touristiques vers les zones d'endémie et la fréquence croissante de retours temporaires d'immigrés dans leur pays d'origine pour des raisons familiales expliquent le grand nombre de cas de paludisme importés en France : environ 3500 en 2011, dont plus de 80% à *P. falciparum* avec une très grande majorité en provenance d'Afrique intertropicale. Le nombre de décès est de l'ordre de 10 à 20 par année [3].

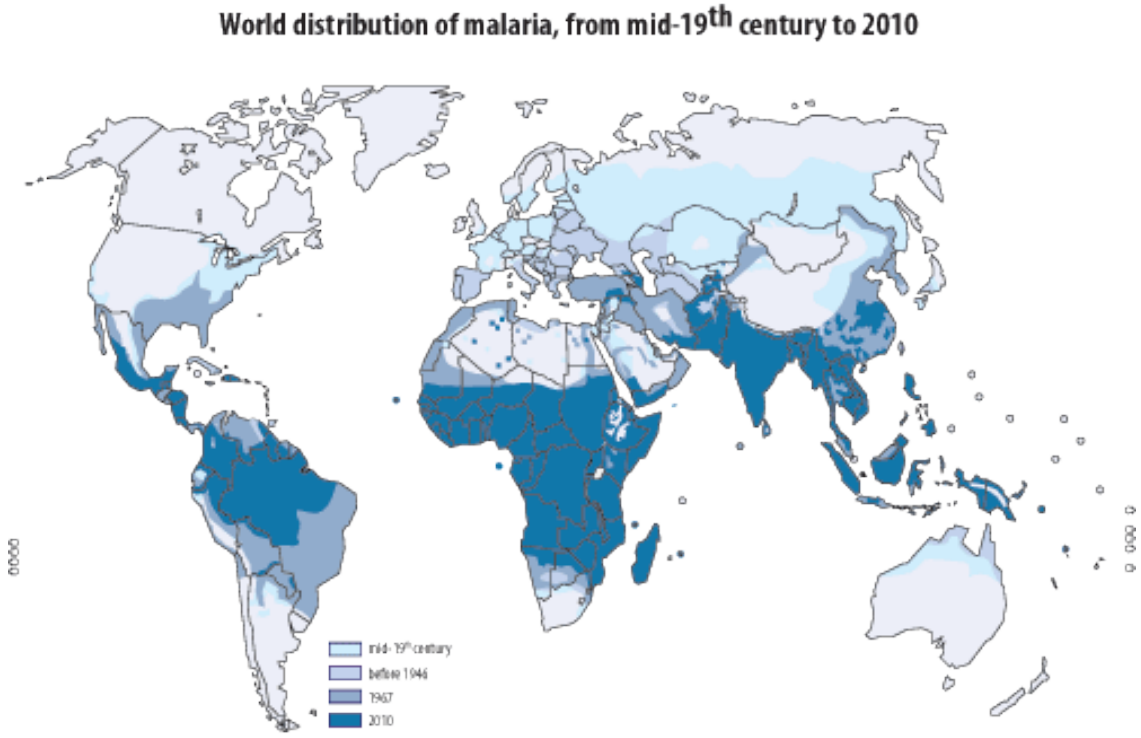

Figure 2 : Répartition mondiale du paludisme en 2010 avec évolution de la répartition géographique depuis le milieu du XIXe siècle [5]

I-5 Paludisme maladie et paludisme infection

L'homme ne dispose d'aucune immunité naturelle vis-à-vis des agents du paludisme. Les sujets les plus exposés au risque de « paludisme maladie » sont les nourrissons et les jeunes enfants résidants dans les zones d'endémie permanente, les autochtones de tout âge en cas de transmission intermittente, enfin les immigrants venus de zones non endémiques, notamment touristes et expatriés dépourvus de toute immunité.

I-6 Symptômes cliniques

I-6.1 Forme non compliquée

C'est la forme habituelle du sujet non immun, souvent appelée forme de « primo-invasion ».
Le tableau clinique initial est celui d'une fièvre intermittente pseudo-grippale, d'apparition progressive, associée à un syndrome algique (céphalées, myalgies, arthralgies) et à des troubles digestifs souvent au premier plan chez l'enfant (anorexie, nausées, vomissements,

douleurs abdominales et diarrhée). A ce stade, la splénomégalie est absente. Non reconnue ni traitée, cette forme évolue vers des accès périodiques, quelle que soit l'espèce plasmodiale en cause, ou vers l'aggravation d'emblée si *P. falciparum* en est responsable.

La fièvre est déterminée par la phase endo-érythrocytaire. Les accès de fièvre périodique correspondent à l'éclatement synchrone des schizontes du cycle schizogonique. Ils durent quarante huit heures pour la fièvre tierce caractéristique de l'infection à *P. falciparum, P. vivax et P. ovale* et soixante douze heures pour la fièvre quarte caractéristique de *P. malariae*.
Ces accès se répètent tous les deux à trois jours selon l'espèce plasmodiale mais leur périodicité n'est pas toujours régulière. Ils peuvent ensuite soit céder après une dizaine de jours puis se renouveler ultérieurement après plusieurs mois (*P. vivax, P. ovale, P.malariae*), soit évoluer à tout instant vers l'aggravation (*P. falciparum*).

I-6.2 Paludisme grave

Dû à *P. falciparum,* il survient surtout chez les sujets non immuns, soit brutalement, soit après des manifestations cliniques non reconnues comme palustres ou dont le traitement est inadapté ou tardif.
Des critères de gravité du paludisme à *P. falciparum* ont été codifiés par l'OMS en 2000. La constatation d'un seul de ces critères doit conduire le médecin à hospitaliser immédiatement son patient dans un service de réanimation.

Critères de gravité de l'accès palustre à *P. falciparum* (OMS)

Signes mineurs
- obnubilation ou prostration
- parasitémie > 5% chez un sujet non immun
- ictère avec bilirubinémie >50 µmol/L
- hyperthermie (>41°C) ou hypothermie (<36°C)

Signes majeurs
- troubles de conscience
- crises convulsives généralisées répétées
- collapses
- hémoglobinurie massive
- hémorragie diffuse, coagulation intravasculaire disséminée
- syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumopathie associée
- insuffisance rénale (diurèse < 400 m, créatininémie > 265 µmol/L)
- acidose métabolique (pH < 7,25, bicarbonates < 15 mmol/L)
- hypoglycémie < 2,2 mmol/L

Figure 3 : Critères de gravité de l'accès palustre à *P. falciparum* (OMS) [6]

I-7 Diagnostic

I-7.1 Délai d'incubation

Il est de sept jours minimum après la piqûre infectante avec dans 95% des cas un délai inférieur à 2 mois pour *P. falciparum*. Il est parfois de plusieurs mois ou années pour *P. vivax, P. ovale et P. malariae.*

I-7.2 Notion d'exposition au risque

Devant une fièvre aigüe, tout praticien doit interroger le patient sur des antécédents de séjour, même bref (escale de quelques heures), en zone d'endémie palustre dans les derniers mois. Si cette notion d'exposition au risque est retrouvée, il doit, quels que soient les symptômes associés de la fièvre, évoquer le diagnostic de paludisme, même si une chimioprophylaxie correcte a été suivie.

I-7.3 Examens biologiques

I-7.3.1 Examens d'orientation

L'hémogramme retrouve une hémoglobine souvent normale ou en « limite basse » au début de l'accès, une tendance leuconeutropénique et surtout une thrombopénie très fréquente d'origine périphérique.

I-7.3.2 Examens de confirmation

Frottis sanguin et goutte épaisse : techniques de référence, ils apportent le diagnostic de certitude par la mise en évidence des parasites. Ces examens doivent être réalisés en urgence, sans attendre un pic fébrile. La goutte épaisse, de lecture plus délicate que le frottis, permet de détecter des parasitémies faibles. Le frottis permet l'identification de l'espèce plasmodiale plus facilement. La réponse doit être communiquée par le laboratoire dans les deux heures suivant le prélèvement en indiquant l'espèce d'hématozoaire et le pourcentage d'hématies parasitées ou le nombre de parasites par microlitre.

Les techniques immunologiques (tests rapides) : utilisant des bandelettes antigéniques (protéines spécifiques), elles permettent un diagnostic rapide sur sang total. Les antigènes recherchés sont des protéines (*HRP2 et LDH*) spécifiques d'espèce ou de genre. Leur sensibilité peut atteindre 95% mais est corrélée à la parasitémie. Le test peut rester positif 15 jours après la négativation microscopique. Ces tests n'ont pas supplanté le diagnostic microscopique qui reste l'examen de référence.

Non diagnostiqué ou non traité, le paludisme à *P. falciparum* peut évoluer vers une forme grave, engageant le pronostic vital.

I-8 Traitement [6]

Le traitement curatif dépend de l'espèce plasmodiale, du risque de chloroquinorésistance qui évolue chaque année et de la gravité. Un accès palustre peut survenir malgré une chimioprophylaxie bien conduite.

I-8.1 Accès palustre à *P. vivax, P. ovale et P. malariae*

C'est la chloroquine (*Nivaquine*) qui est utilisée aussi bien chez l'adulte (y compris la femme enceinte) que chez l'enfant.

I-8.2 Accès palustre à *P. falciparum*

En cas d'accès simple, un traitement ambulatoire est possible si tous les critères de prise en charge ambulatoire sont vérifiés.

Critères de prise en charge ambulatoire chez l'adulte

Tous les critères suivants doivent être vérifiés :

- diagnostic parasitologique fiable
- pas de situation d'échec d'un premier traitement
- paludisme simple, sans aucun signe de gravité
- pas de trouble digestif (vomissement, diarrhée importante)
- parasitémie < 2%
- plaquettes > 50 000/mm^3
- hémoglobine > 10g/dl
- créatininémie < 150 µmol/L
- absence de facteur de risque associé (isolement, patient âgé, pathologie associée notamment cardiologique, splénectomie, grossesse…)
- absence de facteur de risque de mauvaise observance, bonne compréhension
- proximité d'un hôpital, contact médical identifié, numéro de téléphone fourni
- disponibilité immédiate de l'antipaludique prescrit (pharmacie ou service des urgences)
- suivi possible à H72 et J7

Figure 4 : Critères de prise en charge ambulatoire chez l'adulte [7]

Les traitements de choix reposent sur :

1ère intention :

- Proguanil-atovaquone (*Malarone®)* : traitement onéreux mais bien toléré
- Artéméther-luméfantrine (*Riamet*®)

2ème intention :

- Quinine (*Quinimax*®)
- Méfloquine (*Lariam®)* : traitement onéreux avec des risques d'intolérance mais traitement court

3ème intention :

- Halofantrine (*Halfan*®) : traitement alternatif, à utiliser avec prudence en raison du risque de complication cardiaque mortelle, s'utilise uniquement en hospitalisation

En cas d'accès simple avec vomissements, le traitement repose sur la quinine intra-veineuse.
En cas d'accès palustre grave, il s'agit d'une urgence thérapeutique avec hospitalisation en soins intensifs. Le traitement utilisé est la quinine en perfusion intra-veineuse (*Quinimax®).*
Chez la femme enceinte, seule la quinine peut être prescrite.

I-9 Prévention [6]

Tout voyageur en zone d'endémie doit bénéficier d'une consultation médicale afin de recevoir les conseils généraux et une évaluation du risque palustre qui dépend de la région visitée, de la durée du séjour et du type d'exposition. La prophylaxie doit combiner les mesures de protection contre les piqûres d'anophèles et la chimioprophylaxie.

I-9.1 Mesures de protection contre les piqûres

Elles sont efficaces contre les quatre espèces plasmodiales :

- Port de vêtements longs à partir du coucher du soleil
- Applications d'insectifuges sur la peau contenant du diéthyltoluamide (DEET) et sur les vêtements contenant de la perméthrine
- Utilisation d'insecticide en diffuseur électrique, en bombe, en tortillons, etc…
- Utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide. L'air conditionné est une excellente prévention

I-9.2 Prophylaxie médicamenteuse

Elle est dirigée essentiellement contre *P. falciparum.* Elle diminue le risque d'accès palustre sans l'annuler c'est-à-dire que tout accès fébrile pendant le séjour ou après le retour doit être considéré comme palustre jusqu'à preuve du contraire. Près de 90% des accès surviennent

dans le mois qui suit l'exposition, ce qui justifie la poursuite de la prophylaxie pendant quatre semaines après la sortie de la zone à risque. La prophylaxie est à débuter la veille de l'exposition sauf pour la méfloquine car la fréquence des effets secondaires avec cette molécule nécessite de tester le médicament dix jours avant le départ.

I-10 Chimiorésistance [3]

L'augmentation de la consommation des antipaludiques est responsable de la sélection de nombreuses souches résistantes à la chloroquine (chloroquinorésistance) et dans une moindre mesure aux autres antipaludiques.

Apparue dans les années 1960 en Asie du Sud Est et en Amérique du Sud, la chimiorésistance de *P. falciparum* à la chloroquine a atteint l'Afrique de l'Est en 1978. Procédant par extension géographique de proche en proche, des souches résistantes sont présentes aujourd'hui dans presque toutes les zones d'endémie à *P. falciparum*, de manière toutefois hétérogène dans une même zone.

La définition de la résistance a d'abord été clinique et parasitologique. Actuellement, des méthodes de cultures d'hématozoaires ou de biologie moléculaire à partir du sang des malades permettent d'évaluer la sensibilité des souches aux antipaludiques. Le recueil de ces données permet au Centre national de référence du paludisme d'observer l'extension des résistances et de classer annuellement les pays en 3 groupes :

- Groupe 1 : majorité de souches sensibles à la chloroquine
- Groupe 2 : chloroquinorésistance présente avec moins de 50% de souches résistantes
- Groupe 3 : prévalence élevée de chloroquinorésistance et multirésistance avec plus de 50% de souches résistantes

II- LE PALUDISME, DE L'ANTIQUITE JUSQU'AU MILIEU DU XXEME SIECLE

II-1 Antiquité

Le *Plasmodium* aurait été un pathogène d'apparition concomitante à l'espèce humaine et affecte les êtres humains depuis plus de 50 000 ans.

Des fièvres mortelles (dont probablement le paludisme) ont été rapportées depuis les premiers écrits. On trouve ainsi des références à des périodes de fièvre palustre dès 2700 avant JC en Chine [8].

On retrouve également dans les livres sacrés de l'Inde, et notamment dans *l'Arthavana-Ayurveda,* une description très convaincante des accès palustres. Due à la colère de Shiva, la malaria y était considérée comme la reine des maladies.

Les signes cliniques symptomatiques du paludisme ont été décrits dès la fin de l'Antiquité (V^{ème} siècle avant JC) en Grèce. Ainsi Hippocrate décrit des symptômes de fièvre intermittente. Il lie ces fièvres à certaines conditions climatiques et environnementales, et les divise en trois types : *febris tertiana* (tous les 3 jours), *quartana* (tous les quatre jours) et *quotidiana* ou *continua.*

Il associa splénomégalie, cachexie et marécage en parlant de ces enfants *« dont les chairs se dissolvent pour nourrir la rate »* parce qu'ils ont bu l'eau d'un marais. Hippocrate pensait en effet que le paludisme viscéral évolutif qu'il décrivait sans le savoir se contractait en buvant l'eau des marais.

II-2 Epoque romaine

A l'époque romaine, dans la ville de Rome où la malaria sévissait intensément, au moins trois temples, sur le Palatin, étaient consacrés à la déesse des fièvres : *Febris diva, Febris sancta et Febris magna.* De très nombreux auteurs, médecins comme Galien, ou simplement esprits ouverts ou lettrés comme Celsus (130 avant J.-C.), redécrivirent de manière claire et précise les accès de fièvres intermittentes. Pline s'intéressa à leur périodicité, à la splénomégalie qui leur était souvent associée et aux rechutes tardives qui l'intriguaient.

Très tôt les Romains firent de la présence des marécages la source de nombreux maux, emboitant en cela le pas à Hippocrate. Dès la fin de la République romaine, la responsabilité des marécages dans la survenue des fièvres intermittentes était donc bien établie. Elle ne sera plus guère remise en question.

II-2.1 Apparition du paludisme en France

La date d'apparition du paludisme en France et sur le pourtour méditerranéen n'est pas connue avec précision. La plupart des auteurs la font remonter à l'époque gallo-romaine. On pense que les Gaulois ont contracté le paludisme lors du siège de Rome en 390 avant J-C [9].

II-2.2 Apparition du paludisme sur le littoral méditerranéen

L'arrivée du paludisme en Camargue et plus généralement sur le littoral du Languedoc-Roussillon est souvent associée aux invasions sarrasines du VIII^{ème} siècle [10].
Pour la Corse, certains font remonter le début du paludisme au XVe siècle [11].

II-3 Moyen âge

II-3.1 En France

Du Ve au XVe siècle, il y eut peu d'avancées sur les connaissances du paludisme. Jusqu'aux XV- XVIe siècles, il affectait surtout les campagnes. Les guerres et les croisades ont marqué cette période et influencé l'extension de l'infection palustre.
La conjugaison des guerres, des mouvements migratoires, l'abandon des cultures et l'apparition de la misère permettent qu'au Moyen Age se mettent en place les principaux foyers de paludisme qui resteront en activité jusqu'à la fin du XIXe siècle.
Des épidémies nombreuses et meurtrières ont été reportées à partir du XI^{ème} siècle et jusqu'au début du XIX^{ème} siècle.
Pendant la Guerre de Cent Ans, qui fut la période de plus forte extension du paludisme, les paysans créent de nombreux petits étangs pour survivre, et les fièvres se multiplient [12].

La confusion était extrême entre les différentes fièvres, dénommées « peste », aggravées par la succession de guerres, de famines et de pillage.
Au XIVe siècle, le séjour des Papes en Avignon a des causes politiques (guerres civiles italiennes) mais aussi climatiques (paludisme des marais pontins) [13].

II-3.2 Sur le littoral méditerranéen

Plusieurs facteurs sont responsables du développement du paludisme sur le littoral méditerranéen. Outre les guerres, on constate, notamment à partir du Ve siècle, que certaines initiatives ont créé un milieu propice à l'apparition et l'expansion du paludisme en étant responsables d'une baisse de la quantité d'eau dans les différents étangs ou de l'absence de mouvements hydriques dans ces derniers.

Le littoral méditerranéen était riche, mais les Bénédictins avaient barré la Durance pour dessécher la lagune, provoquant l'apparition d'eau stagnante avec les fièvres « qui désolèrent la province» [12].
De même, on construit des digues pour atténuer les crues du Rhône : on diminue, de ce fait, la fertilité du sol et on crée des marais.

La région devient insalubre du côté d'Arles : « *dès le VIIIème siècle, les étangs commencent à perdre sensiblement de leur profondeur. Le sol s'exhausse et l'ancienne mer d'Arles se transforme peu à peu en marécages et lacs de boue* » [14].
La Camargue devient une vaste plaine marécageuse et se vide de ses habitants. La terre devient inculte et la misère apparaît.

C'est au cours du XVe siècle que l'on trouve la présence du paludisme dans les écrits concernant la Corse. L'île est alors sous la domination de la République de Gênes.

II-4 XVIe siècle

II-4.1 En France

On remarque une extension des foyers existants, et l'apparition de nouveaux.
En 1590, une terrible épidémie éclate à Bordeaux : Henri IV s'en émeut, et décide de faire assécher les marais. Par l'Edit de 1599, « *il y a grande quantité de palus et de marais innondez et entrepriz d'eau…qui incommodent les habitants* » : il charge de ce travail les Hollandais. C'est le premier roi à lutter contre cette maladie [9].

Dans l'intérieur du pays, le nombre d'étangs augmente. Il n'est donc pas étonnant de constater une extension des fièvres des marais (Romorantin, 1586). La création de nombreux étangs dans les Dombes pour l'élevage des poissons augmente toujours l'intensité de la maladie.

Rabelais, médecin et écrivain français, en parle de la façon suivante dans son œuvre « Gargantua et Pantagruel » : *« te fortes fiebvres quartaines* » (attrape donc une bonne fièvre quarte) ou « *leur fiebvre quartaine* » (la fièvre quarte les emporte).

II-4.2 Sur le littoral méditerranéen

La situation n'est guère meilleure. Des thérapeutiques aussi empiriques que l'eucalyptus, le roseau, la lavande sont essayées lors des épidémies d'Arles en 1511.

