



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

DANS LE CADRE DU TROISIÈME CYCLE DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement

Le **2 novembre 2009** à Nancy

par

CANDYCE RONDEL

Née le 17 février 1983 à Baden-Baden (RFA)

Élève de l'École du Val-de-Grâce

Ancien élève de l'École de Santé Navale à Bordeaux

**LES NOUVEAUX VISAGES DU PALUDISME DANS LES ARMÉES
FRANÇAISES**

A partir de quatre cas diagnostiqués au Kosovo en février 2008

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

Monsieur le Professeur Thierry MAY

PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Alain GÉRARD

Monsieur le Professeur Christian RABAUD

Monsieur le Professeur Bruno GRAFFIN

JUGES

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE
Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Recherche : Professeur Jean-Louis GUEANT
Vice Doyen Pédagogie : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Campus : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseurs :	
du 1 ^{er} Cycle :	M. Christophe NEMOS
du 2 ^{ème} Cycle :	M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
du 3 ^{ème} Cycle :	M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
Filières professionnalisées :	M. le Professeur Christophe CHOSEROT
Prospective :	M. le Professeur Laurent BRESLER
EMC/LEP :	M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
 Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE - Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BLEUREY
 Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
 Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
 Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
 Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
 Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECIERE
 Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU
 Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
 Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT
 Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
 Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
 Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE - Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGÈNT - Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOILLER – Professeur Éliane ALBUSSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD – Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymond SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE – Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHIMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Étienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLIQU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRÉSLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE
3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA - Professeur Marc KLEIN - Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE - Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON - Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK - Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN - Docteur Marc MERTEN - Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCIOONEMAN

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES**5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent L'HUILIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIREMademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**Médecine Générale**Professeur associé Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAËL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITESProfesseur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Guy PBTIET
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jacques ROLAND - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDALHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSAProfesseur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALIATI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry I. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
*Université de Dundee (Royaume Uni)*Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Instita d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GIRASHECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*
Professeur Marc LEVLINSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A NOTRE PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Thierry MAY

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

Vous nous faites le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse. De vos ouvrages lus tant de fois jusqu'à notre soutenance, votre nom aura guidé notre parcours.

Nous vous prions de trouver dans ce travail l'assurance de notre profond respect et le témoignage de notre sincère reconnaissance.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Alain GÉRARD

Professeur de Réanimation Médicale

Nous vous remercions d'avoir bien voulu porter de l'intérêt à ce travail et accepter de siéger dans notre jury.

Soyez assuré de notre reconnaissance et notre profond respect.

* * *

Monsieur le Professeur Christian RABAUD

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

Nous vous remercions d'avoir accepté de bien vouloir juger cette thèse.

Nous vous prions de croire en l'expression de notre gratitude et notre plus grande considération.

A notre directeur de thèse

Monsieur le Médecin en Chef Bruno GRAFFIN

Professeur Agrégé du Val de Grâce

Chef du Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses et

Tropicales

Hôpital d'Instruction des Armées Legouest, Metz

Vous nous avez fait l'insigne honneur de diriger ce travail passionnant et nous espérons en retour être digne de la confiance que vous nous avez accordée. Par votre soutien, votre entière disponibilité et votre générosité, vous avez su nous accompagner mois après mois dans la rédaction de cette thèse. Quel privilège d'avoir pu travailler à vos côtés et bénéficier de votre enseignement ; votre savoir médical, votre esprit d'analyse et votre bienveillance, Monsieur, sont pour nous un véritable exemple.

Avec notre plus grand respect et notre sincère reconnaissance.

ÉCOLE DU VAL DE GRÂCE

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur Jean-Etienne TOUZE

Directeur de l'École du Val de Grâce
Professeur Agrégé du Val de Grâce
Officier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre National du Mérite
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques
Officier de l'Ordre National de la Côte d'Ivoire
Membre titulaire de l'Académie de Médecine
Récompenses pour travaux scientifiques et techniques

* * *

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur Frédéric FLOCARD

Directeur Adjoint de l'École du Val de Grâce
Professeur Agrégé du Val de Grâce
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre National du Mérite
Récompenses pour travaux scientifiques et techniques
Médaille d'Honneur du Service de Santé des Armées

A Monsieur le Professeur Alain AUBRÈGE

Coordonnateur Régional du Diplôme d'Étude Spécialisée en

Médecine Générale

De la Faculté de Médecine de Nancy

* * *

A Monsieur le Médecin en Chef Philippe REY

Professeur Agrégé du Val de Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Chef du Service de Maladies Digestives de l'HIA Legouest

Référent pédagogique militaire de l'HIA Legouest

A Monsieur le Médecin en Chef Philippe SOCKEEL

Chef du Service de Chirurgie Viscérale de l'HIA Legouest

Vous êtes à la naissance de ce projet. Nous vous devons ce goût pour l'écriture, le travail accompli et la quête des savoirs. Vous nous avez appris la confiance en soi et la volonté.

Veillez trouver dans ce travail, que nous espérons à la hauteur de vos attentes, l'expression de notre reconnaissance.

* * *

A Monsieur le Médecin en Chef Pierre MAHE

Et l'ensemble des personnels du Service Médical

du 13^{ème} Régiment des Dragons Parachutistes (Dieuze)

Par votre accueil et votre implication dans notre formation, vous nous avez confortés dans ce désir de devenir un médecin d'unité reconnu et apprécié, investi tant au plan médical que militaire, complémentarité qui fait la beauté de notre vocation.

A Monsieur le Médecin en Chef Patrick WALKOWIAK et**Monsieur le Docteur Claude DURANSEAUD**

Nous tenons à vous remercier pour le métier appris à vos côtés, les réflexes acquis et les gestes enseignés. Débuter notre parcours d'interne aux urgences sous votre direction aura guidé la suite de nos choix.

A MES PARENTS.

*Merci d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir enseigné les vraies valeurs de l'existence. Merci de m'avoir donné ce goût de vivre pleinement les choses et d'en apprécier à chaque instant toutes les saveurs.
Je vous aime...*

A MES GRANDS-PARENTS. *Où qu'ils soient, j'espère qu'ils sont fiers.*

A MA DJUL, *mon âme soeur. De la cour de Ganet à la thèse en Médecine en passant par les révisions du baccalauréat dans la caravane, tu as toujours été là et tu feras toujours partie de moi. Chacun se dit ami mais fou qui se repose ; rien n'est plus commun que le nom, rien n'est plus rare que la chose.*

A ROMAIN, *mon tendre complice, mon autre.*

A MES COUSINES MARINE ET BIGAYOU. *Que la vie vous offre un bonheur à la hauteur des trésors que vous cachez en vous. Vous m'êtes si chères.*

A DOMI ET TATOUNE, *toujours là dans les moments forts. A MA MARRAINE Biquette. A mes cousins JOHANN, LOLO, FANNETTE et MA FAMILLE.*

A MES FILLEULS JEROME ET WILLIAM, *mes petits anges plein de bonté, de joies et de tendresse.*

A JULIE ET MARIE, *mes confidentes, mes protégées, mes rayons de soleil. Merci pour la force des sentiments qui nous unissent et à leur éternité.*

A YAYA ET DAVID. *En l'amitié dont je parle, les âmes se mêlent et se confondent l'une en l'autre d'un mélange si universel qu'elles effacent et ne retrouvent plus la couture qui les a jointes.*

A LULU ET PIERRE, *mes pitits acolytes irremplaçables, PEV, FRANCK ET BUBU.
Que nos chemins jamais ne se séparent.*

A CHARLOTTE ET GAËL, *mes anges gardiens. A JEAN, mon homme ô combien précieux. A tous les acteurs de Legouest Anatomy.*

AUX TECHAS. *A la promotion JULES EMILY. A la FAMILLE 54-74 et mon tant aimé Fix. A la FAMILLE QUICHE. A Jean Morin.*

A MME VERSAUX *pour son dévouement et sa tendresse pour les élèves.
A GIA pour qu'il trouve la force de se battre...*

A Rocco, *à Pierre, au CMOS et aux dragons du 13^{ème} RDP.
A mes amis d'Agen, de Bordeaux, de Dakar et... de Bron.*

AUX NAVALAIS et à NOTRE SATANEE BOUTIQUE *à qui je dois mes plus belles années...*

A tous ceux que je n'ai pas nommés mais qui contribuent à faire de ma vie le beau roman qu'elle est...

*« Mari transve mare, hominibus
semper prodesse »*

Oh Navalais mon frère...