En Corse, le paludisme est définitivement installé dans la deuxième moitié du XVIe siècle. Il envahit les montagnes où se sont réfugiés les habitants sous la poussée des Turcs [9].

II-5 XVIIe siècle

Au XVIIe siècle, l'état sanitaire ne s'améliore pas et le paludisme sévit dans toute l'Europe.
En Italie, par exemple, il provoque 41 000 décès à Naples en 1602. En 1623, un conclave se réunit pour élire le nouveau pape Urbain VIII : 8 cardinaux et 30 ecclésiastiques meurent de paludisme [13].

II-5.1 En France

Les zones paludéennes sont toujours les mêmes et la misère des paysans est effroyable. En 1614, des terrains immenses sont couverts par les eaux, perdus pour l'agriculture.
En 1658, Louis XIV, participant au siège de Dunkerque contracte un paludisme. En 1660, Colbert pour rivaliser avec l'Angleterre, crée la ville de Rochefort, mais le paludisme décime les ouvriers et les habitants.
Lors de la révocation de l'Edit de Nantes (1685), les Hollandais quittent la France et les travaux d'assainissement sont abandonnés [12].

A Versailles, Louis XIV, fait creuser la pièce d'eau des Suisses et le Grand Canal, ce qui entraîne une recrudescence des fièvres paludéennes.

En 1682, La Fontaine écrit un poème sur le quinquina :
« Que si le venin dominant
Se puisse en la mélancolie
J'ai deux jours de repos, puis le mal survenant
Jette un long ennemi sur ma vie
... Le quina s'offre à vous, usez de ses trésors. »

Par ailleurs, Lancisi, Conseiller Médical de Louis XIV, préconise l'assainissement des régions palustres par le drainage, l'irrigation et le reboisement [9].

Au XVIIe siècle, il était universellement admis que la relation entre marécages et fièvres intermittentes passait par des substances d'origines et de formes indéterminées, produites plus ou moins spontanément par les marais, et capables d'envahir l'organisme. Restait à savoir exactement ce qui, dans le marais, produisait des miasmes, l'aspect qu'ils revêtaient et la façon dont ils pénétraient dans le corps. Sur ce dernier point, trois théories s'affrontaient : on pouvait contracter une fièvre intermittente soit en buvant l'eau d'un marécage comme l'avait suggéré Hippocrate, soit en s'y baignant, soit plus directement, comme le pensaient les Romains, en respirant l'air ambiant, le mauvais air : *la mala aria* [8].

L'introduction du quinquina en France (découvert dès 1630 au Pérou) se fait très difficilement. La poudre des jésuites est en effet mal accueillie en Europe. L'écorce de l'arbre kinakina, rapportée à la faveur de la découverte du Nouveau Monde, est utilisée à la fin du XVIIème siècle en Europe pour soigner les fièvres.
Le chevalier Talbot guérit le roi Louis XIV et sa famille par le quinquina [13].

II-5.2 Sur le littoral méditerranéen

La décadence des villes du littoral méditerranéen amorcée au cours du Moyen Age se poursuit. La ville d'Arles subit une nouvelle épidémie en 1640.

De nombreuses épidémies meurtrières conduisent à créer un « hôpital pour fiévreux » en 1650, à Vitrolles (près de l'étang de Berre) [13].
Les habitants se soignent avec des plantes médicinales. On essaye des infusions à base d'eucalyptus, de sambuc. La lavande connue pour faire baisser la fièvre en provoquant une sudation importante lorsqu'elle a macéré dans de l'alcool est également utilisée [14].

Des travaux d'assainissement sont entrepris avec notamment la création en 1607 de *l'Association pour le dessèchement des marais et lacs de France.*

En Corse, 75% des habitants qui veulent s'engager dans l'armée sont refusés pour cause de paludisme [13].

II-6 XVIIIe siècle

II-6.1 En France

Le XVIIIe siècle ne voit guère d'amélioration. Le fléau représenté par le paludisme est toujours aussi virulent. Des solutions commencent à être émises pour tenter de l'enrayer. Mais des obstacles naturels, politiques ou d'ordre économique ralentissent leur mise en place. La révolution française de 1789 va mettre entre parenthèses l'intérêt de la population et des politiques pour les marais et les étangs.

Sur la Côte Atlantique, le paludisme s'ajoute à la variole et à la typhoïde. En Vendée, « le climat du marais dévore ses habitants ». En Poitou, il y a « des fièvres bilieuses prenant un caractère de malignité marquée ».

II-6.2 Sur le littoral méditerranéen

Sur le littoral méditerranéen, la situation est grave. La ville d'Arles est périodiquement touchée par des épidémies. C'est elle qui est la plus lourdement atteinte au cours du XVIIIe siècle [15].

Le déclin des villes et de l'économie de la côte fut associé en partie à cette maladie. Décrit comme très prospère pendant la période romaine, le littoral du Languedoc Roussillon devint misérable et inhabité : les villes se vidèrent et la population fut durement frappée par le

paludisme. Aigues-Mortes passa de 15 000 habitants au 13ème siècle à 1500 habitants en 1714, et on y rapporta de 5 à 6 victimes par jour lors d'une épidémie en 1744 [15].

Du XIVe au XVIIIe siècle, trente épidémies vont se succéder touchant le littoral méditerranéen pendant parfois une durée de sept ans [16].

De nombreuses épidémies se succèdent : Montpellier, Aigues-Mortes (6 paludismes mortels par jour), Frontignan (on laissait les morts sans les inhumer, faute de bois), Arles (plus de la moitié des habitants en furent atteints), étang de Berre (1 800 morts sur 5 000 habitants en 1780), Avignon, Tarascon, Fos, sans oublier la Corse [12].

La Corse est annexée à la France en 1768. L'île est alors fortement impaludée et se dépeuple. En 1775, sous Louis XV, une tentative de repeuplement se solde par l'hécatombe des nouveaux habitants par le paludisme. Des travaux d'assainissement sont débutés par la construction de canaux de drainage et des avantages financiers sont mis en place pour la population locale afin d'encourager les travaux d'assainissement [12].

II-7 XIXe siècle

Le XIXe siècle est le plus important dans la lutte contre le paludisme et marque un tournant dans son histoire. En 1800, presque toute la France était concernée par le paludisme.
Le paludisme sévissait par endroits à l'état endémique dans toutes les régions marécageuses de France métropolitaine jusqu'au début du 20ème siècle.

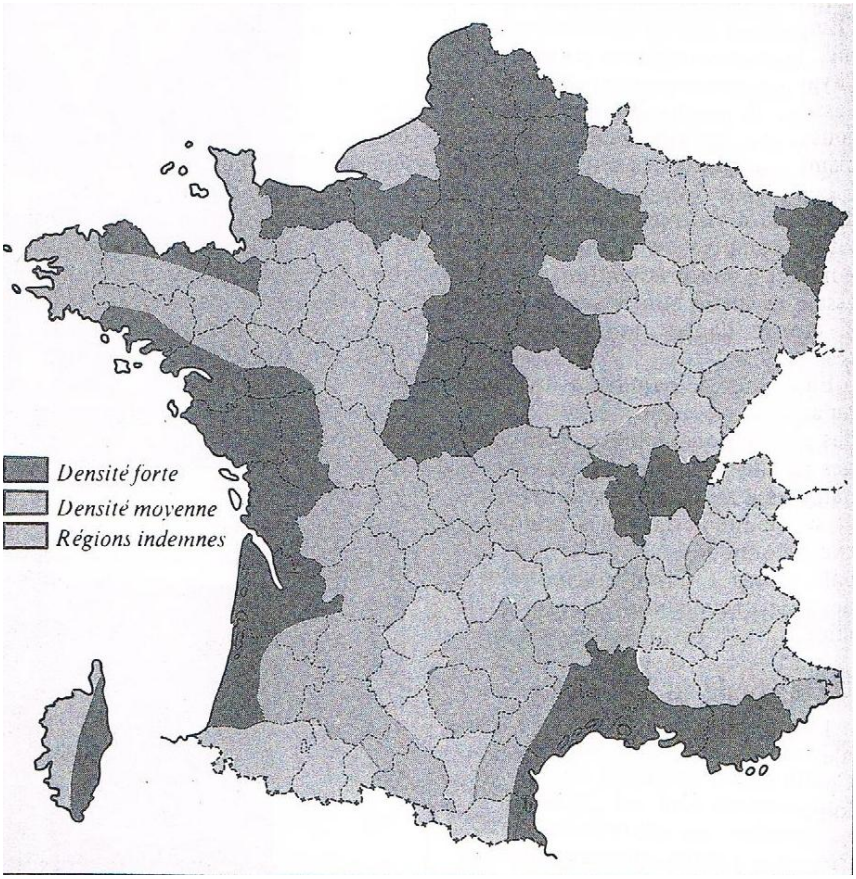

Figure 5 : Le paludisme en France au XIXème siècle [9]

II-7.1 Napoléon Bonaparte

Bonaparte alors qu'il n'était encore que jeune lieutenant d'artillerie à la fin du XVIIIème siècle est atteint plusieurs fois de paludisme.

Le danger des fièvres des marais sera l'un de ses soucis. Le médecin militaire qui le soigne attire son attention sur *« le danger de faire stagner les troupes dans les marécages, idée qu'il mettra en pratique dans toute sa carrière militaire* » [17].

Eloignement des camps de toutes zones marécageuses, port obligatoire de vêtements longs et interdiction de se baigner après le coucher du soleil, telles étaient les consignes que Bonaparte donnait à ses troupes. Lorsque les Anglais débarquèrent avec 40 000 hommes sur l'île marécageuse de Walcheren en 1809 pour tenter de s'emparer de la flotte française à l'abri dans le port d'Anvers, Bonaparte, devenu Napoléon, écrivit à ses maréchaux de ne pas bouger et de s'en remettre aux moustiques. Dans les semaines qui suivirent, 28 000 Anglais furent

hospitalisés pour fièvre, 5 000 en moururent et ce qui restait de l'armée évacua l'île deux mois plus tard [8].

II-7.2 Découvertes majeures

C'est en 1818 que le genre *Anopheles* est identifié par Meigen. En 1820 la quinine est découverte par Caventou et Pelletier, deux pharmaciens français. Il est l'un des principes actifs extraits de l'écorce de quinquina. En Europe, et notamment en France, le recours systématique à la quinine a fortement contribué à la régression du paludisme au début du 20ème siècle.
Un médecin militaire, François-Clément Maillot, emploie pour la première fois ce médicament sous forme de sulfate de quinine lors de la conquête de l'Algérie, alors que le paludisme commence à décimer le corps expéditionnaire [8].

En 1880, Alphonse Laveran découvre l'hématozoaire du paludisme. En août 1878 en effet, le capitaine Alphonse Laveran, médecin-major de 2eme classe, avait pris ses fonctions à l'hôpital de Bône en Algérie et y observait depuis déjà presque un an, dans le sang des malades atteints de paludisme, des « *corps sphériques, pigmentés, de volume variable, doués de mouvements amiboïdes* » (probablement *P. vivax*), « *et des corps en croissant pigmentés* » (probablement des gamétocytes de *P. falciparum*), qu'il pensait être des parasites. Laveran attendit pendant deux longues années la confirmation indiscutable de son intuition et de ses patientes observations. Mais il faudra attendre 1889 pour que la communauté scientifique consente à abandonner l'hypothèse d'une étiologie bactérienne et à reconnaître que les parasites décrits depuis dix ans sont les véritables agents des fièvres palustres [8].

Les découvertes des différentes espèces plasmodiales chez l'homme vont s'enchaîner : *P. vivax et malariae* en 1886 par Gorgi et *P. falciparum* en 1889 par Celli et Marchiafava.

En 1922 Stephens décrit le quatrième agent du paludisme, *Plasmodium ovale* et il faudra attendre 1948 pour que Shortt et Garnham démontrent l'existence d'un cycle intra-hépatique. C'est également à Garnham que revient le mérite d'avoir initié la recherche qui devait aboutir à la découverte des hypnozoïtes de *P. vivax* et *P. ovale*, apportant enfin une explication aux fameuses rechutes tardives qui avaient tant intrigué Hippocrate et Pline [8].

C’est le Français Beauperthuy au Venezuela qui accomplit en 1854 l’avant-dernier pas sur la route qui devait aboutir à la reconnaissance du rôle du moustique dans la transmission du paludisme, en expliquant tout simplement l’absence de malaria pendant la saison froide par l’absence des moustiques.
Le rôle des arthropodes comme vecteurs de maladies transmissibles devait être rapidement confirmé. Le rôle des moustiques avait été entrevu par Laveran mais sans qu’il cherche à le préciser.
Ronald Ross et Patrick Manson, deux médecins anglais, en montrant le rôle d’un moustique dans la transmission du paludisme des oiseaux, vont ouvrir la voie à Grassi qui découvre en Italie que l’anophèle est le responsable de la transmission du paludisme humain [8].

II-7.3 Situation en France

Le littoral atlantique est toujours très infesté. Du côté de Saint-Nazaire, les pharmaciens vendent 7 kg de quinine par an. Un médecin de Nantes estime que les fièvres intermittentes provoquent dans cette région autant de décès que toutes les autres maladies.
En Vendée, par exemple, « *l’immense majorité de la population naît, vit et meurt au milieu des effluves paludéennes* ». Dans les Landes, la longévité moyenne est de 19 à 20 ans.
A l'intérieur des terres, la situation n'est guère plus brillante. En Sologne, le nombre de décès l'emporte de beaucoup sur celui des naissances [12].

Dans le Nord-Est, le paludisme est signalé en Lorraine, et à Strasbourg, où au début du siècle, 23 % des sujets hospitalisés sont paludéens, contre 8 % vers 1850.
Dans les Dombes, l'insalubrité est telle que le pays est considéré comme l'un des plus malsains. En 1864, un décret impérial permet l'assèchement de 6 000 hectares. La moyenne de vie passe de 20 ans en 1856 à 38 ans à la fin du siècle.

Partout sont effectués des travaux d'assèchement, d'irrigation, de reboisement et de plantation entraînant une régression spectaculaire du paludisme. La prise généralisée de quinine y contribue également.

A Paris, éclatent plusieurs épidémies : en 1811 au Temple, à la Vilette et à Pantin, lors du percement du canal Saint-Martin ; en 1840 sous Louis-Philippe lors de l'édification des

fortifications ; en 1867 lors des travaux du quai de Valmy et du jardin du Luxembourg et lors du percement du boulevard Malesherbes (d'où l'appellation de « Mal Haussmann ») [13].

II-7.4 Sur le littoral méditerranéen

A Arles, un médecin raconte, qu'étant appelé dans une maison où les 5 habitants sont cloués au lit par le paludisme, il est obligé de pénétrer par la fenêtre.
Devant cet état de choses, Napoléon Bonaparte achète 150 quintaux de quinquina à répartir entre 42 villes, dont 550 kg pour Marseille « *avec l'affection de l'empereur pour des sujets exposés aux conditions climatiques malsaines* ». Le traitement consiste alors à prendre trois jours de suite, un verre de vin blanc contenant 5 g/1 de sulfate de quinine [13].

En Camargue, Alphonse Daudet dans « les Lettres de mon moulin » décrit la situation : *«Il y avait là comme une atmosphère de peste, une brume de miasmes lourdement flottante, qu'épaississaient encore d'innombrables tourbillons de moustiques... tout le monde grelottait, tout le monde avait la fièvre, et c'était pitié de voir les visages jaunes, tirés, les traits creusés, vieillis, les yeux cerclés trop grands de ces malheureux, condamnés à se traîner durant trois mois, sous ce soleil inexorable, qui brûle les fiévreux, sans les réchauffer... ».*

En Languedoc, il y a une épidémie de fièvre intermittente en 1860. Une recrudescence des fièvres est observée en Camargue en 1875 notamment par la construction des canaux et les mises en culture en Basse Camargue. Les terrassements pour la mise en culture et la construction des canaux d'Arles à Port de Bouc favorisent les épidémies, comme cela se produit toujours lorsque des travaux importants sont faits en région palustre. De nombreuses villes sont atteintes, notamment Arles, Fos, Martigues [12].

En Corse, on dénombre 80 000 cas de fièvre, malgré les travaux d'assainissement en cours, entrepris à la suite du rattachement de l'île à la France en 1768.

II-8 XXe siècle

Au XXe siècle, la situation va vite s'améliorer et le paludisme régresse partout, de façon spectaculaire. La régression palustre est très nette, parallèle à l'amélioration agricole et au bien-être en progression La poursuite des travaux permet l'éradication totale de cette affection, malgré sa répartition encore large en Europe au début du siècle.

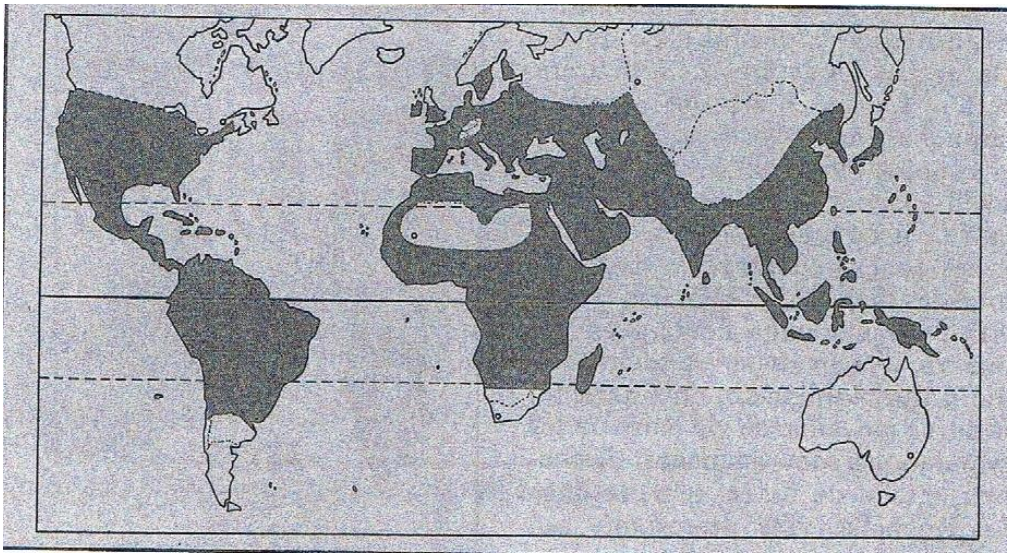

Figure 6 : Le paludisme dans le monde en 1910 [9]

Les foyers principaux se situent aussi bien sur les zones côtières qu'à l'intérieur des terres. On peut citer : la Sologne, la Brenne, les Dombes, la Bretagne, les côtes de Vendée, de Charente, de Gascogne et de la Méditerranée et la Corse.

En 1911, de nombreux foyers sont éteints ou plutôt somnolents car ils vont réapparaître à la moindre occasion.
La Camargue reste impaludée mais les cas de paludisme sont de moins en moins graves. L'éradication est en bonne voie.

Le Dr Villon, au début du XXème siècle, réalise une étude sur le paludisme en Camargue et dans la basse vallée du Rhône [14]. Il se penche sur le milieu écologique que constitue la Camargue, y cherchant une explication à l'expansion du paludisme.

Le Pays d'Arles et surtout la Basse-Camargue sont, avec juste raison, réputés pour posséder plus de moustiques que toute autre région de France. La Camargue a toujours été, chaque année, la proie des moustiques ; et la présence dans le Delta du Rhône de nombreux marécages, le défaut d'écoulement des eaux, l'endiguement du Rhône, la mise en pratique de certaines cultures, telles que les rizières, la présence dans l'île de nombreux troupeaux de moutons, donnent l'explication de cette prolifération d'insectes et par suite du développement considérable de l'infection paludéenne.

Dans la petite bourgade des Saintes-Maries de la Mer, par exemple, 80% des habitants sont paludéens. La fièvre se fait sentir surtout en automne et quelquefois même au printemps, mais c'est principalement durant les mois d'août, de septembre et d'octobre que le paludisme est fréquent dans la région.

Le paludisme prend un développement parfois très considérable quand des travaux de défrichement du sol, de terrassement, de labour sont entrepris, quand on creuse ou qu'on approfondit des canaux, par exemple. Le mal fait alors de nombreuses victimes, comme à Saint-Louis du Rhône en 1917, au cours des travaux de creusement du port et d'entretien du canal d'Arles à Bouc.