Serment d'Hippocrate

Ordre Français des Médecins de 1996

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux,

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

TABLE DES MATIÈRES	Pages
I. INTRODUCTION	19
II. HISTORIQUE	22
III. CHAÎNE ÉPIDÉMIOLOGIQUE	23
1. Agents pathogènes et hôtes naturels	23
2. Transmission	26
3. Cycle parasitaire	26
4. Répartition géographique	28
5. Chimiorésistance	32
6. Physiopathologie	33
7. Clinique	33
7.1 <u>Paludisme de primo-invasion</u>	33
7.2 <u>Accès palustres</u>	33
7.3 <u>Paludisme à P. knowlesi</u>	34
7.4 <u>Paludisme grave et neuropaludisme</u>	34
8. Diagnostic	34
9. Traitement	36
9.1 <u>Molécules</u>	36
9.2 <u>Indications de traitement</u>	38
10. Prophylaxie	39
IV. MATÉRIELS ET MÉTHODES	42
V. CAS CLINIQUES	42
VI. DISCUSSION	47
1. Un nouveau visage épidémiologique	48
1.1 <u>Formes hypnozoïtes</u>	48
1.2 <u>Climat et cycle parasitaire</u>	48
1.3 <u>Pathogénie</u>	49
2. Un nouveau visage géographique	50
3. Un nouveau visage diagnostique et clinique	54
3.1 <u>Biparasitisme</u>	54
3.2 <u>Atypie clinique</u>	57
3.3 <u>Formes graves des P. non falciparum</u>	60

4. Un nouveau visage thérapeutique	62
4.1 <u>Echec des traitements classiques</u>	62
4.2 <u>Chloroquinorésistance</u>	64
4.3 <u>Place de la primaquine dans la thérapeutique actuelle</u>	65
5. Un nouveau visage martial	70
5.1 <u>Le paludisme dans les armées aujourd'hui</u>	70
5.1.1 <i>Lutte antivectorielle dans les armées</i>	71
VI.5.1.1.a.1 <u>Protection individuelle</u>	72
VI.5.1.1.a.2 <u>Lutte collective</u>	72
VI.5.1.1.a.3 <u>Mise en œuvre</u>	73
5.1.2 <i>Chimio prophylaxie antipaludique dans les armées</i>	73
5.1.3 <i>Formation à la lutte contre le paludisme dispensée dans le service de santé des armées</i>	75
5.1.4 <i>Surveillance épidémiologique</i>	75
5.2 <u>Les difficultés liées aux nouvelles modalités opérationnelles</u>	78
5.2.1 <i>L'augmentation de la fréquence des séjours et la projection des militaires français</i>	78
5.2.2 <i>Les modalités d'opération extérieure et de mission courte durée</i>	79
5.3 <u>Les possibles solutions de demain</u>	80
5.3.1 <i>Renforcer la lutte antivectorielle</i>	80
5.3.2 <i>Améliorer l'observance</i>	81
5.3.3 <i>Donner plus de place au médecin généraliste d'unité en tant que conseiller santé</i>	82
VII. OUVERTURES	83
1. Place de la primaquine en prophylaxie	83
2. Émergence de staphylococcus aureus résistant à la doxycycline (doxyR-SA)	84
3. Risque malarique en Europe et en France métropolitaine	85
VIII. CONCLUSION	87
IX. BIBLIOGRAPHIE	89
X. ANNEXES	96
XI. PERMIS D'IMPRIMER	98
XII. RÉSUMÉ	99

I. INTRODUCTION

À l'aube du XXI^{ème} siècle, le paludisme demeure un problème majeur de santé publique. Avec plus de 90 pays touchés et plus d'un tiers de la population mondiale exposée, il constitue la parasitose tropicale la plus importante. On estime de 300 à 500 millions le nombre de cas annuels de paludisme et, entre 1,5 et 3,5 millions, le nombre de décès annuels liés au paludisme. 80 % des cas sont enregistrés en Afrique subsaharienne, où ils concernent majoritairement les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes [13, 69]. Parallèlement aux difficultés d'éradication dans les pays les plus touchés, le paludisme est de plus en plus diagnostiqué dans les zones non endémiques... Cette situation explique les 7000 cas de paludisme annuels recensés en France, les 16000 cas annuels européens, les 1500 cas annuels vus aux États-Unis et s'accompagne de nouveaux problèmes en terme de morbi-mortalité [21, 61].

Les armées françaises ont vu se dessiner au cours de ces dernières années un nouveau profil palustre. Avec l'évolution géographique permanente des zones d'endémie et de chloroquinorésistance, avec l'émergence des formes plasmodiales non falciparum, avec le développement de nouvelles difficultés diagnostiques et thérapeutiques, le paludisme reste un véritable défi pour le médecin généraliste, particulièrement pour le médecin militaire. Il constitue une priorité sanitaire pour le voyageur et spécialement pour les armées françaises qui déploient chaque année près de 40000 hommes dans des régions de forte transmission [73]. Par ses conséquences en terme de morbi-mortalité, cette pathologie infectieuse impose à l'ensemble du système de santé un renouvellement constant des informations qui la concernent.

Les formes malariques contemporaines sont totalement remaniées et viennent bouleverser les notions jusque là établies :

- *Un nouveau visage géographique et épidémiologique* se dessine. Avec la multiplication des zones impaludées et des zones de résistance aux traitements prophylactiques, on assiste au développement croissant des espèces plasmodiales vivax et ovale et à la découverte récente de cas humains à plasmodium knowlesi, espèce simiesque du parasite. Si les infections à plasmodium falciparum conservent le monopole en terme de mortalité, l'émergence des formes non falciparum et le biparasitisme qui en découle ont un sérieux retentissement en terme de morbidité.

- *Un nouveau visage clinique* ensuite qui génère d'importantes difficultés diagnostiques, errances médicales et erreurs de traitement. Les formes cliniques sont de plus en plus variées, trompeuses et éloignées des tableaux dépeints en littérature médicale classique. Les paludismes atypiques se multiplient, les rechutes tardives également. Par leur

résistance accrue aux traitements anti-palustres classiques, par les rechutes cliniques tardives liées à leurs formes parasitaires hypnozoïtes et par les difficultés diagnostiques qui en découlent, les nouvelles variétés malariques doivent désormais être abordées en terme de santé publique.

- *Un nouveau visage thérapeutique* enfin. La distribution planétaire des zones à risque d'acquisition du paludisme prend un tout nouveau profil avec l'émergence de formes plasmodiales non falciparum et conduit à reconsidérer totalement les stratégies de lutte anti-malarique, concernant l'éducation sanitaire, les mesures antivectorielles et plus spécifiquement le choix des molécules thérapeutiques utilisées en chimioprophylaxie (leur adaptation et leur action sur les différentes souches plasmodiales étant intimement liées à la répartition mondiale parasitaire). La part grandissante des formes parasitaires chloroquinorésistantes et l'échec des traitements non hypnozoïtiques conduisent à reconsidérer les modalités du traitement radical par primaquine.

- Parallèlement, les récentes réformes militaires ont modifié la projection des forces françaises sur les théâtres d'opération extérieure, majorant l'incidence du paludisme importé et laissant même apparaître une nouvelle forme de paludisme « exporté » au-delà des frontières endémiques classiques. En effet, le déploiement des hommes consiste désormais en des missions de plus courte durée mais plus régulièrement répétées : les séjours de moins de trois mois sont passés de 37 à 78% en cinq ans [73]. Ces nouvelles modalités opérationnelles influent sur le profil palustre rencontré dans les armées :

- les rotations plus rapides des unités déployées provoquent une réduction des périodes de sensibilisation ou d'information sanitaire, entraînant des défauts d'observance et un arrêt prématuré de la chimioprophylaxie au retour des missions,
- l'augmentation de la fréquence des séjours courts multiplie le risque d'exposition des soldats en zones d'endémie, ce d'autant plus que la France continue d'étendre son action militaire sur un nombre croissant de territoires. La multiplication des opérations extérieures s'accompagne d'une multiplication des hypothèses diagnostiques en cas de fièvre au retour,
- lors des vingt dernières années, la guerre menée par le service de santé des armées contre le fléau palustre a permis de réduire ostensiblement le nombre de cas de paludisme survenant durant les séjours. En revanche, le nombre de cas de paludisme déclarés au retour, parmi l'ensemble des paludismes du militaire, est passé de 13,6% à 49,7% en dix ans [73]. Les départs en mission étant de plus en plus rapprochés, ce paludisme importé se voit de plus en plus « exporté » au-delà des zones d'endémie classique...

L'hypothèse malarique doit désormais être évoquée devant toute fièvre, y compris au-delà des frontières tropicales. Le médecin militaire doit faire face à une forme moderne de paludisme importé. Conséquence de ces

nouveaux visages, la confirmation de la parasitose et la mise en route de son traitement n'apparaissent que tardivement, parfois au retour en métropole, de plus en plus fréquemment au cours des opérations extérieures ultérieures. A partir de quatre cas de paludisme diagnostiqués en Europe de l'Est, au Kosovo, au mois de février 2008, nous réalisons un travail dont le but est d'actualiser nos connaissances sur ces nouvelles formes de paludisme à plasmodium non falciparum. Avec ces données, nous insisterons sur la nécessité de rechercher un paludisme devant tout épisode fébrile du soldat ayant déjà effectué un séjour en zone impaludée, quand bien même cette fièvre surviendrait en dehors des territoires endémiques classiques. De plus, l'intérêt de cette étude est d'établir à travers ces quatre patients les actuelles sources d'erreur diagnostique et de traitement et les moyens d'y remédier. Il s'agit de mettre l'accent sur la nécessité de traiter précocement et efficacement ces paludismes contemporains, aujourd'hui à l'origine d'indisponibilités opérationnelles inacceptables et coûteuses.

II. HISTORIQUE

Le paludisme (du latin « palus », signifiant marais), appelé aussi malaria (de l'italien « mal aria », signifiant mauvais air), est une érythrocytopathie due à un hématozoaire du genre Plasmodium. Sévissant essentiellement autour des zones marécageuses, ce qui lui vaut son appellation, cette parasitose est transmise par la piqûre d'un moustique, l'anophèle femelle [18, 24, 42].

Ses manifestations cliniques sont en réalité connues depuis la plus haute antiquité. Cinq siècles avant JC, Hippocrate décrivait déjà des affections en relation avec les marais et des fièvres tierce et quarte. En 1620, Don Francisco Lopez constatait les vertus curatives de l'écorce du quinquina et distinguait dès lors les fièvres réagissant favorablement à l'arbre péruvien et celles lui résistant [18, 42].

La cause de la maladie est clairement reconnue le 6 novembre 1880 à l'hôpital militaire de Constantine (Algérie) par un médecin de l'armée française, Alphonse Laveran. Médecin militaire et parasitologue français né le 18 juin 1845, ce pionnier de la médecine tropicale se voit remettre en 1907 le prix Nobel de médecine et de physiologie, pour avoir découvert le parasite hématozoaire responsable de la malaria et ainsi imputé pour la première fois les protozoaires dans le développement de telles affections [52].

C'est ensuite Ronald Ross (médecin anglais de l'armée des Indes, prix Nobel en 1902) qui soupçonne en 1897 le rôle vecteur des moustiques, du genre Anopheles. Son importance dans la transmission humaine de la maladie est confirmée l'année suivante par Grassi. Le mauvais air émanant des marécages jusque là rendu entièrement responsable n'est désormais plus le seul incriminé dans la maladie, ce qui bouleverse la lutte anti-malarique [53].

Il faut enfin attendre 1948 pour que Shortt et Garnham mettent en évidence l'existence des formes tissulaires intrahépatocytaires du parasite. Ils permettent ainsi de compléter les connaissances sur le cycle du plasmodium et d'expliquer les récidives palustres observées avec certaines espèces plasmodiales [30].

III. CHAÎNE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

1. Agents pathogènes et hôtes naturels

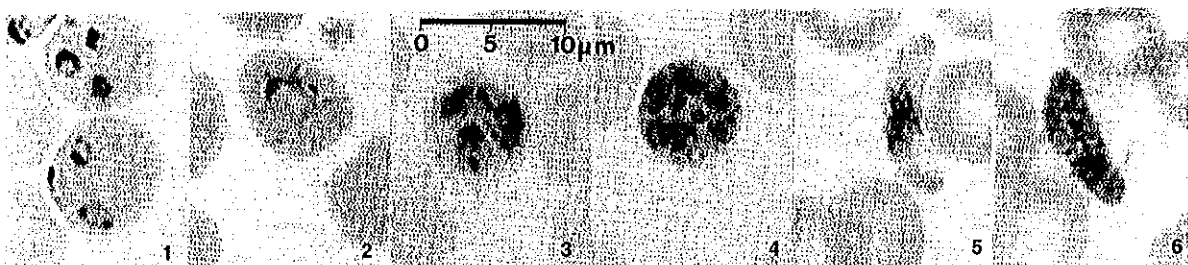
Le paludisme est causé par un parasite sporozoaire du genre *Plasmodium* (phylum des Apicomplexa). Il se caractérise par :

- un cycle biologique où alternent reproductions sexuée (chez le moustique) et asexuée (chez l'Homme)
- un parasitisme intracellulaire obligatoire avec des formes invasives ou « zoïtes »

Seules quatre espèces plasmodiales ont jusqu'à présent été rendues responsables de l'infection humaine et de sa symptomatologie clinique : *Plasmodium malariae* (décrit par Feletti et Grassi en 1889), *Plasmodium vivax* (Grassi et Feletti, 1890), *Plasmodium falciparum* (Welch, 1897) et *Plasmodium ovale* (Stephens, 1922) [9, 12, 17, 42].

- *Plasmodium falciparum* [9, 12, 42] est le plus répandu, à l'ensemble des régions tropicales et intertropicales. Son incubation dure de 7 à 12 jours. Il est responsable de la fièvre tierce maligne, de l'accès pernicleux. Il évolue d'une seule tenue, sans reviviscence. Il est rare de voir survenir un accès à *P. falciparum* plus de deux mois après le départ d'une zone d'endémie mais sa longévité peut exceptionnellement atteindre une année. Il est la cause la plus commune des infections et responsable d'environ 80 % de tous les cas de paludisme ainsi que de 90 % des décès.

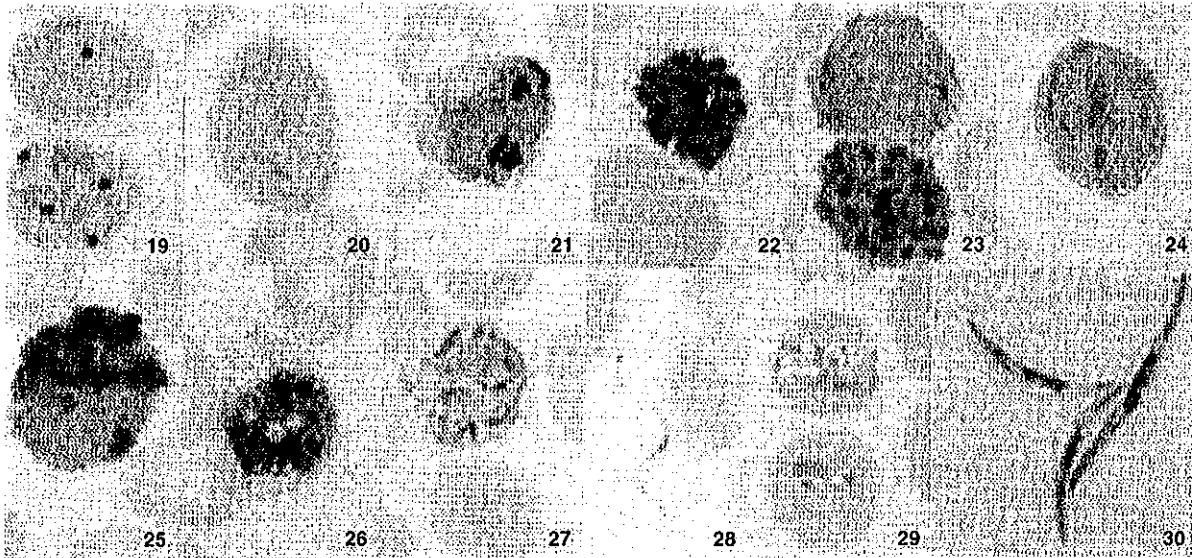
Particulièrement bien connu et déjà cible privilégiée de la lutte anti-malarique, le *P. falciparum* n'a pas lieu d'être véritablement développé ici. Notre travail s'attache en effet à apporter des messages nouveaux sur le paludisme avec, notamment, l'émergence des autres espèces parasitaires.



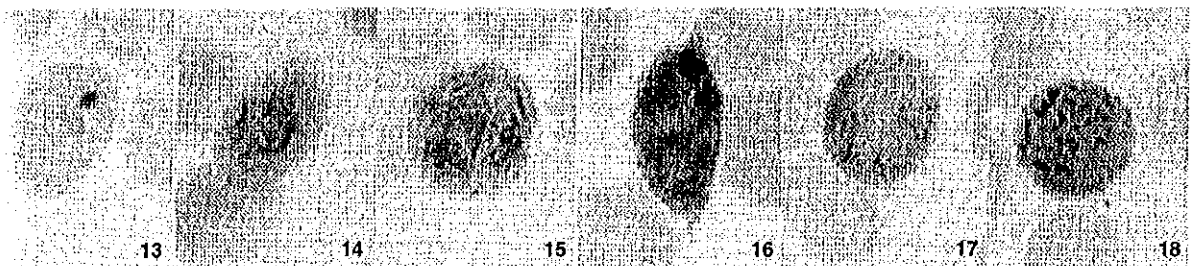
-5 *Plasmodium falciparum* (1, 2 : trophozoïtes ; 3 et 4 : schizontes obtenus en culture in vitro ; 5 : macrogamétoyte ; 6 : microgamétoyte. observés dans les frottis sanguins de différents patients).