Malgré la mise en route des mesures de lutte contre le paludisme, la Corse reste fortement impaludée en ce début de XXe siècle.

II-8.1 Première guerre mondiale

Le premier conflit mondial va mettre un frein aux différentes campagnes antipaludiques. En effet, la Première Guerre mondiale entraîne un réveil des foyers, sur le front mais également parmi la population locale (2000 cas autochtones): Flandres, Somme, Champagne, Languedoc, Var, Charente, Morbihan, Sarthe, Meuse, région parisienne.

Plusieurs facteurs en sont responsables : l'abandon des cultures, la présence de troupes africaines en particulier dans des lieux inondés, et le retour des soldats français de Macédoine, porteurs de gamétocytes (7 000 cas de paludisme) [12].

La maladie va ensuite de nouveau régresser, avec cependant quelques foyers résiduels : Camargue, Vendée, Flandres, Bordelais, région parisienne, Corse...

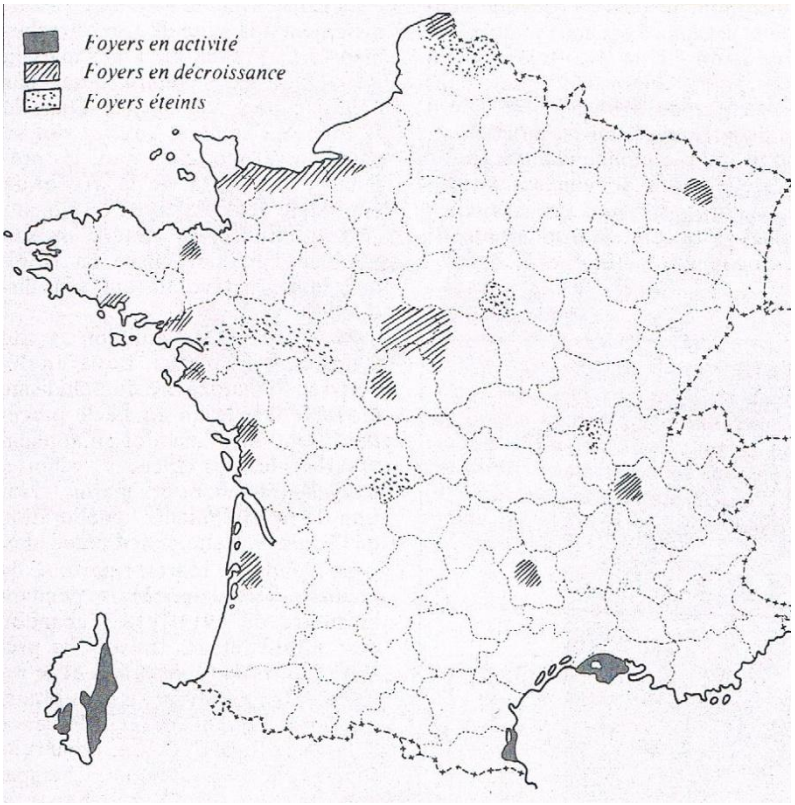

Figure 7 : Le paludisme en France en 1925 [9]

La recrudescence du paludisme déclenchée sur le littoral méditerranéen français par le premier conflit mondial s'est poursuivie et répandue. Une des hypothèses évoquées est le retour, après la démobilisation, des soldats impaludés. En effet, hors du contrôle militaire, il n'était pas possible de les retenir loin des zones à risque.
Après 1925, quelques foyers de paludisme restaient présents et circonscrits dans certaines régions : la Camargue, le Roussillon et la Corse.

La première guerre a mis un frein aux campagnes antipaludiques en Corse. A la fin du conflit, il y eut une recrudescence du paludisme sur l'île avec une épidémie importante en 1921 [12].
A la veille de la deuxième guerre mondiale, le paludisme à *P. vivax* existait encore en Corse, surtout sur la côte orientale. Les campagnes imagocides commencées en 1948 devaient l'éradiquer.

II-8.2 Deuxième guerre mondiale

Au cours de la Deuxième Guerre mondiale, la réapparition du paludisme est notée dans le Roussillon, en région parisienne (18 cas à la Croix de Berny), en Camargue et à Lille (20 cas).

Pendant l'été 1940, près de Paris (Croix de Berny), 18 cas sont observés (14 à *P. vivax*, 2 à *P. falciparum* et 2 indéterminés) et ceci à proximité d'un camp regroupant plusieurs milliers de prisonniers nord-africains et sénégalais.

L'arrivée des réfugiés espagnols dans le Roussillon suite à la guerre civile déclenche une reviviscence du paludisme durant l'année 1939. En effet, en février 1939, 200 000 militaires espagnols sont regroupés à Argelès et Saint-Cyprien. Des rechutes à *P. vivax* se produisent dans ces camps au mois de mai. En septembre, une cinquantaine de cas sont observés dans la population civile. La situation est stationnaire en 1940, s'aggrave en 1941, puis s'améliore en 1942 avec la persistance d'un seul foyer. Tout rentre peu à peu dans l'ordre en 1943-1945, sans qu'aucune mesure vraiment importante n'ait été prise [18].

En Camargue subsistait un foyer résiduel, avec 20 cas hospitalisés à Arles en 1940 et 1941, foyer définitivement et spontanément éteint après la guerre.

Une épidémie en Camargue débuta en août 1943, se poursuivit en septembre et octobre pour se terminer en novembre. Elle fut localisée au sud-est de la Camargue. Il y eut 177 cas authentiques. Tous les cas furent des cas à *P. vivax* et les atteintes furent bénignes, s'agissant toujours de fièvres tierces bénignes. L'épidémie fut déclenchée par un apport massif de populations indemnes : les troupes allemandes [19,20]. Il est à noter la présence en ce temps de travailleurs venus d'Asie du Sud Est et employés à la culture du riz. Certains d'entre eux étaient probablement porteurs de parasites acquis dans leurs pays d'origine. Cependant la persistance d'une endémie très faible dans la population autochtone n'est pas exclue.

II-8.3 Disparition du paludisme autochtone en France

Les derniers cas de paludisme autochtone en Europe ont été signalés en Macédoine en 1974. En France continentale le paludisme a disparu spontanément en 1943 avec les derniers cas recensés dans les Bouches du Rhône et, pour la Corse, seulement après pulvérisations intra-domiciliaires de DDT, dans les années 1959-60, avec cependant une réintroduction temporaire dans cette île en 1970 avec le signalement d'une trentaine de cas de paludisme à *P. vivax* « importé » et « introduit ». Le paludisme a été déclaré éradiqué d'Europe en 1975 [2].

L'action conjuguée de plusieurs facteurs permit la régression de cette maladie dont l'amélioration des conditions de vie, le recours systématique à la quinine, l'assèchement des marais et l'augmentation du bétail.
L'amélioration des conditions de vie et le recours systématique à la quinine ont été les facteurs les plus importants si bien qu'on parle, en France continentale, de régression spontanée du paludisme c'est-à-dire sans avoir recours à des campagnes de lutte anti-vectorielle comme cela fut le cas dans d'autres pays européens (Europe de l'Est, Italie…) ou en Corse pendant l'après guerre.

Ces différents facteurs ont permis à la fois l'explosion démographique et l'augmentation du niveau de vie global de la population avec un meilleur état nutritionnel.

Cette évolution a entraîné une régression des milieux naturels favorables aux anophèles, une importante diminution des contacts homme-anophèles, une diminution du réservoir gamétocytaire.
Il en résulta la situation épidémiologique actuelle qui est celle de l' « anophélisme sans paludisme » [21].

.

.

III LE PALUDISME DE NOS JOURS

III-1 Situation du paludisme dans le Monde

Le paludisme est la maladie parasitaire la plus fréquente et la plus largement répandue dans le monde. Au total 3,3 milliards de personnes sont concernées soit 50% de la population mondiale, habitant principalement dans les régions intertropicales. La maladie est endémique dans 104 pays en 2012 [5].

Après avoir, à la fin de la seconde guerre mondiale, proposé et entrepris l'éradication du paludisme, l'OMS, devant l'échec partiel ou total de celle-ci dans la plupart des pays tropicaux et face au développement d'une chimiorésistance des anophèles vis-à-vis des insecticides et de *P. falciparum* vis-à-vis des antipaludiques de synthèse, progressivement apparues et rapidement extensives, a plus modestement proposé le contrôle de l'endémie palustre.

La résistance de *P. falciparum* à certains antipaludiques comme la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine s'est généralisée au cours des années 1970 et 1980.

Les dix dernières années ont été marquées par une expansion considérable du financement et de la mise en œuvre des programmes de lutte contre le paludisme.
Ceci a permis une diminution de la mortalité de 25% au niveau mondial par rapport à 2000. Plus de 1,1 million de vies ont été sauvées ces dix dernières années et 274 millions de cas ont été évités entre 2001 et 2010.

Cinquante pays sont en bonne voie pour atteindre les cibles fixées par l'Assemblée mondiale de la santé et par le partenariat RBM (« Faire reculer le paludisme ») : réduire de 75% le nombre de cas de paludisme d'ici 2015, et notamment dans neuf pays de la région Afrique.

Au vu des résultats obtenus dans la décroissance actuelle du nombre de cas de paludisme dans le monde, l'OMS envisage son éradication dans les régions où le niveau d'endémie s'est affaibli.

III-2 Paludisme d'importation en France

Depuis la disparition du paludisme autochtone en France dans les années 1970 avec quelques cas de paludisme réintroduit en Corse, il n'y a quasiment plus que des cas de paludisme d'importation en France métropolitaine. Est considéré comme paludisme d'importation, tout accès palustre après un séjour en zone d'endémie, authentifié par la mise en évidence d'un ou plusieurs *Plasmodium* humains lors d'un examen parasitologique, survenant dans un pays où le paludisme n'a jamais existé ou a disparu. La France est la nation européenne la plus touchée par le paludisme d'importation. La quasi-totalité des cas de paludisme est importée des pays d'Afrique subsaharienne [22]. L'intensification du flux migratoire entre les pays du Nord et ceux du Sud est à l'origine de l'incidence élevée du paludisme dans les pays développés [23].

La difficulté du diagnostic de paludisme d'importation est souvent associée à l'absence de recueil systématique de la notion d'un séjour en zone tropicale [24]. Le paludisme est évoqué devant un tableau de « fièvre au retour de zone tropicale ». La plupart des cas de paludisme d'importation à *P. falciparum* ont une fièvre progressivement croissante, évoluant sur quelques jours. D'autres symptômes sont fréquents mais non spécifiques et souvent à l'origine d'un retard diagnostique : troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, perte d'appétit), syndrome grippal (asthénie, céphalées, myalgies, lombalgies, toux). Les troubles neurologiques, confusion, prostration, somnolence, vertiges, désorientation, coma sont associés aux formes graves [7].

Le département de la Guyane et la collectivité départementale de Mayotte sont les seules zones du territoire français où le paludisme est présent à l'état endémique. En France métropolitaine, les cas de paludisme sont observés de façon quasi-exclusive de nos jours chez des personnes de retour de pays où la transmission du paludisme est active.
La surveillance des cas de paludisme autochtone (contractés en métropole) repose sur une déclaration obligatoire, alors que les cas de paludisme d'importation font l'objet d'une surveillance basée sur un système sentinelle. Les cas de paludisme importé dans les départements d'Outre Mer font l'objet d'une déclaration obligatoire [25].

Il existe une estimation du nombre total annuel de cas de paludisme d'importation à partir des cas déclarés chaque année au Centre National de Référence du Paludisme pour la France métropolitaine (CNR palu).

Le Centre National de Référence du Paludisme (CNR palu) a été créé en 2006, par le regroupement du CNREPIA (Centre National de Référence de l'Epidémiologie du Paludisme d'Importation et Autochtone) et du CNRCP (Centre National de Référence de la Chimiosensibilité du Paludisme) pour répondre aux missions définies par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS).
Le CNREPIA correspondait avant 2002 au Centre National de Référence pour les Maladies d'Importation (CNRMI). Le CNRMI a commencé à recenser les cas de paludisme importé à partir de 1985.

III-2.1 Des années 1970 aux années 2000

Le nombre de cas de paludisme d'importation n'a cessé d'augmenter depuis les années 1970. En Europe, en 1972, les cas importés représentaient déjà l'immense majorité (96,5%) des cas déclarés. La distribution par espèce plasmodiale retrouvait une prédominance de *P. vivax* mais aussi des chiffres élevés de *P. falciparum* [26].

Le CNRMI a commencé à recenser les cas de paludisme importé à partir de 1985. Il est par conséquent difficile d'évaluer la fréquence du paludisme importé en France avant cette date.

Un essai d'évaluation de la fréquence du paludisme importé en France avait été réalisé au début des années 1980 [27]. Des enquêtes avaient été réalisées dans les hôpitaux de grandes villes pour estimer le nombre et les caractères épidémiologiques des cas cliniques de paludisme importé. Les résultats de la plupart des enquêtes hospitalières montraient l'augmentation annuelle de l'incidence du paludisme importé mais reflétaient mal sa fréquence réelle. Une enquête rétrospective nationale avait révélé 535 cas de paludisme importé pour la seule année 1978. Une estimation des cas hospitalisés de paludisme importé et pris en charge en secteur médical privé aboutissait à un chiffre de 2000 cas de paludisme importé en France chaque année. Cette estimation ne prenait en compte que les cas avec confirmation parasitologique.

Entre 1971 et 1999, la proportion entre l'espèce *P. falciparum* et d'autres espèces de Plasmodium a changé. Des années 1970 au début des années 1980, la proportion de paludisme à *P. falciparum* constituait moins de 30% en moyenne des cas. Mais entre 1984 et 1987, le taux d'infections à *P. falciparum* importées a commencé à augmenter régulièrement par rapport aux autres pour atteindre près de 70% des cas de paludisme taux auquel il s'est maintenu. Cela vient du fait que *P. falciparum* est largement prévalent en Afrique et actuellement plus de 80% des cas de paludisme importés par des voyageurs européens ont été acquis en Afrique, plus particulièrement dans les régions de l'Ouest et du Centre du continent [28].

Les causes de l'augmentation du paludisme importé en pays tempéré ont été expliquées par une immigration croissante ces quarante dernières années de sujets originaires des pays endémiques pour le paludisme, l'accroissement du trafic aérien international avec un nombre croissant de touristes se rendant chaque année dans les régions d'endémie palustre, le développement de la résistance aux médicaments utilisés dans le traitement et la prophylaxie du paludisme et l'extension des niveaux d'endémie du paludisme à travers le monde et particulièrement en Afrique.

III-2.2 La décennie 2000

Une involution du nombre de cas de paludisme importé en France est notée depuis une décennie avec plus de 8000 cas annuels estimés en l'an 2000 contre 3559 cas en 2011, alors que le nombre de voyageurs en zone impaludée ne fait qu'augmenter [29].

Pour le nombre annuel estimé de cas de paludisme d'importation, la France reste classée au premier rang des pays européens malgré une tendance à la diminution. Il s'agit pour l'essentiel de personnes s'infectant lors d'un séjour en Afrique intertropicale.
A partir des 1891 cas déclarés au CNR Paludisme, le nombre de cas de paludisme d'importation a été estimé à environ 3560 cas en 2011 pour l'ensemble de la France métropolitaine [29]. Une diminution des cas d'environ 25 % par rapport à 2010, à déclarants constants, a été observée. Comme pour les dernières années, les pays de contamination sont toujours majoritairement situés en Afrique subsaharienne. Les cas surviennent majoritairement chez des sujets d'origine africaine, résidant en France ou arrivant d'Afrique

et ils sont dus en majorité à l'espèce *P. falciparum*. En 2011, 135 formes graves ont été recensés, chiffre stable par rapport à 2010, et quatre décès ont été rapportés. L'année 2011 apparaît donc comme une rupture dans l'évolution de l'épidémiologie du paludisme d'importation en France métropolitaine, principalement du fait de la cassure brutale dans le nombre des cas déclarés.

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer cette tendance évolutive :

- une accentuation marquée en 2011 de la diminution du nombre des voyageurs vers certaines destinations africaines (Côte d'Ivoire très probablement, Comores peut-être)
- une inadéquation entre les pics de voyageurs et ceux de pullulations anophéliennes (modification climatique, pluviométrie)
- une diminution régionale de la transmission en lien avec une meilleure efficacité des programmes de lutte contre le paludisme (médicaments comportant un dérivé de l'artémisinine, distribution de moustiquaires imprégnées…).

La situation concernant les Comores apparait quant à elle exceptionnelle par son ampleur. Il ne s'agit pas d'un défaut de déclaration des correspondants et cette situation est également décrite à Mayotte et à La Réunion. Un changement dans les habitudes des voyageurs et/ou une diminution exceptionnelle de la transmission sont évoqués. Cette situation est-elle exceptionnelle ou traduit-elle une tendance plus durable ?
Il est à noter que 76% des cas de paludisme d'importation en France surviennent chez des sujets d'origine africaine résidant en France ou arrivant d'Afrique (en augmentation de 2,5% par rapport à 2010). Ces chiffres confirment la tendance constatée depuis plus d'une dizaine d'années.

Un changement progressif et constant dans la composition de la population des patients atteints de paludisme est en train de se produire depuis le début des années 2000, qui se confirme dans la période de surveillance actuelle, avec une augmentation continue de la proportion des sujets d'origine africaine. Cette population est majoritairement constituée de patients issus de l'immigration et ces immigrants sont amenés à retourner dans leur pays d'origine à l'occasion des vacances [22]. Ainsi, la plupart des cas sont rapportés en France dans trois zones, où s'est établie une forte communauté originaire d'Afrique subsaharienne : Ile-de-France, Rhône-Alpes et Provence-Alpes-Côte-d'Azur [30]. Cette population semble

moins bien informée du risque de paludisme grave, et des mesures prophylactiques nécessaires, ou dissuadée par leur coût.

Selon des travaux européens et américains, les voyageurs « VFR's » (*Visiting Friends and Relatives)* ont plus de risque que les touristes de développer un paludisme [31].
Plusieurs travaux ont démontré que les voyageurs VFR avaient un accès plus limité que les autres aux consultations avant le voyage, ce qui était à l'origine d'une faible prise de chimioprophylaxie [32].

Plusieurs facteurs culturels concourent à réduire l'efficacité du message de prévention délivré. La perception de la maladie est différente entre une famille occidentale qui a une vision abstraite du paludisme et une famille originaire d'une zone d'endémie qui a une approche plus pratique. La consultation précédant un voyage étant faite par des Occidentaux, la formulation et les arguments employés peuvent ne pas être compris par ces populations d'origine étrangère [33].

Ainsi, la barrière de la langue, la méfiance envers la médecine occidentale, le manque d'information sur la médecine des voyageurs et la croyance d'une relative immunité protectrice sont autant de raisons qui expliquent ce défaut de protection vis-à-vis du paludisme [34].

Un effort d'information vers cette population et une démarche positive des autorités de santé pour rendre la chimioprophylaxie plus accessible doivent être engagés. Alors que parallèlement, la diminution du nombre de cas chez les voyageurs caucasiens pourrait s'expliquer par la mise sur le marché de l'atovaquone-proguanil (Malarone®) en chimioprophylaxie (meilleure adhérence au traitement très probable, mais prix de vente élevé).

En 2012 le regroupement du CNR Palu (Centre National de Référence du Paludisme) et du CNR Chimiorésistance du Paludisme pour la région Antilles-Guyane (CNRCP AG) a donné naissance au Centre National de Référence du Paludisme (CNR du Paludisme) pour répondre aux missions définies par l'InVS.

En 2012, un total de 1 856 cas de paludisme a été déclaré au Centre National de Référence (CNR) du Paludisme par les correspondants du réseau métropolitain [35]. Un cas concerne un paludisme autochtone survenu dans les suites d'une transfusion sanguine.