- *Plasmodium vivax* [12, 47, 52] est la deuxième espèce en cause dans le paludisme chez l'Homme. Il possède une répartition mondiale large, débordant les régions tropicales pour intéresser des zones au climat plus tempéré, mais il reste en théorie absent en Afrique noire. Il est

responsable de la fièvre tierce bénigne. Sa durée d'incubation est variable (de 15 jours à plusieurs mois) et il évolue avec des rechutes (accès de reviviscence), pouvant aller jusqu'à trois ans après la piqûre.

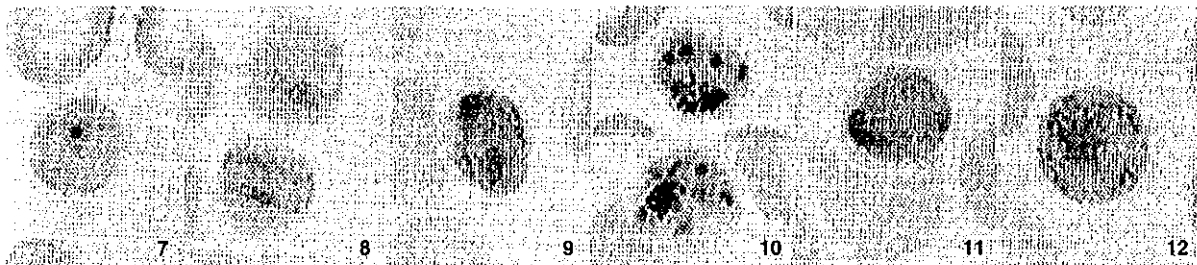


- Plasmodium ovale [17, 42] est la troisième espèce responsable de paludisme chez l'Homme. Il est, quant à lui, essentiellement retrouvé en Afrique noire. Proche de *P. vivax*, son incubation silencieuse varie de 15 jours à plusieurs années. L'accès de primo-invasion est souvent frustré et ignoré, voire absent. Il évolue lui aussi avec des rechutes, parfois jusqu'à 7 ans après le séjour en zone d'endémie.



18 *Plasmodium ovale* (13, 14 : trophozoïtes ; 15, 16 : schizontes ; 17 : macrogamétocyte ; 18 : microgamétocyte).

- Plasmodium malariae [17, 42] présente une répartition en foyers plus clairsemée, grossièrement superposable à celle de *P. falciparum*. La primo-invasion passe souvent inaperçue. Il est responsable de la fièvre quarte et d'accès de reviviscence parfois plus de dix ans après la piqûre infestante. En effet, en l'absence de traitement, une parasitémie érythrocytaire infraclinique et indétectable par des méthodes classiques peut persister jusqu'à vingt ou trente ans et générer un accès fébrile à l'occasion d'une faiblesse immunitaire.



12 *Plasmodium malariae* (7, 8 : trophozoïtes ; 9, 10 : schizontes ; 11 : macrogamétocyte ; 12 : microgamétocyte).

Notons enfin que les *Plasmodium* infectent également les oiseaux, les reptiles, les singes, les chimpanzés et les rongeurs (animaux à sang chaud). On a rapporté par ailleurs des cas d'infections humaines avec des espèces simiesques du paludisme, dont *P. knowlesi*, *P. inui*, *P. simiovale*, *P. brazilianum*, *P. schwetzi* et *P. simium* [47].

Si ces cas humains restent limités et sans importance à l'échelle mondiale, l'émergence de *Plasmodium knowlesi* doit appeler à plus de vigilance. Parallèlement aux formes vivax et ovale, il fait son apparition dans le sud-est de l'Asie, générant lui aussi de sérieuses difficultés en terme de santé publique. L'entrée récente dans la population humaine de ce nouveau parasite pathogène, issu de réservoirs non humains, a eu un impact significatif sur la surveillance du paludisme, l'éducation à la santé et l'attitude des médecins [20, 70].

P. knowlesi infecte habituellement les singes qui constituent les hôtes naturels : les macaques à longue queue et macaques à queue de cochon, respectivement nommés *Macaca fascicularis* et *Macaca nemestrina*, sont communément retrouvés dans les zones forestières d'Asie du sud-est [75]. En 1967, les travaux de Chin avaient déjà montré qu'une transmission parasitaire du singe à l'homme était possible par l'intermédiaire d'un vecteur moustique. Mais cette zoonose était, jusqu'à ces dernières années, considérée comme sporadique, limitée à d'exceptionnels cas humains. Cependant, la découverte récente en Malaisie, en Thaïlande, aux Philippines et à Singapour d'un grand nombre de cas humains de paludisme à *P. knowlesi* a complètement bouleversé la communauté scientifique [20, 75].

Le parasite est désormais clairement reconnu, en Asie, comme la cinquième espèce plasmodiale responsable de malaria humaine et cette zoonose pose de sérieuses interrogations en terme de santé publique mondiale [77]. Les études épidémiologiques actuelles sur le réservoir du parasite et les moustiques vecteurs joueront un rôle essentiel dans la prévention de cette maladie émergente.

2. Transmission

L'hématozoaire est transmis dans les conditions naturelles, du sujet infecté, avec ou sans signe clinique, au sujet réceptif, par la piqûre indolore d'un moustique vecteur, l'anophèle femelle. Il mesure 8 à 10 mm de long et son développement requiert la présence d'eau et une température extérieure supérieure à 18°C (climat chaud et humide, tropical). Il se repose dans ou à proximité des habitations. Son activité est crépusculaire et nocturne (entre 22h et 4h), avec un vol silencieux et une piqûre indolore, pour se nourrir du sang de l'homme.

Une seule piqûre d'anophèle infectant est suffisante pour acquérir un paludisme.

L'homme ne dispose d'aucune immunité naturelle vis-à-vis du paludisme mais, soumis à des réinfestations, il développe une immunité relative, réversible, qui limite les effets pathogènes du parasite [12, 17, 42].

Concernant *P. knowlesi*, deux vecteurs ont été incriminés avec certitude à ce jour. Les anophèles du groupe *Leucosphyrus* sont reconnus comme vecteurs de transmission communs à l'homme et au macaque, attirés de façon équivalente par l'un et par l'autre. Le moustique *Anopheles lateans* est préférentiellement retrouvé dans les forêts et exploitations fermières de Malaisie orientale et de l'île de Bornéo, et le genre *Anopheles cracens* est prédominant dans les forêts et vergers de Malaisie péninsulaire, Thaïlande et Philippines [71, 75, 76].

3. Cycle parasitaire

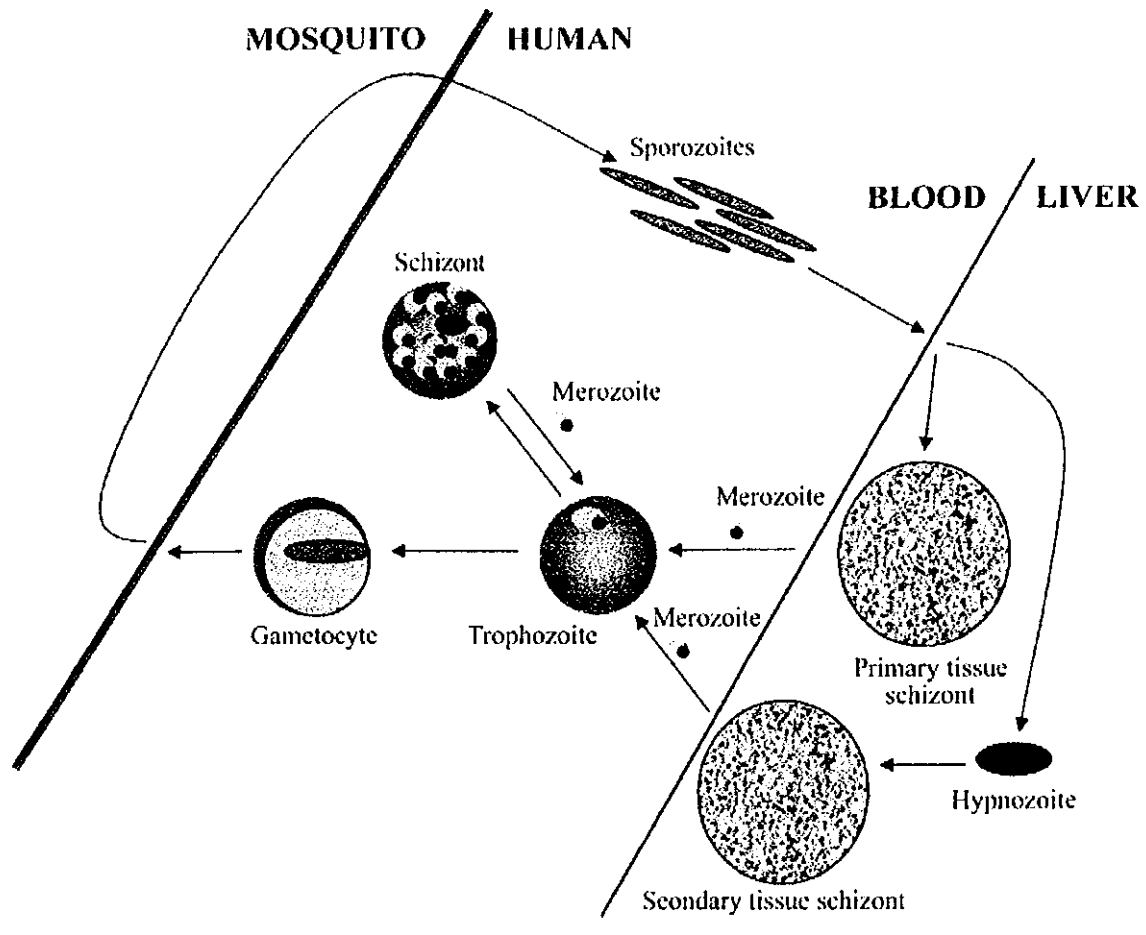
Les parasites évoluent successivement chez l'Homme et chez l'anophèle [12, 17].