A partir des 1 855 cas de paludisme d'importation finalement retenus, le nombre de cas de paludisme d'importation 2012 pour l'ensemble de la France métropolitaine est estimé à environ 3510 cas. Une diminution des cas d'environ 1,3 % par rapport à 2011, à déclarants constants, est observée.
Comme pour les dernières années, les pays de contamination sont toujours majoritairement situés en Afrique subsaharienne, les cas surviennent principalement chez des sujets d'origine africaine, résidant en France ou arrivant d'Afrique, et ils sont dus en majorité à l'espèce *P. falciparum*.
La diminution exceptionnelle du nombre des cas observés pour les Comores en 2011 se maintient (moins de 50 cas en 2012 comme en 2011). Le nombre et la proportion des accès graves sont en augmentation par rapport à l'année 2011. Un total de 9 décès est déclaré, soit une létalité de 0,48 % pour l'ensemble des cas et de 4,5 % pour les formes graves.

L'année 2012 confirme la tendance à la diminution des cas observés depuis 2000.
Cependant, en dehors des Comores pour lesquelles la forte diminution des cas observés en 2011 a été confirmée, il existe de fortes variations entre les pays à l'origine des cas sans qu'il soit possible d'établir l'origine de ces variations brutales. L'augmentation de la proportion des sujets d'origine africaine dans la distribution des cas de paludisme est une tendance nette et persistante qui semble indiquer que les mesures de prévention actuelles ont une moindre efficacité pour cette population.
Les données sur l'évolution des chimiorésistances aux antipaludiques en 2012 confirment les recommandations prises en 2008. Les rares cas de chimiorésistance à la méfloquine, à l'atovaquone-proguanil et à l'artéméther-luméfantrine en traitement curatif incitent à recommander des contrôles post-thérapeutiques tardifs (vers J28) pour ces médicaments à longue demi-vie d'élimination.

En 2012, quand une chimioprophylaxie est alléguée par le patient, celle-ci est infirmée dans 70,8 % des cas par le dosage d'antipaludique dans le plasma. Le non-respect des recommandations de prévention est à l'origine de la plupart des cas de paludisme d'importation étudiés.

La prophylaxie mécanique semble concerner de moins en moins de voyageurs au fil des années. Or il est admis que l'absence de protection mécanique anti-vectorielle est un facteur de risque de développer un paludisme d'importation [36].

Sur le plan du diagnostic et de la prise en charge du paludisme importé, le recours à un test immunochromatogaphique antigénique rapide augmente. Il est associé au frottis dans 67,8 % des diagnostics. La concordance entre le diagnostic d'espèce initial et celui réalisé au CNR du Paludisme est bonne. L'atovaquone-proguanil (Malarone®) reste la première ligne thérapeutique suivie par la quinine, la prescription de l'artéméther-luméfantrine (Riamet®) augmente et devient la troisième ligne de traitement.
Les échecs thérapeutiques curatifs, liés à la résistance parasitaire à l'atovaquone-proguanil (Malarone®), sont inférieurs à 1% sur la période 2006-2012. Aucun cas d'échec prophylactique par l'emploi de l'atovaquone-proguanil n'a été confirmé.

En dépit de la diminution du nombre de cas de paludisme d'importation constatée pendant ces deux dernières années, il est impératif de maintenir les messages de mesures de protection des voyageurs, d'autant que l'on observe toujours des formes graves et des décès.

La figure 8 illustre l'évolution du paludisme d'importation en France métropolitaine de 1986 à 2012 et montre la progression du nombre de cas chaque année en France jusqu'à une décroissance qui s'est maintenue tout au long des années 2000 et qui continue de se poursuivre. On note une poussée du nombre de cas de paludisme à partir de 1996. Plusieurs facteurs ont contribué à l'augmentation du nombre d'accès palustre comme l'augmentation du nombre de voyageurs au retour d'Afrique, due en partie à la diminution nette du coût des transports aériens vers ces pays. Parmi ces voyageurs se trouvent des immigrés faisant un voyage pour rendre visite à leur famille dans leur pays d'origine et ces voyageurs ne prennent bien souvent aucune chimioprophylaxie ou celle-ci est inadaptée. Parallèlement l'apparition et l'extension rapide de la résistance des souches de *P. falciparum* à la chloroquine ont rendu plus difficile la prise en charge prophylactique. Les nouveaux antipaludiques de synthèse tels que l'atovaquone-proguanil ou les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT) sont apparus au cours des années 2000 sur le marché. Les ACT agissent en inhibant partiellement l'apparition des gamétocytes et ont permis une diminution de la transmission, de

la morbidité et de la mortalité par paludisme dans de nombreuses zones d'endémie mais déjà les premiers cas d'échecs cliniques aux ACT ont été identifiés en Asie du Sud Est [37].

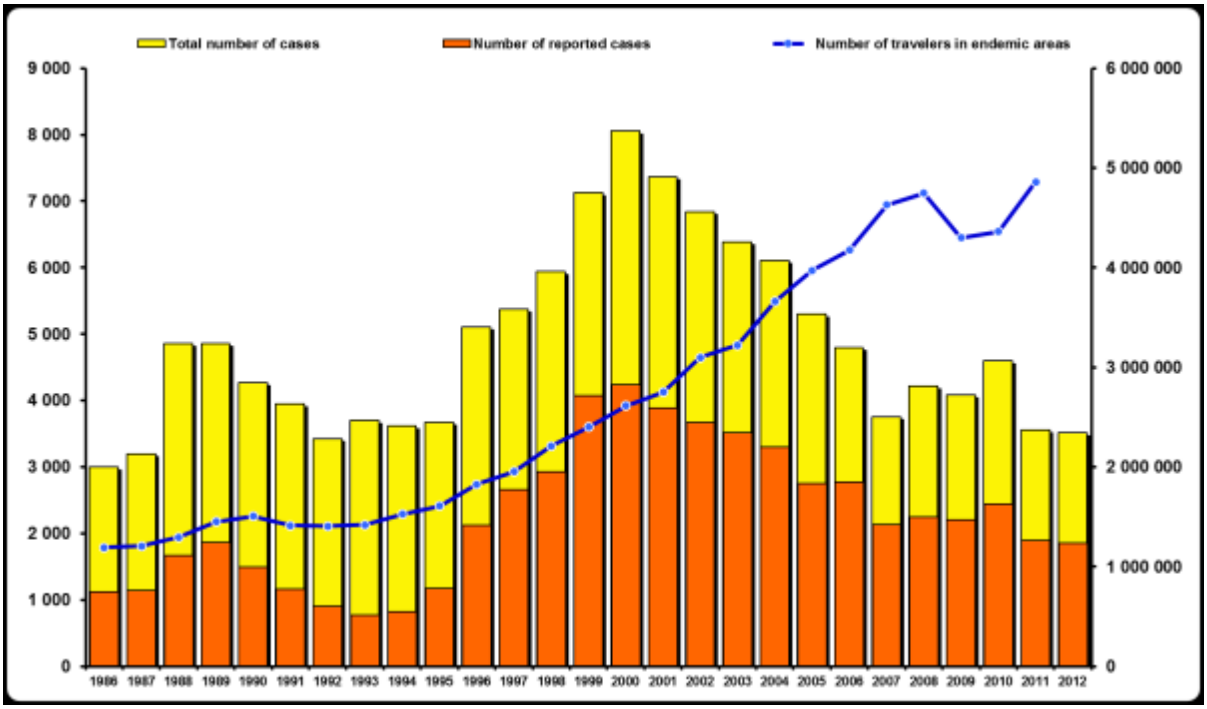

Figure 8 : Evolution du paludisme d'importation, cas déclarés et cas estimés et évolution du nombre de voyageurs vers les zones impaludées en France métropolitaine de 1986 à 2012 [35]

III-2.3 Paludisme pédiatrique d'importation

Le taux de paludisme d'importation chez les enfants de moins de 15 ans s'élevait à 14,8% en 2012 [35]. Comme chez l'adulte, les accès simples à *P. falciparum* surviennent en général dans le mois qui suit le retour (dans les 10 premiers jours surtout) mais ils peuvent être plus tardifs [7]. La majeure partie des cas est observée, comme chez l'adulte, dans des régions à forts taux de populations migrantes : Ile-de-France, Provence-Alpes-Côte-d'Azur et Rhône-Alpes [38].

La symptomatologie clinique n'est pas spécifique mais la fièvre est présente dans plus de 90% des cas. La présentation clinique du paludisme pédiatrique peut poser un problème de diagnostic en raison de la fréquence de troubles digestifs, de la toux ou de signes d'infection ORL. Le retard du diagnostic est particulièrement préoccupant en pédiatrie. Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le début du traitement varie selon les études de 4,5 jours à

9,5 jours. Le traitement ne doit être entrepris qu'à l'occasion d'une hospitalisation. Les médicaments de première ligne sont : la méfloquine, souvent précédée d'un antiémétique de type dompéridone, ou l'atovaquone-proguanil ou l'artéméther-luméfantrine, agréée aux collectivités [7].

Les publications françaises sur les cas pédiatriques de paludisme d'importation sont peu nombreuses. On peut citer l'étude de Bègué et al. [39] qui a revu les dossiers de 70 enfants hospitalisés sur une période de 2 ans pour accès palustre. L'âge moyen était de 6,5 ans. La contamination avait eu lieu en Afrique dans 92% des cas. *P. falciparum* était identifié chez 78,5% des enfants. Les signes d'appel les plus fréquents étaient la fièvre (96%) et les troubles digestifs (75%). Une splénomégalie était retrouvée dans 57% des cas et une hépatomégalie dans 44% des cas. Il s'agissait d'accès simples pour tous les enfants sauf pour un pour lequel le diagnostic de neuropaludisme a été porté.

Une autre étude menée par Castela et al. [40] avait examiné de manière rétrospective les accès palustres de sujets de moins de 15 ans ayant fait l'objet d'une notification au CNRMI entre 1995 et 1997 pour les accès simples et entre 1995 et 1998 pour les accès graves. Des accès palustres avaient été notifiés chez 1256 enfants pendant cette période de 3 ans, le tableau clinique étant celui d'un accès simple dans 90,9% des cas et d'un accès grave dans 3,1% des cas. La moyenne d'âge était de 7 ans. La majorité des cas était acquise en Afrique. L'espèce plasmodiale en cause était dans 79,2% des cas *P. falciparum*. Une chimioprophylaxie avait été suivie par 61,8% des enfants, fréquemment inadaptée et dont l'observance n'était correcte que dans 37,9% des cas. Le traitement de première intention était dans 76,1% des cas l'halofantrine. Cinquante et un accès graves ont été notifiés en 4 ans dont 17 (33,3%) répondaient aux critères de gravité de l'OMS. Deux décès ont été enregistrés.

Schématiquement, d'après cette étude, on peut dire que l'enfant qui est atteint de paludisme d'importation en France est âgé d'environ 7 ans, est un peu plus souvent originaire d'une zone d'endémie, qu'il est contaminé en Afrique (avec une exception pour les Comores) au cours d'un voyage d'été de 1 à 2 mois, avec une prophylaxie inadaptée ou absente.

III-3 Paludisme d'importation à Marseille

Marseille est une ville aéroportuaire et un lieu de transit en relation directe avec l'Afrique. Son agglomération est peuplée d'une forte population de migrants. Depuis toujours, cette ville a conservé sa capacité d'intégration et d'absorption de nombreuses populations immigrantes. De par sa situation géographique, elle s'est construite au rythme des vagues migratoires et de l'histoire coloniale africaine.

Elle se prête bien à l'étude des caractères épidémiologiques du paludisme importé et de nombreuses études ont été menées sur ce sujet pour dégager les caractéristiques épidémiologiques du paludisme d'importation à Marseille depuis les années 1970.

Des études similaires ont été réalisées dans des hôpitaux d'autres grandes villes de France, en particulier les hôpitaux parisiens. Leurs résultats sont proches de ceux rapportés à Marseille, à l'exception de quelques particularités que nous mentionnerons dans ce chapitre.

Nous avons choisi de présenter les études effectuées dans les hôpitaux de Marseille sous forme de résumés et dans un ordre chronologique.

III-3.1 Etudes réalisées dans les hôpitaux de Marseille des années 1970 aux années 2000

PENE P, ROUGEMONT A, BOURGEADE A, QUILICI M, DELMONT J. Le paludisme d'importation dans les hôpitaux de Marseille de 1973 à 1976 : caractères épidémiologiques. Bull Soc Path Ex. 1977 ; 70(6) : 596-605 [41]

Une étude réalisée de 1973 à 1976 [41] avait recensé tous les cas de paludisme confirmés parasitologiquement et hospitalisés dans les hôpitaux de la ville. Sur cette période, 96 cas de paludisme clinique avaient été recensés. Le nombre de cas annuels était alors en augmentation. On retrouvait un nombre de cas de paludisme clinique équivalent chez les migrants et chez les Européens. Chez les migrants la majorité des malades provenait d'Afrique Noire, de Madagascar ou des Comores. La majorité des atteintes était due à *P. falciparum*, responsable de trois fois plus d'infections que *P. vivax*. Peu d'infections étaient dues à *P. malariae* ou *P. ovale*. Le plus souvent les malades avaient été adressés par un

médecin généraliste. Le délai moyen entre la première consultation médicale et l'obtention de la preuve parasitologique était en moyenne de 6 jours. Une chimioprophylaxie pendant le séjour tropical n'a été qu'exceptionnellement suivie.

DELMONT J, BASTOU Y, PENE P, BOURGEADE A, RANQUE J, QUILICI M. Paludisme importé dans la région marseillaise et aspects épidémiologiques de 164 cas hospitalisés de 1973 à 1978. Med Trop. 1981 ; 41, n°2, 129-134 [42]

Une autre étude publié en 1981 [42] reprenait ces résultats et y ajoutait 68 nouvelles observations collectées en 1977 et 1978. Afin de mieux approcher la fréquence réelle du paludisme importé dans la population de l'agglomération marseillaise, cette étude avait été complétée par une enquête auprès de médecins libéraux généralistes installés dans cette ville. Il en ressortait que près des deux tiers des cas de paludisme avec confirmation parasitologique en 1978 avaient été traités en secteur médical privé. Cela soulignait l'importance de la place du médecin généraliste dans le diagnostic et la prise en charge du paludisme au retour de voyage en pays d'endémie palustre.

FAUGERE B, BOURGEADE A, PENE P, DOURY JC. Paludisme à Plasmodium falciparum chimio-résistant à l'hôpital F. Houphouet Boigny à Marseille, 1985-1986-1987. Bull Soc Path Ex. 1989 ; 82 : 118-123 [43]

Une étude menée sur trois années de 1985 à 1987 à l'hôpital Houphouët-Boigny de Marseille sur les cas de paludisme recensés durant cette période [43] mettait en évidence des cas dus à *P. falciparum* chimio-résistant. Ces cas représentaient plus de la moitié des paludismes d'importation dans cet hôpital et faisait doubler le nombre de cas annuels de paludisme, en comparaison avec les années précédentes. Il avait été relevé en 1985, 1986 et 1987, 47 cas de paludisme chimio-résistant contractés pour la plupart en Afrique francophone, le nombre de résidents et de voyageurs étant similaires.

Depuis l'ouverture de l'hôpital Houphouët-Boigny en 1978 et jusqu'en 1985, chaque année une vingtaine de cas de paludisme étaient diagnostiqués et traités. 80% étaient dus à *P. falciparum* et 85% provenaient d'Afrique au sud du Sahara, de Madagascar et des Comores expliquant la prédominance des cas à *P. falciparum*.

La fréquence des paludismes à *P. falciparum* chimiorésistants apparaît brusquement à 47% en 1985 faisant doubler le nombre de paludismes qui passe à 40 par an durant la période de l'étude.

La chimiorésistance de *P. falciparum* en Afrique est apparue en Afrique de l'Est en 1978 et son extension géographique s'est ensuite faite en quelques années en touchant successivement Madagascar en 1981, l'Afrique équatoriale et l'Afrique centrale en 1984-1985, enfin l'Afrique de l'Ouest en 1986-1987. Les cas de paludisme observés chez des sujets non immuns, voyageurs ou expatriés, permettent souvent de révéler l'émergence de la chimiorésistance dans une nouvelle région et sont de véritables sentinelles de la résistance.

BOURGEADE A, TOUZE JE, CHAUDET H, FAUGERE B, AUBRY P, PENE P. Le paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* dans les hôpitaux de Marseille en 1987, A propos de 104 cas. Bull Soc Path Ex. 1989 ; 82 : 101-109 [44]

Une enquête rétrospective a permis d'étudier les cas de paludisme à *P. falciparum* admis dans les hôpitaux de Marseille en 1987 [44]. Il a été recensé 104 cas sur l'année 1987, répartis sur 6 hôpitaux. 85 malades étaient des adultes et 19 des enfants. Sur 19 enfants, 18 étaient des Comoriens. Sur 104 cas, 70 étaient des Européens et 23 des Comoriens. Une chimioprophylaxie régulière (presque toujours par chloroquine) au moment des premiers symptômes avait été observé par 45 patients. L'anomalie la plus fréquente était la thrombopénie. Tous les paludismes s'étaient déclarés dans le mois qui suivait le retour d'une zone d'endémie. La sensibilité de la souche aux antimalariques a été étudiée 35 fois avec succès : 28 souches étaient résistantes à la chloroquine, 3 avaient une sensibilité diminuée à la quinine. La majorité des souches résistantes provenait d'Afrique centrale. Deux malades sont décédés. Cette étude mettait en évidence la progression de la chimiorésistance aux antipaludiques puisque dans les études menées avant les années 1980 [41], le paludisme d'importation était la sanction d'une chimioprophylaxie absente ou imparfaite. La proportion des patients ayant vu se développer un paludisme malgré une prophylaxie permanente à la chloroquine atteignait 45% dans cette étude.

PAROLA P, GAZIN P, PRADINES B, PARZY D, DELMONT J, BROUQUI P. Marseilles : a Surveillance Site for Malaria from the Comoros Islands. J Travel Med. 2004 ; 11 : 184-186 [45]

Des centres de santé en Europe peuvent servir de sentinelles à l'évolution de l'endémie palustre de certains pays impaludés d'où provient une importante communauté d'immigrés comme c'est le cas à Marseille où vit la plus grande communauté comorienne en dehors des Comores. Le paludisme représente un véritable problème de santé publique dans l'archipel des Comores. De 1999 à 2002, la proportion de patients hospitalisés pour paludisme à l'hôpital Nord de Marseille et originaire des Comores est passée de 57,3% à 66,7%.
Une étude [45] a comparé deux groupes de patients infectés par *P. falciparum*. Le premier groupe de patients était originaire des Comores et constituait 56% du total des patients. Le deuxième groupe était constitué de patients non originaires des Comores. Des différences sont apparues entre les deux groupes. Les Comoriens avaient suivi une chimioprophylaxie de façon moins fréquente (différence non significative), ils avaient consulté moins souvent un médecin avant de se rendre aux urgences, des céphalées et vomissements étaient plus souvent rapporté, enfin le développement de formes graves de paludisme était moins fréquent chez les Comoriens.

85% des patients originaires des Comores n'avaient pris aucune chimioprophylaxie et 11% l'avaient prise de façon inadéquate. Les raisons de ce défaut de chimioprophylaxie incluaient un manque d'informations, la croyance d'une prémunition persistante et le coût élevé des médicaments antipaludiques. Des efforts doivent être faits pour améliorer la prophylaxie avant un départ vers les Comores au sein de la communauté comorienne.

La chimiorésistance de *P. falciparum* importé des Comores était une autre difficulté majeure dans le contrôle de cette maladie. Une étude portant sur la chimiosensibilité de *P. falciparum* importé des Comores à Marseille en 2002-2003 [46] avait trouvé que la moitié des souches de *P. falciparum* analysées était résistante à la chloroquine. Une importante résistance des souches comoriennes de *P. falciparum* aux antifoliniques était également notée (50% au cycloguanil et 40% à la pyrimethamine). 25% des souches testées étaient résistantes à l'atovaquone et 7% à la méfloquine.
La possibilité d'analyser un grand nombre de souches comoriennes à Marseille permet de fournir des éléments essentiels pour les choix de chimioprophylaxie des voyageurs, mais aussi pour la politique de lutte antipaludique aux Comores.

PAROLA P, MINODIER P, SOULA G, JAFFRE Y, BADIAGA S, RETORNAZ K, GARNIER JM, DELMONT J, PARZY D, BROUQUI P. Le paludisme d'importation à l'Hôpital Nord de Marseille en 2001-2003 : étude prospective de 352 cas. Med Mal Infect. 2005 ; 35 : 482-488 [30]

L'objectif de cette étude [30] était d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, parasitologiques et les modalités thérapeutiques utilisées dans les cas de paludisme hospitalisés à l'Hôpital Nord de Marseille de 2001 à 2003. Il s'agissait de la première étude réalisée suite à la fermeture de l'hôpital Houphouët-Boigny qui était le centre de référence pour les maladies tropicales à Marseille.