Le cycle sexué (sporogonique) chez l'anophèle :

Lors d'une piqûre chez un paludéen, le moustique absorbe les éléments sanguins. Seuls les gamétocytes, après fécondation, vont générer des sporozoïtes qui seront à leur tour inoculés à un sujet réceptif. Cette étape, selon les conditions climatiques et les espèces plasmodiales, dure environ de dix à trente jours. Elle nécessite des températures d'au moins 17°C à 20°C et une hygrométrie supérieure à 60%.

Le cycle asexué (schizogonique) chez l'Homme :

THE LIFE CYCLE OF PLASMODIA THAT CAUSE MALARIA IN HUMANS AND THE SITES OF VULNERABILITY TO SUPPRESSIVE AND CAUSAL PROPHYLACTICS [4]



Les sporozoïtes contenus dans les glandes salivaires de l'anophèle femelle sont inoculés à l'Homme au cours de la piqûre. Véhiculés par la circulation sanguine, un certain nombre d'entre eux vont gagner le foie et pénétrer à ce niveau dans les sinusoides hépatiques pour atteindre les hépatocytes. Au cours de ce cycle exo-érythrocytaire, le parasite subit d'importantes modifications ; il en résulte l'individualisation en quelques jours de mérozoïtes séquestrés dans des vacuoles. C'est la schizogonie intra-hépatique.

Puis ces cellules infectées ou hépatocytes parasités éclatent et libèrent dans le sang les mérozoïtes, capables d'infecter les hématies. Débute la phase intra-érythrocytaire, responsable de la symptomatologie palustre. Le parasite mute au sein du globule rouge infesté et le cycle s'achève par la lyse de la membrane érythrocytaire en 48 heures pour *P. vivax*, ovale et *falciparum*, ou en 72 heures pour *P. malariae*. Les mérozoïtes ainsi libérés peuvent alors envahir de nouvelles hématies et se transformer en trophozoïtes, ou être réabsorbés par le moustique lors d'un repas sanguin ultérieur (ils prennent alors le nom de gamétocytes). La durée de la schizogonie érythrocytaire explique les variations de rythme des accès fébriles en fonction de l'espèce plasmodiale [9, 12, 17].

La plupart des anti-malariques n'agissent que sur les formes érythrocytaires.

Les travaux de Garnham sur le cycle des plasmodies ont par ailleurs montré qu'il existait, avec *P. vivax* et ovale, des formes parasitaires hypnozoïtes, séquestrées dans le foie après infestation, et à l'origine de rechutes cliniques tardives. En effet, au cours de la phase exo-érythrocytaire, certains sporozoïtes atteignent les hépatocytes et, au lieu d'entrer dans le cycle de schizogonie hépatique, peuvent y rester quiescents sous forme d'hypnozoïtes. Ils suspendent là leur mutation et prennent, au sein des cellules hépatiques, une forme dormante, latente, et leur cycle évolutif peut s'interrompre pendant une période indéterminée. Résultant d'une quiescence plus ou moins longue, le parasite, lors de sa reprise évolutive, entraîne à distance une schizogonie érythrocytaire et génère des accès malariques tardifs pouvant parfois survenir jusqu'à sept ans après la piqûre infectante. C'est cette reprise évolutive qui conditionne les rechutes tardives des espèces plasmodiales vivax et ovale [1, 30].

Enfin, le cycle érythrocytaire de *P. knowlesi*, quant à lui, apparaît comme le plus court de tous les cycles asexués dans le développement des paludismes humains et simiesques. Sa réplication demande à peine 24 heures, à la grande différence de *P. malariae* dont le cycle de 72 heures est à l'origine de la fièvre quarte. Ainsi, le taux sanguin parasitaire est rapidement très élevé (supérieur à 5000 parasites par microlitre) avec l'espèce *knowlesi* et responsable d'un paludisme sévère aux conséquences parfois fatales pour l'homme [20, 32, 49].

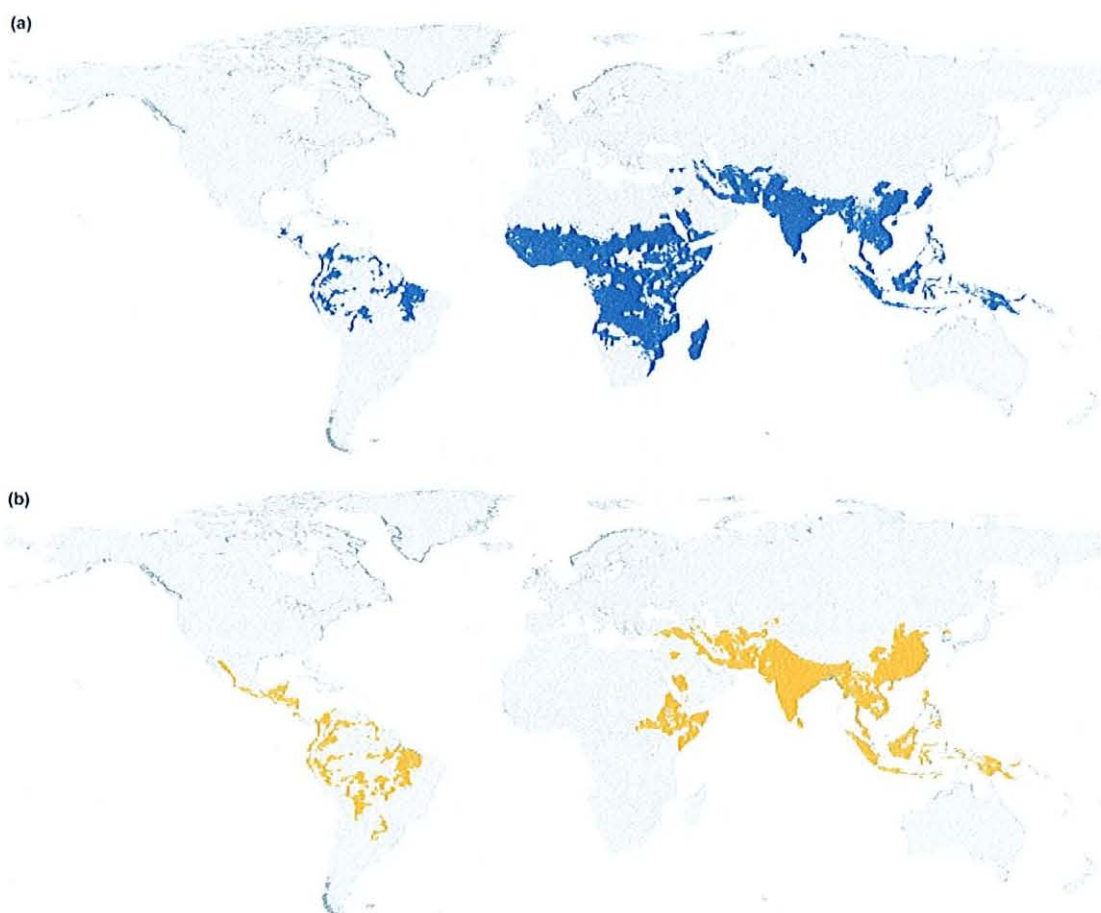
4. Répartition géographique

Les exigences bioécologiques du cycle chez le moustique expliquent en grande partie la répartition du paludisme dans le monde. En zones intertropicales, chaudes et humides, le paludisme sévit sur le mode endémique avec parfois des poussées épidémiques liées à la pluviosité abondante. *P. falciparum* y règne. En zones subtropicales ou tempérées chaudes, le paludisme, le plus souvent à *P. vivax*, est saisonnier [17, 42].