352 patients dont 240 adultes et 112 enfants avaient été inclus. La grande majorité d'entre eux avaient été infestés lors d'un séjour aux Comores, à l'occasion de séjours périodiques pour visites familiales. La période estivale s'accompagnait d'une augmentation du nombre de cas hospitalisés, entre les mois d'août et octobre, période correspondant au retour des grandes vacances d'été. *P. falciparum* était l'espèce dominante. La chimioprophylaxie antipaludique était mal prise (inadaptée ou inexistante) aussi bien chez les adultes (97,5% des patients infestés aux Comores) que chez les enfants (98%). La chloroquine restait le médicament le plus utilisé en chimioprophylaxie bien que les Comores soient classées en zone de chloroquinorésistance 3. Les formes graves étaient plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes. La proportion de malades adultes en provenance des Comores a augmenté durant les trois années de l'étude. L'halofantrine était utilisée pour le traitement des accès simples à *P. falciparum* chez l'enfant. Chez l'adulte, le traitement de première intention utilisé était l'atovaquone-proguanil. Une association intraveineuse de quinine-clindamycine durant trois jours était utilisée en cas de vomissements. 57,5% des patients adultes avaient consulté avant d'être hospitalisé. 79% avaient consulté leur médecin généraliste. Lors de ces consultations, le diagnostic de paludisme avait été évoqué pour 53% des malades. Des conseils médicaux avant le départ avaient été recherchés par 48,3% des 240 adultes, conseils obtenus auprès de leur généraliste pour 78,4% des patients.

Cette étude confirmait la prédominance de la population comorienne dans les cas de paludisme d'importation à Marseille. Il était retrouvé une chimioprophylaxie bien souvent absente ou inadéquate à l'origine de la plupart des cas bien que la chimiorésistance de *P. falciparum* joue également un rôle dans la survenue de la maladie. D'autres études menées dans les années 1990 et le début des années 2000 [47,48] avaient déjà mis en évidence cette particularité propre à la ville de Marseille.

III-3.2 Paludisme d'importation dans la population comorienne de Marseille

Marseille abrite une importante population comorienne, dont les échanges avec le pays d'origine restent intenses.
60 à 86% des cas de paludisme d'importation pris en charge dans les hôpitaux à Marseille au cours des 20 dernières années ont été contractés dans l'archipel des Comores. La quasi-totalité des malades avait une origine comorienne et s'était infectée lors d'un séjour pour visite familiale [49].
La communauté comorienne de Marseille est la plus grande communauté comorienne en dehors des Comores. Elle est constituée de près de 80 000 individus au recensement de 2004, et est particulièrement exposée au risque de contracter le paludisme par ses nombreux voyages dans son archipel d'origine. Ce risque ne concerne plus seulement les premiers migrants des deux vagues migratoires successives des années 1940 et 1970-1980, mais aussi leurs descendants [49].

Les Comoriens sont arrivés à Marseille dès les années 1940. Il s'agissait de navigateurs recrutés par les compagnies de messageries maritimes ou la compagnie des Indes. Une nouvelle immigration de jeunes adultes débuta dans les années 1970, motivée par la réussite des anciens navigateurs. Le regroupement familial facilité à partir de 1974 et la déclaration d'indépendance des Comores en 1975 furent à l'origine d'une grande vague de départs pour Marseille jusque dans les années 1990 [50].
Ainsi, parmi toutes les populations présentes à Marseille, la population d'origine comorienne est la plus importante, faisant classiquement de cette ville « la capitale mondiale des Comores ».

Les déplacements sont très fréquents vers l'archipel comorien, où la prévalence du paludisme reste élevée tout au long de l'année. En effet le paludisme est une maladie endémique aux Comores, où les quatre espèces de *Plasmodium* circulent. Il représente un problème majeur de santé publique et figure au premier rang des pathologies déclarées dans le pays. L'ensemble de l'archipel des Comores est classé actuellement dans le groupe 3 de chimiorésistance pour le paludisme.

De nombreux adultes ayant perdu leur prémunition du fait d'un séjour de plusieurs mois en métropole contractent le paludisme lors de vacances au pays.
Le paludisme d'importation au retour des Comores est responsable de la grande majorité des cas de paludisme importés dans cette ville. *P. falciparum* est responsable de près de 9 cas sur 10 [49].

Le défaut de prophylaxie, une chimioprophylaxie mal prise ou inadaptée au niveau de chimiorésistance de *P. falciparum* aux Comores sont identifiés pour la grande majorité des malades [49].
Selon une étude portant sur le paludisme d'importation des Comores de 2001 à 2011 [51], seuls 56,4% des patients de l'étude avaient suivi une chimioprophylaxie contre le paludisme. Les enfants étaient plus nombreux à la suivre (79,1% vs 45,3% des adultes) et plus observants (32,7% vs 25,5%), bien que l'observance totale soit très faible (28,6%).
Dans 87,3% des cas, la chimioprophylaxie prise n'était pas adaptée à la zone de chloroquinorésistance (principalement chloroquine et chloroquine-proguanil), alors que les Comores appartiennent à la zone 3 de chloroquinorésistance.
La prise majoritaire de chloroquine en chimioprophylaxie peut s'expliquer par son faible coût et par le fait qu'elle a été le traitement de référence de l'accès palustre simple pendant de nombreuses années.

Plus de la moitié des patients de cette étude avait eu recours à un médecin généraliste pour une fièvre au retour de leur voyage, avant d'être pris en charge à l'hôpital. La médecine libérale a donc un rôle central à jouer dans la détection des cas de paludisme.

Les Comoriens habitant en France et se rendant dans leur archipel d'origine constituent une population à risque concernant le paludisme du fait de séjours fréquents et longs, d'une immunité diminuée ou disparue et d'une compliance mauvaise vis-à-vis de la protection.
Les nouvelles générations de descendants de migrants, nées en France, ayant vécu en France et dépourvues de toute immunité antipaludique, représentent des populations particulièrement à risque de déclarer une forme grave de paludisme lors d'un séjour dans le pays d'origine de leurs parents.

Une diminution globale du nombre de cas de paludisme d'importation à Marseille est observée depuis le début des années 2000, quel que soit le pays d'exposition. Jusqu'en 2010,

la proportion des cas de paludisme importés des Comores restait stable avec une moyenne de 65,5% [51].
L'année 2011 enregistrait une baisse brutale des cas de paludisme au retour des Comores, de 83,3% par rapport à l'année 2010, tandis que le nombre de cas de paludisme importé des autres pays restait stable. En 2011, le paludisme importé des Comores ne représentait plus que 28% de l'ensemble des cas de paludisme importé. Cette diminution exceptionnelle des cas importés des Comores s'est maintenue en 2012 [35].

La diminution des cas n'est pas attribuable à un changement de comportement des patients. La plupart d'entre eux n'ont pas suivi de chimioprophylaxie ou bien celle-ci est mal conduite ou inadaptée au niveau de chimiorésistance des Comores. La méconnaissance des chimiorésistances, les croyances encore bien ancrées et le coût des molécules efficaces, non remboursées, peuvent expliquer ce défaut d'observance. L'hypothèse la plus probable pour expliquer la diminution importante du nombre de cas de paludisme importé des Comores est celle d'une diminution de la transmission locale du paludisme. La stratégie instaurée sur place, avec les programmes nationaux de lutte contre le paludisme, l'utilisation des dérivés de l'artémisinine comme thérapeutiques et l'utilisation massive des moustiquaires imprégnées, traduit la prise de conscience des autorités comoriennes de la gravité du paludisme, et leur volonté de l'éliminer de l'archipel. Cet investissement est probablement la raison principale de la récente chute de l'incidence du paludisme importé des Comores à Marseille.

Le paludisme d'importation au retour des Comores reste une préoccupation sanitaire à Marseille. Il est responsable de la majorité des cas de paludisme pris en charge dans les hôpitaux marseillais, aussi bien chez les adultes que chez les enfants. La place des médecins généralistes dans le diagnostic et la prévention de cette pathologie est essentielle car le nombre de paludisme d'importation dans cette ville n'exclut pas le médecin généraliste de pouvoir être confronté à cette pathologie.

III-3.3 Paludisme pédiatrique d'importation à Marseille

Comme au niveau national, peu d'études ont été réalisées sur le paludisme pédiatrique d'importation à Marseille. On peut citer l'étude de Minodier et al. [52] parue en 1999 et réalisée à l'hôpital de la Timone sur une période de 10 ans, de janvier 1987 à décembre 1997,

portant sur l'étude de 315 cas de paludisme pédiatrique d'importation hospitalisés dans cet hôpital.

Parmi les 315 observations incluses, 86% des enfants revenaient d'un séjour dans l'archipel des Comores. Ce chiffre reflétait bien la situation très spécifique du paludisme d'importation à Marseille liée à l'importance de la population immigrée d'origine comorienne dans cette ville. 20% des patients n'avaient pris aucune chimioprophylaxie, et 77% de ceux qui en prenaient ne le faisaient pas de façon satisfaisante. Compte tenu de la variabilité de la chloroquinosensibilité dans le temps, notamment aux Comores où les premières souches chloroquinorésistantes ont été décrites au début des années 1990, il apparaît a posteriori que la chimioprophylaxie n'était correctement prescrite que dans un peu plus d'un tiers des cas.
Le plus souvent, la symptomatologie clinique débutait dans le mois qui suivait le retour en France. Une fièvre, une splénomegalie, des troubles digestifs étaient les signes les plus fréquemment retrouvés.
La majeure partie des enfants avait moins de cinq ans. La surreprésentation de la classe d'âge inférieure à cinq ans correspond à un profil de zone endémique, où les sujets non immuns s'infectent dans les premières années de vie, puis développent une prémunition.
Dans 76% des cas, l'espèce en cause était *P. falciparum*, mais les co-infections parasitaires étaient fréquentes.

Le traitement curatif majoritairement utilisé était l'halofantrine mais des rechutes étaient notées avec cette molécule. Depuis la conférence de consensus de 1999, les pratiques ont changé [7]. La méfloquine est de plus en plus utilisée et reste le traitement de choix dans les services qui ont abandonné l'halofantrine. L'atovaquone-proguanil est donnée hors AMM dans plusieurs services de pédiatrie. Enfin, la quinine orale est rarement utilisée. En termes de chimioprophylaxie, le suivi restait imparfait, d'autant que la prescription n'était pas toujours adaptée à la zone du séjour [52].

Le paludisme pédiatrique d'importation reste rare en France et de diagnostic difficile au vu de l'inconstance de la splénomégalie et de la fréquence relative d'autres points d'appel, comme des troubles digestifs, de la toux ou des signes d'infection ORL. Le délai de recours aux soins est plus court chez les enfants que chez les adultes mais le délai diagnostique est similaire ce qui laisse supposer que les médecins et pédiatres pensent moins au paludisme d'importation

en première intention chez les enfants que chez les adultes [51]. Le diagnostic repose sur le frottis sanguin et la goutte épaisse qui reste utile en cas de faible parasitémie.

Pour *P. falciparum*, les parasitémies plus élevées chez les enfants que chez les adultes suggèrent une plus grande susceptibilité des jeunes générations à déclarer des formes graves. En effet, si les migrants sont encore partiellement protégés par la prémunition qu'ils ont acquise dans leur enfance au pays, les jeunes générations sont plus exposées à développer un paludisme avec une expression clinique grave [49].

III-4 Autres modalités épidémiologiques de transmission du paludisme

III-4.1 Paludisme réintroduit

Le paludisme réintroduit correspond aux premiers cas transmis dans une zone non endémique par des vecteurs locaux à partir de sujets porteurs de gamétocytes. Il suppose l'aptitude des anophèles locaux à transmettre des souches de *Plasmodium* venues d'ailleurs. Il peut en résulter l'installation d'un paludisme autochtone.

Trente cas de *P. vivax* ont été relevés en Corse dans les années 1970 et 1971 alors que l'endémie palustre sur cette île paraissait éteinte au cours des années 1960 sous l'influence d'une lutte anti-vectorielle bien conduite [53].
Les conditions d'éclosion de cette épidémie de paludisme réintroduit dans un ancien foyer historique ont été clairement établies [54] :

la lutte anti-anophélienne avait été progressivement abandonnée au profit d'une lutte contre les *Culex* et les *Aedes*, facteurs de nuisance pour les touristes des plages de la Côte Est. Les populations *d'Anopheles labranchiae* étaient donc abondantes ;

un grand nombre d'immigrants originaires d'Afrique du Nord s'étaient implantés en Corse à cette période et parmi eux des porteurs de gamétocytes de *P. vivax*, souche méditerranéenne ;

les conditions climatiques dans l'île étaient favorables une grande partie de l'année au déroulement du cycle sporogonique chez l'anophèle.

Des mesures simples de prophylaxie dans la population concernée associées à une reprise de la lutte anti-vectorielle avaient rapidement réussi à contrôler le problème.

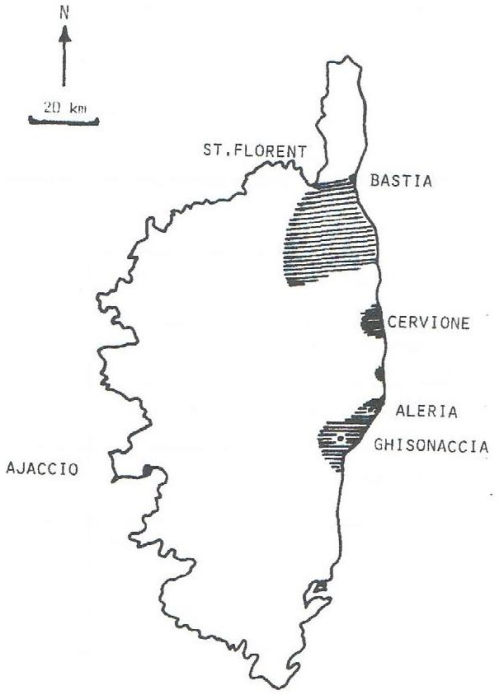

Figure 9 : Paludisme réintroduit en Corse 1970-1971 : 30 cas [53]

Un cas de paludisme autochtone à *P. vivax* a été détecté en Corse durant l'été 2006 [55]. Il s'agissait du premier cas de paludisme autochtone en Corse depuis 1972. La Corse est une ancienne région d'endémie palustre, caractérisée depuis plusieurs années par une situation d'anophélisme sans paludisme, du fait de la présence des anophèles *An. labranchiae* et *An. sacharovi*, capables de transmettre le paludisme à *P. vivax*.

Ce cas autochtone concernait un homme de 59 ans résidant dans le Var, ayant séjourné du 17 juin au 11 août 2006 sans discontinuer à Porto en Corse du Sud. Il a déclaré des signes cliniques associant une hyperthermie et des signes digestifs le 5 août et a été hospitalisé au centre hospitalier d'Ajaccio. Lors de son hospitalisation qui a duré 12 jours, il a été traité par de la quinine pour un accès palustre à *P. vivax*. Le diagnostic d'espèce *P. vivax* a été confirmé par le CNR du paludisme. Le patient n'avait jamais voyagé en zone d'endémie palustre et n'avait pas transité par un aéroport depuis plus de 10 ans.

Un cas importé le 9 juillet 2006 était signalé à Porto, cas de paludisme importé à *P. vivax* chez un patient au retour de Madagascar.

La séquence d'apparition des signes de paludisme d'un cas importé le 9 juillet et d'un cas autochtone le 5 août, tous deux à Porto, évoquait une transmission par un anophèle local. Aucun autre cas de paludisme à *P. vivax* et aucun autre cas autochtone n'avaient été détectés en Corse pendant cette période de juin à septembre 2006. Aucune chaîne de transmission pérenne du paludisme ne s'était installée dans l'île.

III-4.2 Paludisme aéroportuaire

III-4.2.1 Paludisme d'aéroport

Le paludisme d'aéroport est une forme particulière de paludisme autochtone. Il est dû à la piqûre d'un anophèle infecté par un *Plasmodium* en zone impaludée, le vecteur ayant été transporté par voie aérienne en zone indemne [56].
Un cas de paludisme d'aéroport se définit par la présence de *Plasmodium* au frottis sanguin ou à la goutte épaisse chez une personne ne pratiquant pas de toxicomanie intraveineuse, n'ayant pas reçu de transfusion sanguine récemment, vivant en zone non endémique et n'ayant pas voyagé en zone d'endémie palustre pendant les 12 mois précédents le début des signes cliniques. C'est une maladie à déclaration obligatoire en France [57].
Plusieurs cas de paludisme à *P. falciparum* survenant en France puis, dans d'autres pays européens, chez des patients n'ayant jamais voyagé en zone d'endémie, ont attiré l'attention sur de nouvelles modalités de transmission. La discussion sur le caractère autochtone de ces cas s'est bientôt déplacée vers la mise en cause d'anophèles transportés par avion à partir des zones tropicales [58] et la terminologie de paludisme d'aéroport a été employée [59].

La quasi exclusivité de l'espèce *P. falciparum* dans la responsabilité de ces paludismes d'aéroport a milité pour l'origine tropicale des anophèles. La gravité du paludisme d'aéroport s'explique par la fréquence de *P. falciparum* infectant des individus non prémunis et par un retard diagnostique souvent important.

Si l'on examine l'évolution du nombre de cas depuis 1969, date de survenue des deux premiers cas français identifiés comme paludisme d'aéroport [60], on constate une augmentation apparente du nombre de cas au fil des années, qu'il est tentant de rapprocher de l'augmentation du trafic aérien en provenance des pays tropicaux.

De 1969 à 2008, 30 cas de paludisme d'aéroport ont été déclarés en France, dont 2 au cours de l'été 2008 [56]. Les derniers cas déclarés en France avant la survenue de deux nouveaux cas en 2008 remontaient à 1999, où quatre personnes avaient été infectées par *P. falciparum* autour de l'aéroport de Roissy Charles de Gaulle [61].

Le CHU de Nice a signalé le 23 août 2008 deux cas de paludisme à *P. falciparum* chez un couple de jeunes parisiens n'ayant pas voyagé dans une zone impaludée. Ces deux personnes sont arrivées dans le sud de la France le 13 août et ont présenté des premiers signes cliniques les 18 et 19 août 2008. L'Entente interdépartementale pour la démoustication du littoral méditerranéen (EID) a effectué une recherche du moustique vecteur anophèle autour du lieu de vacances des deux personnes, situé à Saint Raphael (Var) afin d'écarter l'hypothèse d'un paludisme autochtone.
Précédemment ces deux personnes avaient séjourné à 7 km de l'aéroport Roissy Charles de Gaulle du 5 au 7 août, puis en Normandie entre le 8 et le 12 août.
Le diagnostic de paludisme d'aéroport semble le plus probable, un moustique importé d'un pays impaludé via l'aéroport de Roissy ayant pu transmettre le paludisme [56].

La prévention du paludisme d'aéroport repose aussi sur la lutte antivectorielle à bord des aéronefs quittant les zones d'endémie par la diffusion d'insecticide dans les cabines et les soutes [62].
La désinsectisation implique la pulvérisation d'insecticide de type pyréthrinoïde dans diverses parties de l'aéronef. Cette procédure, qui vise à prévenir la transmission de maladies par les insectes, doit s'appliquer à tout aéronef décollant d'un aéroport situé en zone d'endémie palustre ou arbovirale, y compris les DOM-TOM (à l'exception de Saint Pierre et Miquelon). Les aéroports recevant des vols internationaux doivent s'assurer que la désinsectisation a bien été réalisée. Sinon, elle doit être faite dès l'arrivée de l'aéronef.

Le règlement sanitaire international oblige à la désinsectisation des avions avant le décollage d'une zone infestée et à l'arrivée dans un pays « où l'importation des vecteurs pourrait causer la transmission du paludisme » [63].

La désinsectisation peut se faire soit en pulvérisant un insecticide dans la cabine et dans les soutes, soit par un dépôt à activité rémanente sur les parois et les planchers des cabines et des

soutes. Quelle que soit la méthode employée, la mortalité des moustiques dans un aéronef traité n'est pas de 100%.

Le nombre de cas de paludisme d'aéroport est infime en regard du nombre de paludisme d'importation observé en France. Il doit néanmoins être évoqué devant un syndrome fébrile persistant, notamment s'il est accompagné d'une baisse des plaquettes sanguines, chez des résidants de communes situées aux alentours d'aéroports internationaux.
La connaissance de ce type d'infection palustre est primordiale pour les médecins exerçant à proximité d'aéroports afin de limiter le retard du diagnostic potentiellement fatal pour les patients.

III-4.2.2 Paludisme des ports : à propos de 2 cas

Des anophèles infectés peuvent aussi être importés par des navires en provenance de pays tropicaux d'endémie palustre et être à l'origine de paludisme des ports [56].

Deux cas de paludisme à *P. falciparum* ont été observés pendant l'été 1993 chez des habitants d'un quartier du port de Marseille qui n'avaient jamais voyagé outre-mer et incitent à penser qu'à côté du paludisme d'aéroport pourrait exister un paludisme de port maritime dépendant de modalités similaires de transmission [64].

Le premier cas rapporté a concerné une patiente âgée de 64 ans habitant quai de la Joliette en bordure du port et hospitalisée pour fièvre rémittente et persistante malgré une antibiothérapie. Une vérification de la thrombopénie par comptage manuel des plaquettes en microscopie optique révèlera 400 000 trophozoïtes de *P. falciparum* par millilitre soit 10% de parasitémie. La patiente a séjourné pendant 5 jours en réanimation où elle a reçu un traitement par quinine intra-veineuse. L'évolution a été marquée par la disparition de la parasitémie au 3^{e} jour d'hospitalisation et la récupération d'une conscience normale au 4^{e} jour avec retour à l'apyrexie.

Le deuxième cas concernait un patient âgé de 67 ans, docker occasionnel, résidant sans domicile fixe dans le quartier du port de Marseille. Le patient avait présenté des vertiges, des céphalées et des myalgies avant d'être admis à l'hôpital. Il avait par la suite présenté une

désorientation temporo-spatiale ainsi qu'une agitation motrice. La présence d'une thrombopénie au bilan biologique avait fait réaliser un frottis sanguin révélant 248 500 trophozoïtes de *P. falciparum* par millilitre soit un taux de parasitémie à 7%. Après avoir reçu de la quinine en perfusion intra-veineuse, les symptômes cliniques s'étaient amendés et la parasitémie avait disparu au 5^{e} jour de traitement.

L'admission hospitalière à 7 jours d'intervalle de deux patients atteints d'un paludisme acquis localement et n'ayant pas quitté depuis plusieurs années le même quartier en bordure du Port Autonome de Marseille a fait évoquer l'hypothèse de l'importation par bateau d'un ou plusieurs anophèles infestés.
Les conditions climatiques du mois d'août 1993 étaient particulièrement favorables à la survie d'anophèles adultes. Les deux cas de paludisme rapportés se sont caractérisés par leur gravité consécutive à des parasitémies très élevées. Les cas de paludisme grave sont plus fréquents dans les paludismes de port et d'aéroport car ils surviennent chez des sujets non prémunis et il existe un retard de diagnostic.
L'hypothèse d'une piqûre infectante des deux patients par un anophèle local s'étant contaminé auparavant chez des porteurs de gamétocytes de *P. falciparum* n'a pu être envisagée, aucun gîte d'espèce anophélienne n'étant connu sur le territoire de la commune de Marseille.

Les résultats de l'enquête épidémiologique étaient en faveur de l'importation par un bateau en provenance d'Afrique tropicale d'anophèles infestants qui, pendant leur transport et à leur arrivée, ont bénéficié de conditions climatiques favorables à leur survie.

Dans les régions tropicales d'endémie palustre, *P. falciparum* est une espèce plasmodiale largement prédominante dont la transmission est favorisée par la pullulation des anophèles lors de la saison des pluies qui coïncide en Europe avec la saison estivale. C'est aussi à cette même époque de l'année que la plupart des cas de paludisme d'aéroport surviennent.

III-4.3 Cas indéterminés

Sous cette terminologie sont rassemblés des cas dont l'épidémiologie est difficilement compréhensible voire inexplicable.

Par exemple, de 1969 à 1978, 7 cas ont été déclarés dans la moitié Nord de la France, en dehors de tout contexte épidémique, dans des régions à climat peu favorable à une transmission facile de l'infection. L'espèce plasmodiale en cause était *P. falciparum* dans 5 cas [53]. Parmi ces cas, il pourrait s'agir de paludisme aéroportuaire puisque un patient atteint habitait Le Bourget donc à proximité d'un aéroport. L'autre hypothèse la plus probable est la contamination par la piqûre d'un anophèle local s'infectant lui-même sur un porteur de gamétocytes.

Deux autres cas de paludisme à *P. falciparum* suspects d'être des cas de paludisme autochtone ont été rapportés en 2006 [65]. Une transmission par un anophèle local a été suspectée mais n'a jamais été confirmée par les investigations entomologiques à la différence du cas survenu en Corse l'été 2006 qui s'est bien avéré être un authentique cas de paludisme autochtone [55].

III-4.4 Paludisme post-transfusionnel

Avec la multiplication des voyages et les brassages de populations, il est de plus en plus difficile de sélectionner des donneurs n'ayant jamais séjourné en zone d'endémie palustre. Si le premier cas de paludisme post-transfusionnel a été décrit en 1911, cet accident s'est répété depuis lors à plusieurs reprises [9].

Entre 1960 et 1980, 82 cas de paludisme post-transfusionnel avec une prédominance de *P. falciparum* ont été dénombrés en France [66]. Actuellement le risque de paludisme post-transfusionnel est très faible en France, estimé à 1 pour 8 millions de dons [67].

Parmi les quatre espèces de paludisme, *P. malariae*, dont la survie est la plus longue dans l'organisme est l'espèce prédominante des accidents transfusionnels dans le monde. La réaction sérologique d'immunofluorescence indirecte représente un moyen très efficace de dépistage des donneurs susceptibles de transmettre l'infection. Un test sérologique négatif est particulièrement utile car il indique l'absence de toute infection paludéenne antérieure [68].

L'inoculation du paludisme par voie transfusionnelle est grave. La prévention est basée sur l'interrogatoire du donneur. Il faut respecter un délai de 4 mois après le retour d'un voyage

dans un pays impaludé avant de pouvoir donner son sang et jusqu'à trois ans après la dernière crise en cas d'antécédent de paludisme [69].

Une suspicion de paludisme post-transfusionnel à *P. falciparum* diagnostiquée le 08/11/12 a été déclarée le 09/11/12 sous la forme d'une fiche d'évènement indésirable receveur, chez une patiente transfusée 21 jours auparavant de deux concentrés de globules rouges (CGR) [70]. En l'absence de séjour en zone d'endémie palustre, une origine transfusionnelle a donc été suspectée.

L'établissement français du sang (EFS) Nord de France, où ont été prélevés ces deux CGR, a diligenté une enquête. L'un des donneurs, né au Bénin, ayant signalé une crise de paludisme traitée vers l'âge de 10 ans et en France depuis fin 2010, avait fait l'objet d'un dépistage négatif des anticorps antipaludiques, ayant permis la libération du don. L'autre donneur, une femme d'origine caucasienne faisant des dons de sang réguliers, n'avait pas fait de voyage en zone d'endémie à *P. falciparum*. En l'absence d'exposition, le don n'avait pas fait l'objet d'un dépistage des anticorps antipaludiques. Les résultats de l'ELISA et de l'immunofluorescence indirecte (IFI) réalisés a posteriori se sont avérés négatifs.

La contamination transfusionnelle avérée a pour origine un donneur sans anticorps antipaludiques détectés. Il s'agit du premier cas français de paludisme post-transfusionnel décrit à partir d'un donneur de sang ayant une sérologie négative. Une déclaration de réactovigilance a été réalisée.

III-4.5 Paludisme de la seringue

La malariathérapie, ou injection de *P. vivax* pour le traitement des paralysies générales, ne se fait plus. L'utilisation systématique de la méthode d'impaludation thérapeutique pour le traitement de la syphilis nerveuse (paralysie générale progressive) revient au psychiatre viennois Wagner-Jauregg [71].

La transmission du paludisme par l'intermédiaire d'une seringue souillée est connue depuis 1949 où des cas ont été décrits lors d'injection intramusculaire de pénicilline, ou intraveineuse de novarsénobenzole pour le traitement de la syphilis. Cette pathologie fait partie des complications imprévues de la toxicomanie [9].

III-4.6 Paludisme par piqûre accidentelle

Il s'agit de cas plus rares où des sujets ont contracté le paludisme en manipulant du sang paludéen (accident d'exposition au sang AES). En milieu de soins, 22 cas de paludisme après AES ont été publiés dans le monde depuis 1966, dont un cas mortel en France en 1997. Parmi ces cas, 8 contaminations par *P. falciparum* ont été décrits chez des soignants ou personnels de laboratoire en France [72].

III-4.7 Paludisme congénital

Il est rare en France (environ un cas tous les deux ans en France) mais plus fréquent en zone d'endémie. Il a été longtemps discuté car le passage d'hématies maternelles dans le sang fœtal était réfuté. Des études expérimentales chez la souris ont montré que l'hématozoaire passe chez le fœtus dans plus de 90% des cas. La parasitémie augmente en fin de grossesse, et les parasites s'accumulent dans le placenta. En cas d'accès palustre chez la mère, au moment de l'accouchement, le diagnostic est aisé sur l'examen du sang du cordon.

En cinquante ans, depuis la disparition des cas autochtones de paludisme en Europe et en Amérique du Nord, une cinquantaine de cas ont été publiés aux Etats Unis et de 1978 à 2005, un peu moins d'une quinzaine en France [73].

IV- EVALUATION DU RISQUE DE REEMERGENCE DU PALUDISME AUTOCHTONE DANS LE DEPARTEMENT DES BOUCHES DU RHONE

Les reprises de transmission dans des régions d'anophélisme autrefois impaludées, dues à la présence de porteurs de gamétocytes pendant la saison chaude, dans des foyers historiques restés favorables sur le plan vectoriel et climatique, peuvent nous conduire à nous interroger sur les risques de reprise de transmission du paludisme autochtone en France. Le nombre de cas de paludisme d'importation chaque année en France, de l'ordre de 3000 par an, n'est pas négligeable et représente autant de porteurs potentiels de gamétocytes. La question s'est déjà posée, notamment en 1972 sur le risque de réimplantation du paludisme dans la région de Fos [74].

Les trois cas récents de transmission suspectée être autochtone en France poussent à s'interroger sur le potentiel paludogène actuel de la France [55, 65]. Des cas de transmission autochtone, le plus souvent isolés, ont également été observés en Europe et soulignent que ce potentiel paludogène ne semble pas nul en Europe [75].

Les facteurs nécessaires à la constitution d'un foyer de paludisme sont les suivants [21] :

- présence d'une population anophélienne suffisante en nombre avec un contact suffisamment étroit avec la population humaine ;
- introduction de porteurs de gamétocytes qui doit être importante et brusque pour atteindre une densité suffisante dans la région avec des conditions climatiques favorables à la transmission ;
- compatibilité entre parasite introduit et anophèles locaux ;
- conditions climatiques favorables à la transmission.

La question du réchauffement climatique dans le développement et l'extension du paludisme est liée au cycle de développement des espèces plasmodiales chez les anophèles vecteurs [76]. Entre le moment où un anophèle ingère les formes sexuées du parasite lors d'un repas de sang sur un homme infecté et celui où il pourra transmettre la maladie, il s'écoule un délai variable, fonction de la température ambiante, qui correspond à la transformation, la multiplication, puis la migration du parasite vers les glandes salivaires de l'anophèle. Ce délai, dont le minimum est d'environ 8 à 12 jours selon les espèces plasmodiales, est d'autant plus long que la température est faible. En dessous de 16°C à 20°C, la température est insuffisante pour que le cycle de développement du parasite chez un anophèle soit achevé avant la mort du moustique. Un réchauffement même faible de la température est ainsi susceptible de favoriser la transmission du paludisme. Cependant dans les régions du monde où le paludisme est

instable ou a autrefois été éradiqué, le réchauffement climatique n'est pas en mesure d'entraîner une augmentation ou une réintroduction du paludisme, car d'autres facteurs ont un rôle beaucoup plus important dans l'épidémiologie et le contrôle de cette affection que les seuls paramètres climatiques.

Les changements d'origine anthropique sont souvent les principaux facteurs responsables de résurgences de maladies vectorielles et notamment du paludisme [77]. L'urbanisation, les déplacements et migrations de populations, les modifications des paysages, la généralisation des échanges, la dégradation des systèmes de santé, l'arrêt des programmes de luttes, constituent autant de bouleversements, souvent très marqués dans les pays en voies de développement, qui favorisent la recrudescence du paludisme [78].

Une étude a été menée visant à évaluer le risque de réémergence du paludisme autochtone en Camargue [75]. Cette région se caractérise par la présence conjointe de vecteurs potentiels de *Plasmodium*, associés à des *Plasmodium* importés par divers flux de populations (touristes, travailleurs saisonniers, immigrants, …).
L'évaluation du risque implique l'étude du système vectoriel potentiel. La compréhension de celui-ci nécessite une approche globale s'intéressant à l'homme, hôte unique et réservoir de *Plasmodium*, et aux espèces d'anophèles, moustiques vecteurs potentiels. Les interrelations entre ces domaines permettent d'évaluer le risque d'émergence du paludisme.

Une étude visant à collecter les anophèles présents en Camargue actuellement a retrouvé que *Anopheles hyrcanus* (*An. hyrcanus*) était l'espèce d'anophèle la plus abondante. La présence *d'Anopheles atroparvus*, qui est un vecteur historique majeur en France, était rare. *An. hyrcanus* était donc le seul culicidé pouvant jouer un rôle potentiel dans la transmission du paludisme en Camargue, par son abondance et son anthropophilie [79]. La capacité vectorielle de ce vecteur potentiel a ensuite été testée avec des souches de *P. falciparum* en culture ou sauvages. Tester la compétence vectorielle envers *P. falciparum* a été décidé du fait de la létalité potentielle que peut engendrer cette espèce plasmodiale. Il est ressorti de ces études que la compétence vectorielle *d'An. Hyrcanus* pour *P. falciparum* était très faible [75].

An. hyrcanus n'a joué aucun rôle vecteur en Camargue en période endémique. Cette modification dans la présence des espèces anophèliennes est liée à l'évolution du milieu. Les

changements d'origine anthropique jouent un rôle primordial dans l'évolution du milieu et la résurgence de maladies vectorielles.
La présence plasmodiale est liée à la présence de porteurs de gamétocytes. Or très peu de personnes porteuses de gamétocytes habitent en Camargue, les cas de paludisme d'importation étant diagnostiqués dans les hôpitaux de la région (Montpellier, Nîmes, Avignon, Arles, Marseille). Le très faible nombre de cas de paludisme importé en Camargue éloigne tout risque de réémergence du paludisme en Camargue à l'heure actuelle.

Il semble extrêmement improbable que l'arrivée en France de porteurs de gamétocytes en provenance des régions intertropicales puisse engendrer une reprise de transmission du paludisme. Seule une introduction massive de *P. vivax*, compatible avec nos anophèles, c'est-à-dire d'origine méditerranéenne pourrait, à la rigueur, être à l'origine d'une véritable réimplantation de cette parasitose. Il s'agirait toutefois d'un paludisme instable, qu'il serait relativement facile d'éradiquer.

V- ENQUETE AUPRES DE MEDECINS GENERALISTES INSTALLES DANS LE DEPARTEMENT DES BOUCHES DU RHONE

V-1 Objectif de l'étude

Le but de l'étude était de dresser un état des lieux des connaissances des médecins généralistes en matière d'épidémiologie passée et présente du paludisme.

V-2 Matériel et méthodes

V-2.1 Nature de l'étude et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale descriptive multicentrique réalisée dans les Bouches-du-Rhône sur une période allant de février à juin 2013.

V-2.2 Critères d'inclusion

L'étude a été menée auprès de médecins généralistes installés dans le département des Bouches-du-Rhône et exerçant la médecine générale sans activité spécifique autre. Des médecins installés dans des villes de Camargue et ses environs ainsi que des médecins généralistes installés sur Marseille ont été contactés.

V-2.3 Recueil des données

Les médecins généralistes ont été sélectionnés par tirage au sort aléatoire à partir des pages jaunes du département des Bouches-du-Rhône. Ils ont été contactés par téléphone pour obtenir leur adresse email et leur soumettre un questionnaire volontairement court comportant seulement 6 questions. Certains médecins ont répondu directement par téléphone. Une première relance par email puis une deuxième relance téléphonique a eu lieu pour les médecins ayant communiqué leur adresse email mais n'ayant pas répondu au premier envoi.

V-2.4 Méthode d'analyse

Les données ont été saisies à l'aide du logiciel Microsoft Excel et rendues anonymes avant exploitation.

V-3 Résultats

V-3.1 Représentativité et taux de participation

Nous avons recueilli 65 réponses sur 284 médecins contactés par téléphone soit un taux de participation de 22,8%.

Parmi les motifs de refus, on retrouvait : un manque de temps pour répondre au questionnaire, un manque d'intérêt pour le sujet abordé, le refus de participer aux questionnaires de principe, l'absence d'email du médecin, le refus de la secrétaire de communiquer l'adresse email du médecin.

Deux médecins ont répondu directement par téléphone aux questions posées.

V-3.2 Biais de l'étude

Il existe un biais de recrutement important au vu du faible taux de participation à l'enquête. Le recrutement initial des médecins s'est fait en distinguant deux groupes selon leur lieu d'installation : à Marseille et hors Marseille dans des villes limitrophes de la Camargue. Devant le faible taux de participation à l'enquête, il a été décidé de ne pas faire d'analyses statistiques des données en voulant comparer les réponses selon le lieu d'installation des médecins. Aucune tendance significative ne s'est dégagée selon les réponses obtenues.

V-3.3 Résultats et commentaires

Question 1 : A quelle(s) espèce(s) plasmodiale(s) était dû autrefois le paludisme autochtone en France ?
Une ou plusieurs réponses possibles

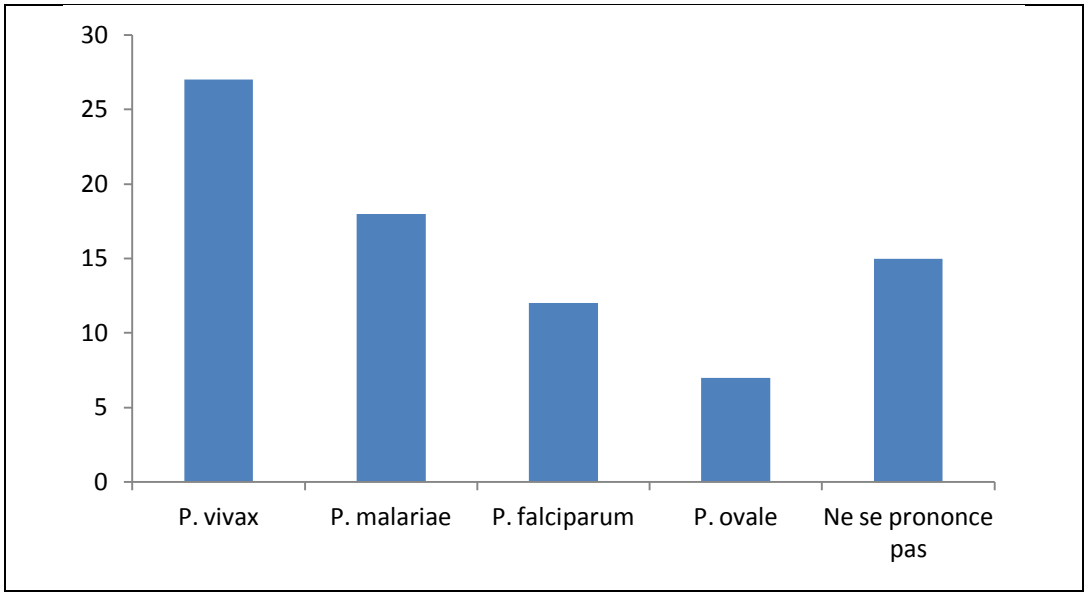

Figure 10 : Espèce(s) plasmodiale(s) en cause dans le paludisme autochtone en France autrefois selon les 65 médecins répondants

En tenant compte des réponses indiquant une seule ou plusieurs espèces plasmodiales, *P. vivax* a été cité 27 fois, suivi par *P. malariae* cité 18 fois, puis *P. falciparum* cité 12 fois et *P. ovale* cité 7 fois. Peu de médecins ont pensé que le paludisme autochtone en France autrefois pouvait être dû à plusieurs espèces plasmodiales car seulement 4,6% des MG ont répondu à une association de *P. vivax* et *P. malariae* et 4,6% également pour *P. vivax* et *P. ovale*. A noter un fort pourcentage de non répondants puisque 23% des médecins ne se prononçaient pas sur cette question portant sur l'épidémiologie du paludisme autochtone en France désormais disparu. Les médecins qui ont répondu à cette question ont d'assez bonnes connaissances dans leur ensemble.