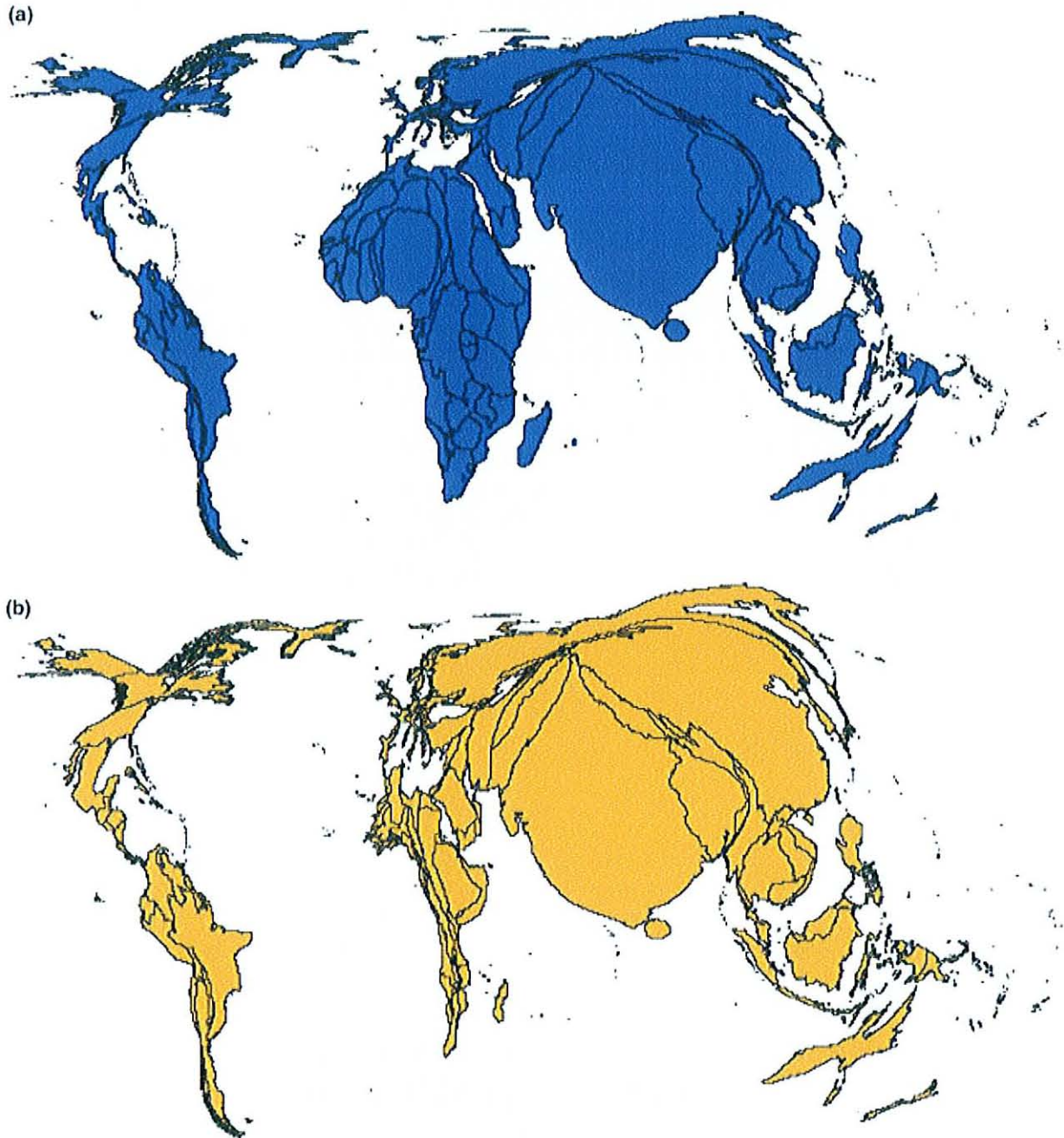
En somme, l'Afrique intertropicale, Madagascar et les Comores, l'Amérique centrale et le bassin amazonien, la Guyane française, Haïti et la République Dominicaine, l'Asie méridionale et du sud-est sont principalement concernés [57]. Si *P. falciparum* reste majoritaire (environ 60% des cas), les infections à vivax et ovale sont en nette augmentation, en particulier dans les paludismes d'importation en provenance de la Guyane française [56]. Elle est, au sein des armées, à l'origine de 62,9% des cas de paludismes déclarés en 2008. La République de Côte d'Ivoire est, quant à elle, à l'origine de 24,3% des cas déclarés et, plus globalement, l'Afrique de l'ouest et centrale est à l'origine de 35,5% des

cas déclarés. Le problème du paludisme dans les armées a donc traversé l'Atlantique pour se concentrer actuellement en Amérique centrale, où *P. vivax* a détrôné *P. falciparum* en terme d'importance parasitologique [58]. A un moindre degré, le paludisme sévit en Méditerranée orientale, au Moyen-Orient et en Océanie. Les Antilles, la Nouvelle-Calédonie, la Polynésie française et la Réunion en sont indemnes [57].

L'augmentation du nombre des voyages touristiques et de la projection des forces françaises vers les zones d'endémie explique la progression des cas de paludisme en France : près de 7000 cas estimés par an, dont plus de 80% à *P. falciparum* avec une très grande majorité en provenance d'Afrique intertropicale [9, 21].



Distribution mondiale des *P. falciparum* (a) et *P. vivax* (b) en 2005. Plusieurs sources d'information concernant le risque malarique, les chimioprophylaxies palustres, les conditions climatiques de développement et transmission vectoriels et la démographie ont été combinées pour aboutir à l'établissement de cette carte [28].



Cartogramme de la Population Nationale en Danger (PND) lié au risque malarique à *P. falciparum* (a) et *P. vivax* (b)

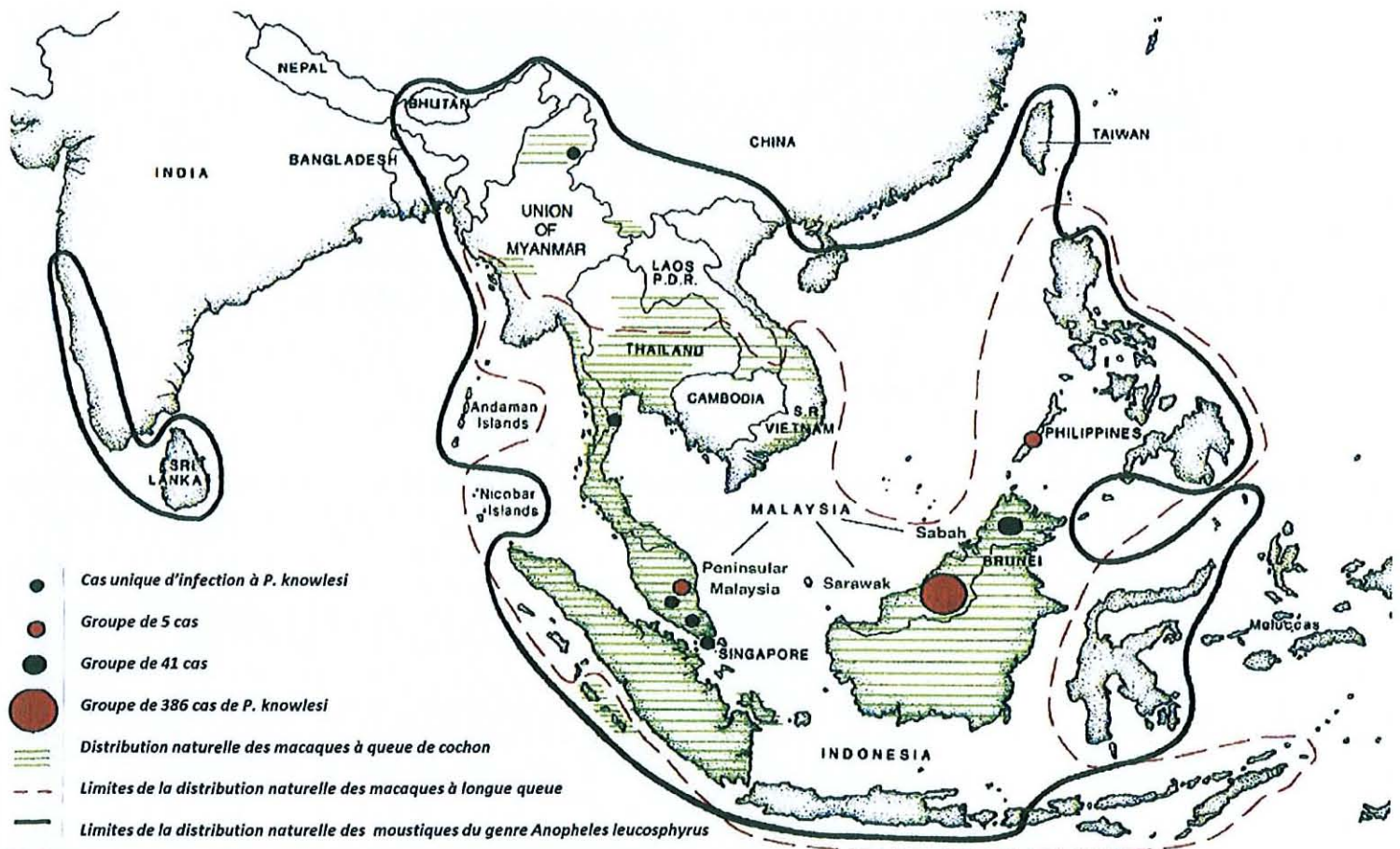
Sur cette carte, les surfaces sont déformées proportionnellement à la PND d'infection palustre, définie par le nombre d'habitants vivant en zone impaludée. Ces cartogrammes sont, à la différence des cartes de distribution malarique mondiale, sensiblement superposables. Elles constituent un indicateur mondial majeur de santé publique. En revanche, il serait plus intéressant encore de pouvoir distinguer les risques de développement de la maladie, de séquelles ou de décès par infection palustre en fonction des spécificités parasitaire et géographique [28].