On sait que *P. vivax* était l'espèce principalement impliquée en France métropolitaine. Des foyers d'endémie à *P. malariae* et *P. falciparum* ont aussi été décrits autrefois en Europe méridionale [80].

Parmi les 13 espèces d'anophèles décrites en France métropolitaine, deux ont joué un rôle majeur dans la transmission en raison de leur abondance et de leur anthropophilie : *An. labranchiae* en Corse et *An. atroparvus* en France continentale. Ces espèces appartiennent au complexe *maculipennis* . L'adaptation des anophèles européens aux souches locales de *P. vivax* ou de *P. malariae* était parfaite.

Suite à la régression spontanée du paludisme en France continentale, qui a eu lieu sans campagne de lutte antivectorielle, les anophèles sont toujours présents, et parfois en populations importantes. On parle de situation d' « anophèlisme sans paludisme ».

Question 2 : A quelle période le paludisme a-t-il disparu des côtes méditerranéennes de la France ?

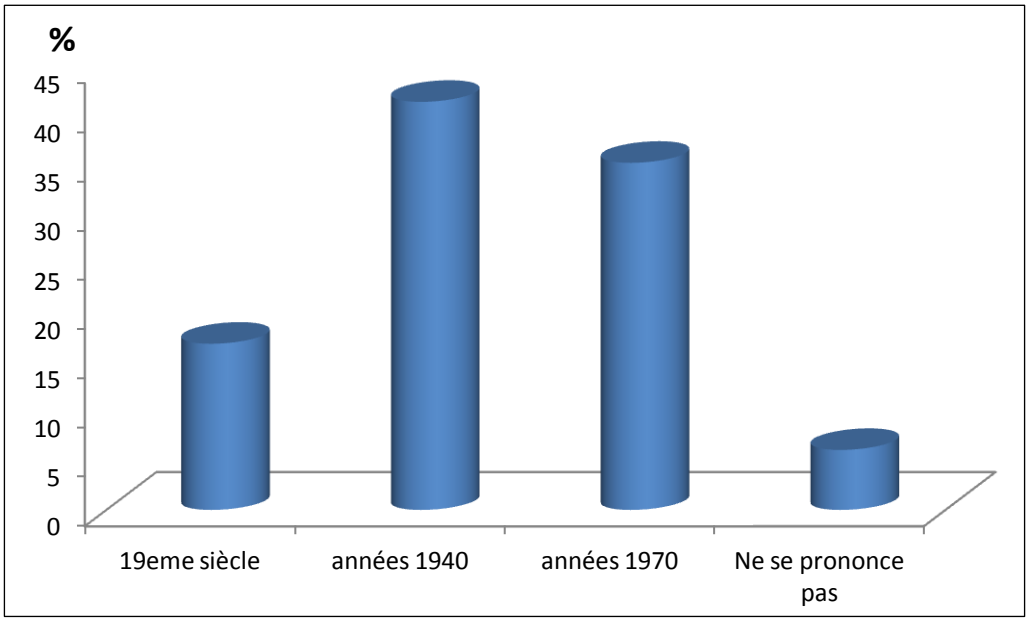

Figure 11 : Période de disparition du paludisme autochtone des côtes méditerranéennes de la France selon les 65 médecins répondants

La proposition « dans les années 1940 » a été le plus souvent citée soit 27 fois (41,5%), suivie par la proposition « dans les années 1970 » pour 23 des médecins (35,3%). 11 réponses (16,9%) ont été obtenues pour une disparition du paludisme du territoire français au XIXème siècle. Il y a eu peu de non réponses puisque seulement 4 médecins (6,1%) ne se prononçaient pas.

Les médecins qui ont répondu « dans les années 1940 » sont en partie dans le vrai, car l'information sur la résurgence dans les années 1970 en Corse a été brève et n'a pas fait l'objet d'une large diffusion dans les médias.

Les derniers foyers de paludisme autochtone (Landes, Charente, Gironde, Camargue) s'éteignirent dans les années 1940 en France continentale. Une épidémie en Camargue débuta en août 1943, se poursuivit en septembre et octobre pour se terminer en novembre. Elle fut localisée au sud-est de la Camargue. Il y eut 177 cas authentiques. Tous ces cas à *P. vivax* furent cliniquement bénins, sous forme de fièvres tierces. L'épidémie fut déclenchée par un apport d'une population indemne (les troupes allemandes) dans une région d'endémie très faible où se trouvait des riziculteurs venus d'Indochine. Il s'agit donc d'une épidémie déclenchée en pays d'endémie très faible par un apport massif de populations saines. En France continentale le paludisme a disparu spontanément en 1943 avec les derniers cas recensés dans les Bouches-du-Rhône et, pour la Corse, seulement après pulvérisations intra-domiciliaires de DDT, dans les années 1959-60, avec cependant une réintroduction temporaire dans cette île en 1970 avec le signalement d'une trentaine de cas de paludisme à *P. vivax* « importé » et « introduit ».

Question 3 : Selon vous, de quel ordre sont les cas de paludisme importé chaque année en France (cas recensés par le Centre national de référence du paludisme) ?

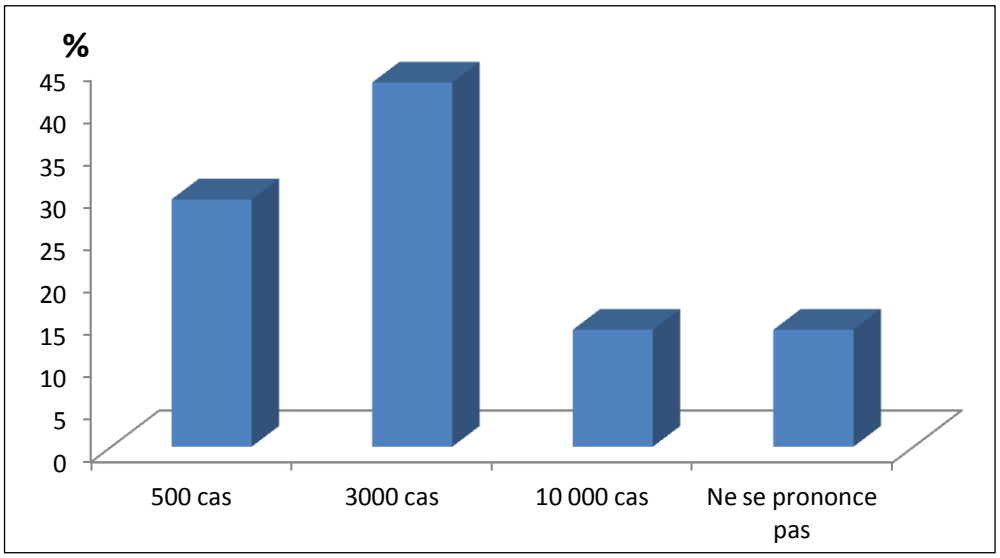

Figure 12 : Nombre de cas de paludisme importé chaque année en France selon les 65 médecins répondants

La bonne réponse a été le plus souvent citée puisque 28 médecins (43%) ont répondu 3000 cas par an suivi par la proposition « 500 cas par an » pour 19 médecins (29,2%). Neuf médecins (13,8%) pensaient à « 10 000 cas par an » et 9 (13,8%) ne se sont pas prononcés.
En 2012 on comptait 3510 cas estimés selon le CNR paludisme, chiffres en baisse depuis une décennie. Depuis les premiers cas identifiés en France comme paludisme d'importation et jusqu'aux années 2000, il y a une augmentation constante et régulière du nombre de cas de paludisme d'importation, liée notamment à l'augmentation du trafic aérien et des voyageurs se rendant dans les pays d'endémie palustre ainsi qu'à l'apparition de la chimiorésistance de *P. falciparum* aux premiers antipaludiques de synthèse dont la chloroquine dans les années 1980 sur le continent africain. Une involution du nombre de cas de paludisme importé en France est notée depuis une décennie avec plus de 8000 cas estimés en l'an 2000 contre 3559 cas en 2011, alors que le nombre de voyageurs en zone impaludée ne fait qu'augmenter [29]. Cette diminution des cas peut s'expliquer par la disponibilité d'antipaludiques en chimioprophylaxie efficaces sur *P. falciparum* et par une diminution de la transmission dans les pays endémiques suite à l'emploi de combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'artémisinine.

Question 4 : A quelle espèce plasmodiale prédominante sont dus les cas de paludisme d'importation en France ?

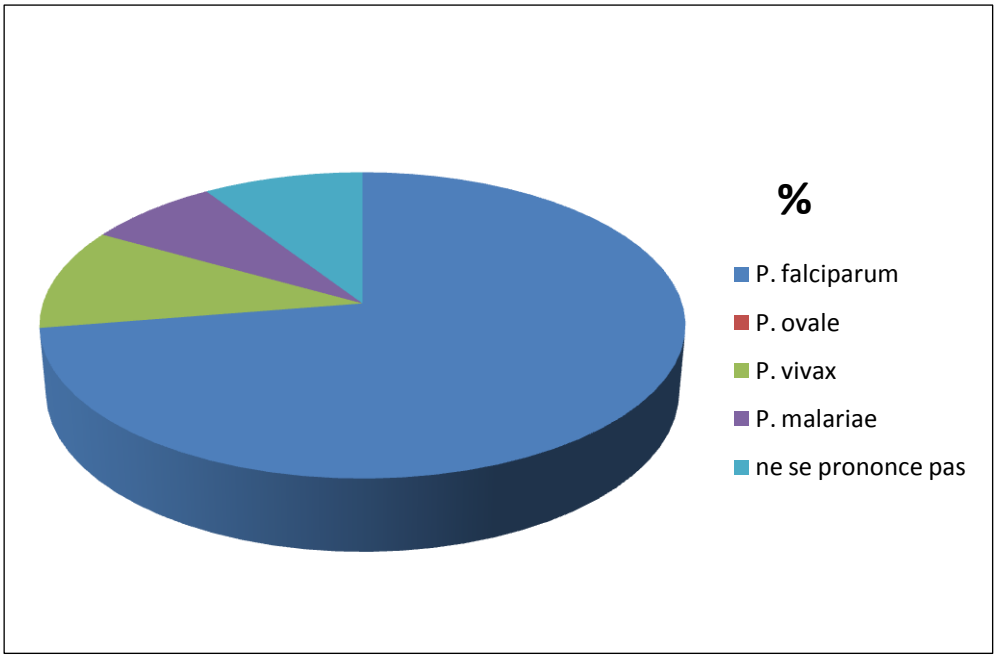

Figure 13: Espèce plasmodiale prédominante dans les cas de paludisme d'importation en France selon les 65 médecins répondants

La bonne réponse a été indiquée par la majorité des médecins avec 47 réponses soit 72,3% pour *P. falciparum*. C'est en effet l'espèce plasmodiale la plus connue, étant majoritaire en Afrique où elle entraîne les formes les plus graves et est responsable de la majorité des décès par paludisme dans les pays impaludés. La majorité des cas de paludisme d'importation provient d'Afrique intertropicale, des Comores et de Madagascar où prédomine *P. falciparum*. Sept médecins (10,7%) ont répondu *P. vivax* suivi par cinq médecins (7,6%) ayant répondu *P. malariae*. Aucun médecin n'a cité *P. ovale* comme espèce plasmodiale prédominante dans le paludisme d'importation. Peu de médecins n'ont pas répondu à cette question soit six médecins (9,2%).

Question 5 : Combien de cas de paludisme avez-vous rencontrés dans votre patientèle au cours des 5 dernières années ?

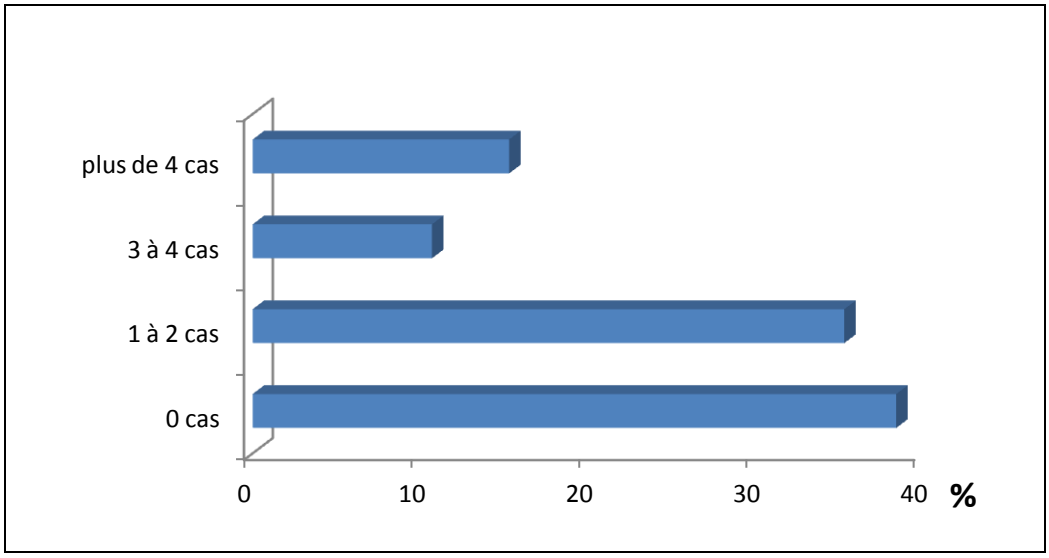

Figure 14 : Nombre de cas de paludisme rencontrés en cabinet de médecine générale sur les 5 dernières années selon les 65 médecins répondants

Sur les 65 médecins interrogés, 25 (38,4%) n'ont pas eu de cas de paludisme dans leur patientèle au cours des 5 dernières années tandis que 23 médecins (35,3%) ont rencontré 1 à 2 cas de paludisme dans leur patientèle. 7 médecins (10,7%) ont rencontré 3 à 4 cas sur les 5 dernières années et pour 10 médecins (15,3%), plus de 4 cas. Il apparait donc que cette

pathologie est rare dans la pratique quotidienne d'un médecin généraliste, ce dernier voyant en moyenne un cas de paludisme tous les 5 ans.

Selon une enquête menée en 1998 auprès d'un échantillon représentatif de médecins généralistes en France métropolitaine [81] apparaissait que le médecin généraliste était rarement confronté au paludisme déclaré mais était en revanche souvent sollicité pour des conseils avant le départ en pays tropical. Une autre enquête réalisée en 1998 auprès de 3440 voyageurs lors de leur embarquement à l'aéroport de Roissy [82] montrait que les voyageurs français s'étaient adressés dans 42% des cas à leur médecin généraliste pour obtenir des conseils de prévention avant le départ. Si le médecin généraliste rencontre dans son exercice professionnel peu de cas cliniques de paludisme, il est par contre souvent sollicité pour des conseils de prophylaxie antipaludique par les voyageurs internationaux.

Question 6 : Compte tenu des cas importés de paludisme et du réchauffement climatique, notamment sur le littoral méditerranéen, pensez vous qu'il existe un risque de réémergence du paludisme ?

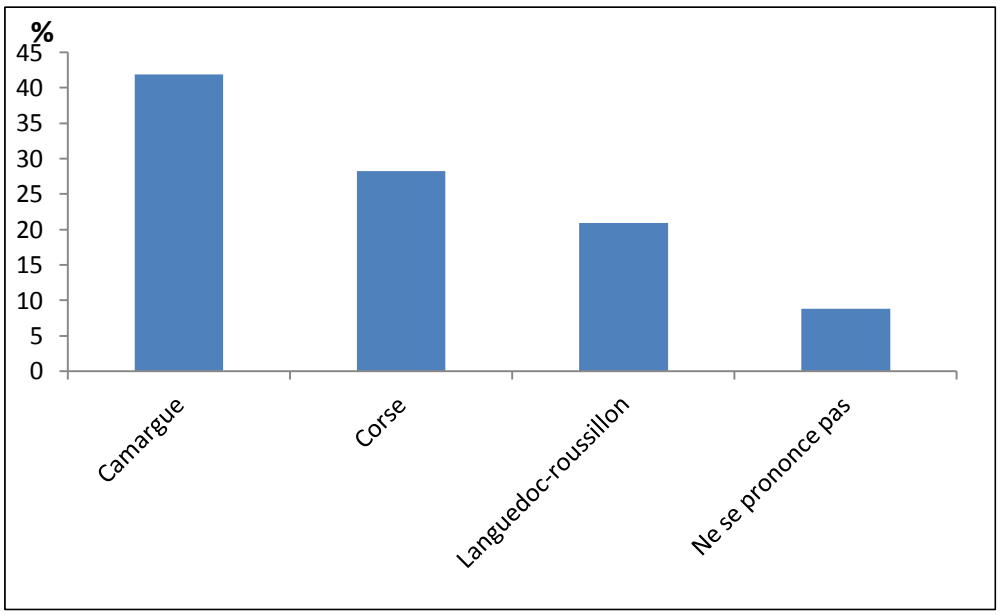

Figure 15 : Régions à risque de réémergence du paludisme autochtone selon les 65 médecins répondants

Les médecins attribuent un risque de réémergence du paludisme autochtone en ordre décroissant en Camargue (citée 52 fois soit 41,9%), en Corse (citée 35 fois soit 28,2%) et en

Languedoc-Roussillon (citée 26 fois soit 20,9%). Onze médecins (8,8%) ne se sont pas prononcés.

Une étude menée en Camargue sur le risque de réémergence du paludisme dans cette zone [75] a conclu à un risque peu probable de réémergence à l'heure actuelle. Il n'y a par contre pas eu d'étude pour se pencher sur cette question en Corse. Le réchauffement climatique ne suffit pas à lui seul envisager une réémergence de maladies vectorielles comme le paludisme. Les changements d'origine anthropique ont été identifiés comme les principaux facteurs responsables de résurgences de maladies vectorielles dont le paludisme [77].

.

.

CONCLUSION

Le paludisme autrefois connu sous le terme de fièvres intermittentes a sévi sur le territoire français pendant de nombreux siècles, influençant les soubresauts de l'Histoire avant de connaître une disparition spontanée sans mesure d'éradication particulière excepté pour la Corse. Cette disparition est liée à l'amélioration des conditions de vie, l'assèchement des marais et l'emploi généralisé de la quinine. Certaines régions et notamment le Sud de la France ont été très affectées par cette endémie. Les Bouches-du-Rhône ont longtemps été un foyer de paludisme, les derniers cas recensés dans les années 1940 en France continentale se trouvant en Camargue. Il fallut employer des méthodes d'éradication en Corse à base de pulvérisations de DDT pour voir disparaître les derniers cas dans les années 1960 avec une réintroduction temporaire de foyers à *P. vivax* en 1971 et 1972.

Désormais le paludisme autochtone appartient au passé sur le territoire de la France métropolitaine. Il reste cependant la première endémie parasitaire au niveau mondial, prédominant dans les pays les plus pauvres, notamment en Afrique subsaharienne. Il entraîne comorbidités et décès, notamment chez les enfants de moins de 5 ans dont un meurt de paludisme chaque minute en Afrique. Cette maladie contribue largement à entraver le développement économique des pays concernés.

L'OMS après avoir revu à la baisse ses ambitions d'éradication au niveau mondial dans les années 1950 envisage à nouveau de pouvoir contrôler voire éliminer l'infection dans des régions du monde où le niveau d'endémie s'est affaibli.