Le développement nouveau du paludisme à *P. knowlesi* impose quant à lui la réunion de trois acteurs : le singe, l'homme et le vecteur. L'extension de ce nouveau fléau palustre est intimement liée à l'évolution de la cohabitation entre humains et primates non humains dans ces régions, ainsi qu'à la présence des moustiques simio-anthropophages.

La cartographie des cas humains rapportés vient donc naturellement se superposer aux habitats naturels des singes infectés et des moustiques vecteurs. Le paludisme à *P. knowlesi* s'étend ainsi largement en Asie du sud-est, de la Thaïlande à Singapour, en passant par les Philippines et la Malaisie, l'épicentre des cas avérés étant situé dans la région de Sarawak sur l'île de Bornéo.

Les hôtes naturels simiesques y sont facilement au contact des populations. Dans ces régions du monde où les habitations et les vergers restent très au voisinage des exploitations forestières et où la culture et la chasse constituent les activités humaines les plus répandues, le risque de transmission est particulièrement élevé. Qui plus est, une seule piqûre de moustique peut suffire à introduire le parasite chez l'Homme.

Ce nouveau risque malarique, encore limité aux confins de l'Asie du sud-est doit rapidement être intégré aux plans de lutte anti-palustre et appeler les médecins à la plus grande vigilance concernant les fièvres de voyageurs au retour de ces régions [19, 20, 75].



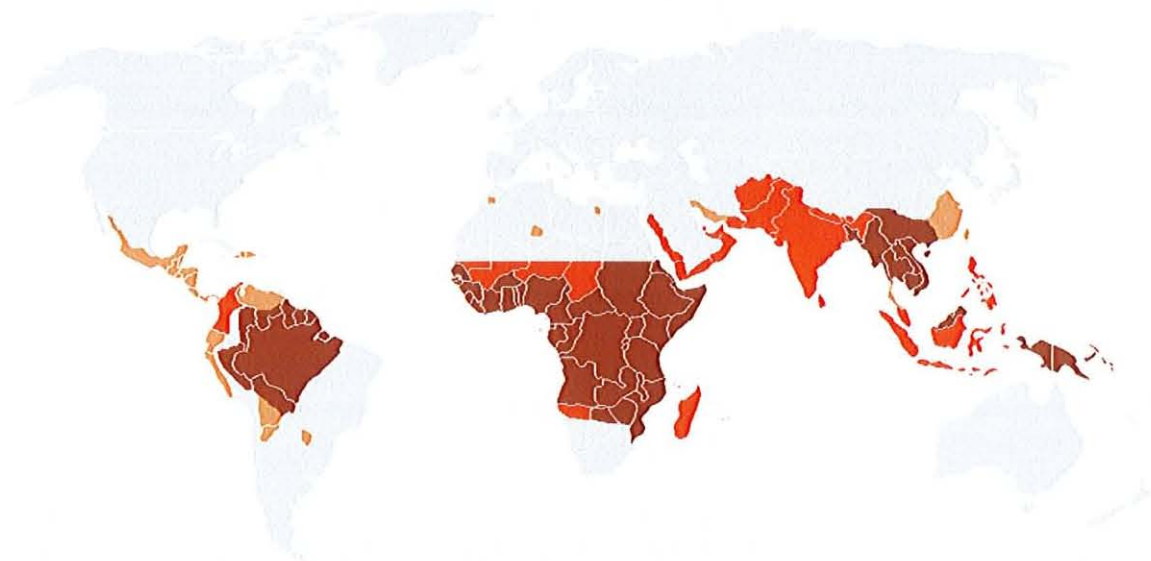
5. Chimiorésistance

D'abord apparue dans les années soixante en Asie du sud-est et en Amérique du sud, la chimiorésistance de *P. falciparum* à la chloroquine a touché 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*. Dans ses foyers originels, la résistance se double d'une résistance à d'autres antimalariques [41, 64, 69].

En pratique, la chloroquine est désormais très peu utilisée seule, tant en prophylaxie qu'en thérapeutique, en ce qui concerne *P. falciparum*. D'autant que, depuis quelques années, la notion de chloroquinorésistance de *P. vivax* fait également son apparition dans de multiples foyers endémiques palustres, notamment en Asie (Papouasie-Nouvelle-Guinée, Indonésie, Myanmar et Vanuatu) [29, 48, 67]. De plus, de rares cas d'échecs au traitement par atovaquone-proguanil sont même retrouvés dans la bibliographie [27, 31].

Ces nouvelles notions, bien que faisant encore l'objet de peu d'études, doivent conduire à reconsidérer la cartographie mondiale des résistances aux antipaludiques et les attitudes thérapeutiques qui en découlent.

Le Centre National de Référence de la Chimiosensibilité du Paludisme a pu ainsi observer, au cours de la dernière décennie, l'extension des résistances palustres et établir un classement, annuellement renouvelé, des pays endémiques en trois groupes [17, 41]:



- ◆ Prévalence élevée de la chloroquinorésistance et/ou multirésistance
- ◆ Chloroquino-résistance présente
- ◆ Pas de *P. falciparum* ou absence de chloroquino-résistance
- ◆ Pas de paludisme

6. Physiopathologie

Le séjour des hématozoaires dans le foie est sans conséquence clinique. En revanche, l'hémolyse libère une substance pyrogène et, en cas de parasitisme intense, est la principale cause de l'anémie et de l'ictère. L'organisme réagit principalement au niveau de la rate et, à un moindre degré, au niveau du foie par l'hyperplasie des cellules macrophagiques.

P. falciparum assure sa schizogonie érythrocytaire au niveau des capillaires viscéraux, cérébraux notamment, entraînant dans les formes sévères une anoxie tissulaire par séquestration des globules rouges parasités. Les perturbations métaboliques et hydro-électrolytiques majorent la gravité de l'infection palustre [1, 12, 17].

7. Clinique

Les manifestations cliniques de primo-invasion surviennent après un délai d'incubation de sept à vingt jours après la piqûre infectante, presque toujours inférieur à deux mois pour *P. falciparum*, parfois de plusieurs mois ou années pour *P. vivax*, ovale et *malariae* [17, 42].

7.1 Paludisme de primo-invasion

Le tableau clinique initial le plus habituel est celui d'une fièvre continue, d'apparition progressive, souvent associée à un syndrome algique (céphalées, myalgies, arthralgies, douleurs abdominales) et à des troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements et diarrhées). 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 [17, 42].

7.2 Accès palustres

Les accès de fièvre périodiques ou intermittents correspondent aux reviviscences schizogoniques et réalisent, dans les cas typiques, des tableaux de fièvre tierce (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. falciparum*) ou de fièvre quarte (*P. malariae*). Classiquement, chaque accès se déroule en trois stades, soit après une phase prodromique (céphalées, anorexie, nausées), soit brutalement :

- sensation de froid avec frissons et malaise intense pendant 1 à 2 heures,
- fièvre d'ascension rapide à 40°C ou plus, avec pouls rapide ou lent, chez un malade au faciès congestif, pendant 1 à 4 heures,

- sueurs profuses pendant 1 à 2 heures, accompagnant la défervescence thermique, laissant le patient asthénique et courbaturé. L'hépatosplénomégalie, fonction de la répétition des accès, est inconstante.

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 et P. malariae), soit évoluer à tout instant vers l'aggravation (P. falciparum) [17, 42, 74].

7.3 Paludisme à P. knowlesi

Toute la difficulté face à ce nouveau risque malarique s'explique par les ressemblances entre P. knowlesi et P. malariae.

La totalité des cas avérés de paludisme à P. knowlesi, rapportés dans la littérature, a initialement été considérée à tort comme une infection palustre courante à P. malariae.