Cette maladie des pays tropicaux, dont on recense environ 3000 cas d'importation par an en France métropolitaine, est à connaître des médecins puisque le paludisme d'importation, contracté au cours d'un voyage vers ces destinations, peut se révéler mortel s'il n'est pas pris en charge. Les cas de paludisme d'importation en provenance d'Afrique sont dus pour la majorité à *P. falciparum* et cette espèce plasmodiale peut entraîner les formes les plus graves allant jusqu'au décès. Chaque année en France on recense une vingtaine de décès liés à cette maladie. De nombreuses études ont mis en évidence qu'il existe très souvent un défaut de chimioprophylaxie (absente ou inadaptée) chez les patients hospitalisés pour ce motif, et ces

patients sont le plus souvent des immigrés ou enfants d'immigrés s'infectant lors de visites dans leur pays d'origine.

Les Bouches-du-Rhône avec la ville de Marseille connaissent de nombreux cas de paludisme d'importation. Cette ville a la particularité d'abriter une importante communauté comorienne qui constitue la majorité des effectifs des patients hospitalisés pour paludisme d'importation. Depuis une dizaine d'années, le nombre de cas recensés chez les Comoriens diminue avec une accentuation de la décroissance depuis deux années. Cette tendance se confirmera-t-elle au cours des années à venir ?

Les médecins généralistes en France doivent rester vigilants malgré la rareté du paludisme dans leur pratique quotidienne. Ils jouent un rôle de première importance dans les conseils à donner aux voyageurs et doivent pouvoir évoquer le diagnostic de paludisme en cas de fièvre au retour d'un pays tropical.

Le réchauffement climatique qui est désormais une réalité scientifique pourrait-il voir réémerger cette infection sur notre territoire, dans des régions ayant connues de fortes transmissions comme la Camargue ou la Corse ? Des études ont essayé de répondre à cette question. Le risque paraît peu probable à l'heure actuelle compte tenu de la conjugaison de multiples facteurs devant rentrer en ligne de compte pour voir réapparaître un foyer de paludisme autochtone sur le territoire de la France métropolitaine.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1) WORLD MALARIA REPORT 2011. Genève : Organisation Mondiale de la Santé 2011 : 1-77.

2) DANIS M, MOUCHET M, GIACOMINI T, GUILLET P, LEGROS F, BELKAID M. Paludisme autochtone et introduit en Europe. Med Mal inf. 1996 ; 26 : 393-6

3) PILLY E, Maladies Infectieuses et Tropicales. Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. 21ème édition. 2008

4) SIMON F. Paludisme, clinique et traitement. Cours IMTSSA. 2006

5) ROLL BACK MALARIA (RBM). Données clés sur le paludisme, disponible sur www.rollbackmalaria.org/fr/keyfacts.php

6) PERLEMUTER L, PERLEMUTER G. Guide de thérapeutique. 6e édition. 2010 ed Elsevier Masson

7) Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* : recommandations pour la pratique clinique 2007 (Révisions de la Conférence de consensus 1999). Texte long. Med Mal Inf. 2008 ; 38 (2) : 68-117

8) GACHOT B, BRUNEEL F, PAYS JF. Paludisme. 2004, ed DOIN, Paris

9) BOUREE P. Le paludisme en France hier et aujourd'hui. La Vie Médicale. 1981 ; 15 : 1053-1062

10) ATGER E. Le paludisme dans la région languedocienne autrefois et aujourd'hui. Th Med Montpellier. 1931 ; n°35 : 56p

11) CASABIANCA P. Le paludisme en Corse. Th Med Paris. 1914 ; n° 317 :108p

12) BREDY M. Histoire du paludisme dans la France méditerranéenne. Thèse de médecine. Faculté de médecine de Montpellier. 2002

13) BOUREE P. La lutte contre le paludisme en France au cours des siècles. pp 136-141 disponible sur le site www.biusante.parisdescartes.fr

14) VILLON P. Le paludisme dans le Delta du Rhône ; Etude historique, géographique et clinique de la fièvre paludéenne dans la région du Bas-Rhône et de la Basse Camargue. Thèse de médecine, Lyon, 1921

15) GAYTE MJ, NICOLI RM. Le paludisme en Provence occidentale. Biol Med. 1969 ; 58 : pp 1-31

16) CARRERE L. Etude sur quelques cas de paludisme autochtone dans la région de Montpellier. Th Med Montpellier. 1918 ; n°17 : 51p

17) PANNETON B. Le paludisme en Corse : historique et actualité. Th Pharm Lyon I. 1983: 71p

18) SAUTET J. L'hygiéniste peut avoir raison ou l'histoire d'une épidémie. Presse Med. 1943 ; 51 : 613

19) SAUTET J. Le paludisme en Camargue autrefois et de nos jours. Revue de pathologie comparée et d'hygiène générale. 1947 ; 47 : 437-44

20) SAUTET J. A propos d'une épidémie de paludisme en Camargue. Marseille Médical. 1944 ; N°2 : pp 53-64

21) RODHAIN F, CHARMOT G. Evaluation des risques de reprise de transmission du paludisme en France. Med Mal Inf. 1982 ; 12, n°4 : 231-236

22) DANIS M, LEGROS F, THELLIER M, CAUMES E. Données actuelles sur le paludisme en France métropolitaine. Med Trop. 2002 ; 62 :214-218

23) GAUTRET P, CRAMER JP, FIELD V, CAUMES E, JENSENIUS M, GKRANIA-KLOTSAS E, et al. Infectious diseases among travellers and migrants in Europe. EuroTravNet 2010. Euro Surveill. 2012 ; 26 : 17

24) DORSEY G, GANDHI M, OYUGI J, ROSENTHAL P. Difficulties in the prevention, diagnosis, and treatment of imported malaria. Arch Intern Med. 2000 ; 160 : 2505-10

25) Surveillance du paludisme, sur le site de l'InVS publié le 23/08/2007 disponible sur www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Paludisme/Surveillance-du-paludisme

26) DELMONT J. Diagnostic immunologique du paludisme par immunofluorescence. Thèse de médecine. Faculté de médecine de Marseille. 1976

27) DELMONT J, QUILICI M, PENE P, BOURGEADE A. Essai d'évaluation de la fréquence du paludisme en France. Cah. O.R.S.T.O.M., rev. Ent. Med. Et Parasitol. 1980 ; 18, (2) : 181-182

28) SABATINELLI G, EJOV M, JOERGENSEN P. Le paludisme dans la région Europe de l'OMS (1971–1999).Rapport de surveillance, Eurosurveillance. 2001 ; 6, n°4 : 61-5

29) CNR paludisme. Rapport d'activités 2011. Institut de Veille Sanitaire.

30) PAROLA P, MINODIER P, SOULA G, JAFFRE Y, BADIAGA S, RETORNAZ K, GARNIER JM, DELMONT J, PARZY D, BROUQUI P. Le paludisme d'importation à l'Hôpital Nord de Marseille en 2001-2003 : étude prospective de 352 cas. Med Mal Infect. 2005 ; 35 : 482-488

31) PAVLI A, MALTEZOU HC. Malaria and travellers visiting friends and relatives. Travel Medicine and Infectious Disease. 2010 ; 8 (3) : 161-168

32) LEDER K, TONG S, WELD L, KAIN KC, WILDER-SMITH A, VON SONNENBURG F, et al. Illness in travelers visiting friends and relatives : a review of the GeoSentinel Surveillance Network. Clin Infect Dis. 2006 1; 43 (9): 1185-93

33) MINODIER P, NOEL G, BLANC P, RETORNAZ K, GARNIER JM. Compliance with malaria prophylaxis in children. Arch Pediatr. 2005 ; 12 (6) : 787-8

34) HENDEL-PATERSON B, SWANSON SJ. Pediatric travelers visiting friends and relatives (VFR) abroad : Illness, barriers and pre-travel recommendations. Travel Medicine and Infectious Disease. 2011; 9 (4): 192-203

35) CNR paludisme. Rapport d'activités 2012. Institut de Veille Sanitaire.

36) GODET C, LE MOAL G, RODIER MH, LANDRON C, ROBLOT F, JACQUEMIN JL et al. Paludisme d'importation : il faut renforcer le message de prévention. Méd Mal Infect. 2004 ; 34 (11) :546-549

37) NOEDL H, SE Y, SCHAECHER K, et al. Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. N Engl J Med. 2008 ; 359: 2619-20

38) MINODIER P, RETORNAZ K, KONE PAUT I, GARNIER JM, LAFAY V.Le paludisme pédiatrique d'importation en France. Arch Pediatr. 2001 ; 8 Suppl 2 : 266-8

39) BEGUE P, AYIVI B, QUINET B, TER SAKARIAN M. Le paludisme d'importation chez l'enfant : analyse épidémiologique clinique et thérapeutique. Bull Soc Pathol Exot. 1991 ; 84 : 154-63

40) CASTELA F, LEGROS F, LAGARDERE B. Paludisme d'importation de l'enfant en France. Arch Pédiatr. 2003 ; 10 : 758-765

41) PENE P, ROUGEMONT A, BOURGEADE A, QUILICI M, DELMONT J. Le paludisme d'importation dans les hôpitaux de Marseille de 1973 à 1976 : caractères épidémiologiques. Bull Soc Path Ex. 1977 ; 70(6) : 596-605

42) DELMONT J, BASTOU Y, PENE P, BOURGEADE A, RANQUE J, QUILICI M. Paludisme importé dans la région marseillaise et aspects épidémiologiques de 164 cas hospitalisés de 1973 à 1978. Med Trop. 1981 ; 41, n°2 : 129-134

43) FAUGERE B, BOURGEADE A, PENE P, DOURY JC. Paludisme à Plasmodium falciparum chimio-résistant à l'hôpital F. Houphouet Boigny à Marseille, 1985-1986-1987. Bull Soc Path Ex. 1989 ; 82 : 118-123

44) BOURGEADE A, TOUZE JE, CHAUDET H, FAUGERE B, AUBRY P, PENE P. Le paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* dans les hôpitaux de Marseille en 1987, A propos de 104 cas. Bull Soc Path Ex. 1989 ; 82 :101-109

45) PAROLA P, GAZIN P, PRADINES B, PARZY D, DELMONT J, BROUQUI P. Marseilles : a Surveillance Site for Malaria from the Comoros Islands. J Travel Med. 2004 ; 11 :184-186

46) PAROLA P, PRADINES B, GAZIN P, KEUNDJIAN A, SILAI R, PARZY D. Chimiosensibilité de *Plasmodium falciparum* importé des Comores à Marseille en 2002-2003. Med Mal Infect. 2005 ; 35 : 489-491

47) BARRAU K, YOUSSOUF A, RUIZ JM, BADIAGA S, FAUGERE B, BROUQUI P, DELMONT J. Particularités du paludisme d'importation dans une population de Comoriens vivant à Marseille. Bull Soc Path Ex. 2001 ; 94, 2bis :180-1

48) TOPIN F, CHAUDIER B, HOVETTE P. Analyse de 110 cas de paludisme à l'hôpital d'Instruction des Armées (HIA) Laveran. Rev Med Interne. 2003 ; 24 (Suppl 1) : 97s

49) ALI MOHAMED A.Etude descriptive rétrospective de 823 cas de paludisme importés des Comores à Marseille entre 2001 et 2005. Thèse de médecine. Faculté de médecine de Marseille. 2007

50) DIRECHE-SLIMANI K, LE HOUEROU F. Les Comoriens à Marseille. D'une mémoire à l'autre. 2002, ed Autrement, Paris, 179p

51) MARTEL C. Paludisme d'importation des Comores à Marseille (période 2001 à 2011). Thèse de médecine. Faculté de médecine de Marseille. 2013

52) MINODIER P, LANZA-SILHOL F, PIARROUX R, GARNIER JM, DUMON H, et al. Le paludisme pédiatrique d'importation à Marseille. Arch Pediatr. 1999 ; 6(9) : 935-43

53) GENTILINI M, DANIS M. Le paludisme autochtone. Med Mal Inf. 1981 ; 11, n°6 : 356-362

54) AMBROISE-THOMAS P, QUILICI M, RANQUE P. Réapparition du paludisme en Corse. Intérêt du dépistage séro-épidémiologique. Bull Soc Path Exot. 1972 ; 65 : 533-542

55) ARMENGAUD A, LEGROS F, D'ORTENZIO E et al. A case of autochthonous *Plasmodium vivax* malaria, Corsica, August 2006. Eurosurveillance Weekly Releases. 2006, 11 : E061116.

56) QUEYRIAUX B, PRADINES B, HASSEINE L et al. Paludisme d'aéroport. Presse Med. 2009 ; 38 : 1106-1109

57) GIACOMINI T. Paludisme des aéroports et de leurs alentours. Rev Prat. 1998 ; 48 (3) : 264-7

58) GIACOMINI T, MOUCHET J, MATHIEU P, PETITHORY JC. Etude de six cas de paludisme contractés près de Roissy Charles de Gaulle en 1994. Mesures de prévention nécessaires dans les aéroports. Bull Acad Natle Med. 1995 ; 179 : 335-53

59) ISAACSON M. Airport malaria : a review. Bull WHO.1989 ; 67 :737-43

60) DOBY JM, GUIGUEN C. A propos de deux cas « Bretons » de paludisme autochtone, en réalité, premiers cas français de « paludisme d'aérodrome ». Bull Soc Pathol Exot. 1981 ; 74 (4) : 398-405

61) LUSINA D, LEGROS F, ESTEVE V, KLERLEIN M, GIACOMINI T. Paludisme d'aéroport : quatre nouveaux cas dans la banlieue de Paris durant l'été 1999. Euro Surveill 2000 ; 5(7) : 76-80

62) GRATZ NG, STEFFEN R, COCKSEDGE W. La désinsectisation des aéronefs : pourquoi ? Bull World Health Organ. 2000 ; 78 (8) : 995-1004

63) Règlement Sanitaire International, Annexe 5, 2005, disponible sur www.legifrance.gouv.fr

64) DELMONT J, BROUQUI P, POULLIN P, POUYMAYOU C, FAUGERE B, OTTOMANI A, GABRIEL B, BOURGEADE A. A propos de deux cas de paludisme grave contractés sur le port de Marseille. Bull Soc Pathol Exot. 1995 ; 88 (4) : 170-3

65) DOUDIER B, BOGREAU H, DE VRIES A, PONCON N, STAUFFER W, FONTENILLE D, ROGIER C, PAROLA P. Possible autochthonous malaria from Marseille to Minneapolis. Emerging Infectious Diseases. 2007 ; vol 13, n°8 : 1236-38

66) RANQUE J, FAUGERE B, SCOFFIER J. Le paludisme post-transfusionnel en France épidémiologie et prophylaxie, cah. ORSTOM. Ser Ent med et Parasitol. 1980 ; vol VXIII n°2 : 149-186

67) Données sur http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/(allDocParRef)/FCPALUDISME

68) BRUCE-CHWATT LJ.Transfusion malaria.Bull Org mond Santé. 1974 ; 50 : 337-346

69) Données disponibles sur le site de l'EFS à l'adresse : www.dondusang.net

70) MAIRE F, RESCH E, GALLIAN P, CORBI C, JBILOU S, NARBEY D, COURBIL R. A propos d'un cas de paludisme post-transfusionnel, Résumés des communications orales libres. Med Mal infect. 2013 ; 43 : 21-23

71) LUPASCU G. Applications actuelles de la malariathérapie. Bull Org mond Santé. 1974 ; 50 : 165-167

72) http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/(allDocParRef)/FCPALUDISME#queFaire

73) SIRIEZ JY, DE PONTUAL L, POILANE I, LEDEUR F, HAOUCHINE D, LACHASSINE E, LEBRAS J, GAUDELUS J. Paludisme congénital à *P. malariae* chez un nouveau-né de mère séropositive pour le VIH. Médecine Tropicale. 2005 ; 65, 5 : 477-481

74) SAUTET J. Y a-t-il possibilité de réimplantation du paludisme dans la région de Fos ? Bull Acad Natl Med. 1972 ; 156 : 645-8

75) PONCON N. Etude des risques de réémergence du paludisme en Camargue. Thèse de Microbiologie/Parasitologie. Faculté des sciences et techniques du Languedoc. Université Montpellier II. 2008

76) TRAPE JF. Changements climatiques et maladies infectieuses : le cas du paludisme et de la borréliose à tiques. Med Mal Infect. 1999 ; 29 : 296-300

77) ROGERS D, RANDOLPH S. The global spread of malaria in a future, warmer world, SCIENCE. 2000 ; 289 : 1763-1766

78) RODHAIN F. Emergences de maladies à transmission vectorielle. Epidémiologie et santé animale. 2003 ; 43 : 33-49

79) PONCON N, TOTY C, L'AMBERT G, LE GOFF G, BRENGUES C, SCAFFNER F, FONTENILLE D. Biology and dynamics of potential malaria vectors in Southern France. Malaria Journal. 2007; 6, 18: 1-9

80) MOUCHET J, CARNEVALE P, COOSEMANS M, JULVEZ J, MANGUIN S, RICHARD-LENOBLE D, SIRCOULON J. Biodiversité du paludisme dans le monde. John Libbey Eurotext, Montrouge, France. 2004

81) PICCOLI S. Attitudes et connaissances des médecins généralistes sur le paludisme en France. Med Mal Inf.1999 ; 29 Suppl 3 : 282-5

82) SANTIN A, SEMAILLE C, PRAZUCK T, BARGAIN P, LAFAIX C, FISCH A. Chimioprophylaxie antipaludique des voyageurs français au départ de Paris pour huit destinations tropicales. Bull Epidemiol Hebdo. 1998 ; 19 : 78-9

ANNEXE

Questionnaire

Le paludisme existait autrefois en France continentale et en Corse dans les zones marécageuses et sur les plaines littorales.

1) A quelle(s) espèce(s) plasmodiale(s) était dû autrefois le paludisme autochtone en France ?

1. Plasmodium falciparum
2. Plasmodium vivax
3. Plasmodium ovale
4. Plasmodium malariae
5. Ne se prononce pas

Une ou plusieurs réponses possibles

2) A quelle période le paludisme a-t-il disparu des côtes méditerranéennes de la France ?

1. Au 19e siècle
2. Dans les années 1940
3. Dans les années 1970
4. Ne se prononce pas

Désormais les cas de paludisme en France sont importés.

3) Selon vous, les cas de paludisme importé chaque année en France (cas recensés par le Centre national de référence du paludisme) sont de l'ordre de :

1. 500 cas par an
2. 3000 cas par an
3. 10 000 cas par an
4. Ne se prononce pas

4) A quelle espèce plasmodiale prédominante sont dus les cas de paludisme d'importation en France ?

1. Plasmodium falciparum
2. Plasmodium ovale
3. Plasmodium vivax
4. Plasmodium malariae
5. Ne se prononce pas

5) Combien de cas de paludisme avez-vous rencontrés dans votre patientèle au cours des 5 dernières années ?

6) Compte tenu des cas importés de paludisme et du réchauffement climatique, notamment sur le littoral méditerranéen, pensez vous qu'il existe un risque de ré-emergence du paludisme ?

1. En Camargue
2. En Languedoc-Roussillon
3. En Corse
4. Ne se prononce pas

Une ou plusieurs réponses possibles

Liste des abréviations utilisées

ACT : combinaisons thérapeutiques à base d'Artémisinine

AES : Accident d'Exposition au Sang

An. Hyrcanus : *Anopheles hyrcanus*

CGR : Concentrés de Globules Rouges

CNR palu : Centre National de référence du paludisme

CNRCP : Centre National de Référence de la Chimiosensibilité du Paludisme

CNRCP AG Centre National de référence de la Chimiorésistance du Paludisme pour la région Antilles-Guyane

CNREPIA : Centre National de Référence de l'Epidémiologie du Paludisme d'importation et Autochtone

CNRMI : Centre National de Référence pour les Maladies d'Importation

EFS : Etablissement Français du Sang

IFI : Immunofluorescence indirecte

InVS : Institut de Veille Sanitaire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

P. falciparum : Plasmodium falciparum

P. knowlesi : Plasmodium knowlesi

P. malariae : Plasmodium malariae

P. ovale : Plasmodium ovale

P. vivax : Plasmodium vivax

RBM : Faire Reculer le Paludisme, « Roll Back Malaria »

RSI : Règlement Sanitaire International

VFR : Visiting Friends and Relatives