Les éléments cliniques de l'accès restent, quelque soit l'espèce en cause, communes aux descriptions classiquement décrites [32, 49, 78].

7.4 Paludisme grave et neuropaludisme

Apanage de P. falciparum, le neuropaludisme, stade évolutif grave d'un accès palustre, fait déjà l'objet de nombreuses publications dans la littérature médicale. L'objectif de cette thèse étant de porter un regard neuf sur le paludisme contemporain avec l'émergence des formes plasmodiales non falciparum, nous avons choisi de ne pas davantage le développer.

Longtemps considérés comme bénins, les paludismes à P. vivax et ovale peuvent eux aussi être responsables de formes graves voire mortelles. En dehors des complications mécaniques comme la classique rupture de rate, ils peuvent aussi causer, comme nous le montrerons ultérieurement, de sévères lésions viscérales [26, 57].

8. Diagnostic

« Toute fièvre actuelle ou récente doit faire rechercher la notion de voyage (même séjour court ou simple escale) et, plus particulièrement, en zone d'endémie palustre. » Cet adage bien connu des médecins traduit sans conteste le risque d'exposition et la nécessité de ne pas méconnaître un paludisme.

Le diagnostic biologique du paludisme est une urgence [22, 63]. Le prélèvement doit être effectué immédiatement, sans attendre un pic fébrile ou un frisson. Il est au mieux réalisé par ponction veineuse ou par

prélèvement au bout du doigt. Le résultat doit être obtenu dans un délai maximum de deux heures, indiquant l'espèce d'hématozoaire et le pourcentage d'hématies parasitées (ou le nombre de parasites par microlitre). Les deux techniques de référence, qui doivent systématiquement être associées, sont le frottis sanguin et la goutte épaisse [1, 25, 69].

Le frottis sanguin est la technique la plus utilisée. Elle consiste à étaler une goutte de sang sur une lame en un frottis mince et à le colorer par le May-Grünwald-Giemsa. Elle permet l'identification de l'espèce plasmodiale, mais la parasitémie est difficilement chiffrable [12, 17, 42].

La goutte épaisse, mise au point par Ronald Ross en 1903, permet l'examen sur une surface de moins de 1 cm² d'une quantité de sang relativement importante (3 à 5 microlitres). Ceci aboutit à une concentration des parasites, augmentant d'un facteur 20 à 30 le volume de sang par unité de surface analysée par rapport au frottis. Elle améliore donc nettement la sensibilité et permet la numération précise du nombre de globules rouges parasités, même dans le cadre de faibles parasitémies. En revanche, l'identification de l'espèce plasmodiale est très délicate et nécessite une grande expérience de l'opérateur [12, 17, 42].

Les tests de diagnostic rapide sont des méthodes destinées à la recherche, dans un lysat de sang, de protéines spécifiques des hématozoaires [40]. La détection des espèces plasmodiales à l'aide de ces tests est plus performante pour *P. falciparum* que pour *P. vivax*. Elle est, en revanche, actuellement insuffisante pour *P. ovale* et *P. malariae*. En zone d'endémie, en l'absence d'infrastructure sanitaire, les tests de diagnostic rapide peuvent être utilisés en première intention par le médecin d'unité formé à cette pratique. Ils ne doivent, en revanche, pas être utilisés dans les services médicaux d'unité (SMU) en métropole. Quoi qu'il en soit, en cas de première recherche négative et de forte suspicion clinique, les examens doivent être répétés.

Dans les laboratoires militaires hospitaliers et de campagne, la technique de concentration QBC® Malaria (Quantitative Buffy Coat®) est disponible [12, 17, 22, 42]. Ce test, présenté pour la première fois en 1986 dans une application essentiellement hématologique et vétérinaire (numération avec approche de la formule), réalise une coloration à l'état frais par l'acridine orange des éléments figurés du sang, séparés en fonction de leur densité par gravimétrie en tube microcapillaire de précision. Le colorant spécifique de l'ADN se fixe sur les plasmodies qui se révèlent colorées en vert, sur un fond d'hématies non fluorescent. Très performante dans les mains de lecteurs entraînés, cette méthode ne permet cependant pas le calcul de la parasitémie ni le diagnostic d'espèce.

En dernière intention, l'on dispose enfin de la biologie moléculaire qui permet avec certitude de détecter les parasitémies les plus infimes et identifier les plasmodies en cause. Cet examen, de loin le plus sensible et le plus spécifique, reste cependant difficile d'accès et très coûteux [12, 17, 22, 42].

Il n'existe aujourd'hui aucun test de diagnostic rapide spécifique de la nouvelle espèce plasmodiale *P. knowlesi*, et les stades érythrocytaires de cette dernière, très proches de ceux de *P. malariae* entretiennent la confusion à l'examen microscopique [26, 40, 56]. On retrouve, pour chacun des plasmodium, des formes schizontes et gamétocytes morphologiquement identiques et des trophozoïtes âgés au sein des globules rouges infestés. L'identification formelle du parasite responsable impose donc le recours à l'analyse phylogénétique par PCR.

Malgré la négativité du test de diagnostic rapide, le paludisme *knowlesi* doit être craint et traité rapidement. Les travaux de Cox-Singh en 2008 confirment cette nécessité de prise en charge précoce des cas suspects sans attendre le diagnostic parasitaire [20]. En Asie du sud-est, les paludismes cliniques pour lesquelles l'espèce plasmodiale initialement évoquée est *P. malariae* mais qui génèrent une parasitémie exceptionnellement haute doivent tous être considérés comme des paludismes à *P. knowlesi* et traités le plus précocement possible en tant que tels.

9. Traitement

9.1 Molécules

QUININE [17, 41]

- Elle est l'antipaludique majeur qui reste actif face à la chimiorésistance.
- Schizontocide d'action rapide et brève, elle présente un intérêt tout particulier dans les traitements intraveineux d'urgence.
- Sa tolérance est bonne à doses thérapeutiques mais, en cas de surdosage, peuvent apparaître des signes de cinchonisme, une hypoglycémie, une hypotension artérielle et des troubles de la conduction cardiaque. Non abortive, elle constitue, en outre, une thérapie non contre-indiquée pendant la grossesse.

AMINO-4-QUINOLÉINES [17, 41]

Seule la chloroquine (Nivaquine®) est encore utilisée dans le traitement des formes palustres simples, causées par des parasites non chloroquinorésistants.

AMINO-ALCOOLS [17, 41]

- La méfloquine (Lariam®) est très active sur les souches résistant à la chloroquine mais ses effets secondaires, gênant en prophylaxie (vertiges et nausées), peuvent devenir plus intenses, plus fréquents et plus graves en traitement curatif, allant jusqu'à de rares manifestations neuropsychiatriques.
- L'halofantrine (Halfan®) est aussi active que la méfloquine sur les souches chloroquinorésistantes et habituellement mieux tolérée. Toutefois, elle peut allonger l'espace QT et favoriser la survenue de graves troubles du rythme ventriculaire avec mort subite.

LES ASSOCIATIONS

Dans ses foyers originels, la chloroquino-résistance se double désormais d'une résistance de plus en plus fréquente aux autres anti-paludéens. Cette inefficacité accrue des différents traitements justifie l'emploi de nouvelles associations moléculaires [17, 25, 41].

- Artéméther-Luméfantrine : cette association thérapeutique est commercialisée sous le nom de Riamet® (ou Coartem® en Afrique) en dosage unique sous forme de comprimé (20 mg d'artéméther pour 120 mg de Luméfantrine). Son emploi limité à la prise en charge curative des accès palustres non compliqués est particulièrement recommandé vis-à-vis des souches parasitaires multirésistantes de zone 3.
- Atovaquone-Proguanil : cette autre association commercialisée en comprimé sous le nom de Malarone® (250 mg d'atovaquone pour 100 mg de proguanil) peut se prescrire à visées préventive et curative face aux mêmes souches parasitaires multirésistantes.

Ces deux traitements sont préférentiellement dispensés au milieu des repas (riches en graisses et/ou en produits laitiers) pour favoriser leur absorption et limiter leurs effets digestifs indésirables.

DOXYCYCLINE (Doxupalu®, Granudoxy®, Toléxine®...) [25]

Cet antibiotique bactériostatique à diffusion intracellulaire présente également une activité antipaludique, notamment vis-à-vis des parasites multirésistants de zone 3, et peut être employé tant en prophylaxie qu'en traitement curatif. Générant une photosensibilisation cutanée, son emploi impose en revanche une protection toute particulière à l'égard des rayonnements ultra-violet.

AMINO-8-QUINOLÉINES : la primaquine [5]

Seul antipaludique agissant sur les formes intra-hépatiques en sommeil du paludisme, il empêche les rechutes cliniques dues à *P. vivax* et ovale. Son emploi impose la recherche des contre-indications formelles (grossesse et déficit enzymatique en glucose-6-phosphate déshydrogénase) et se limite à une délivrance hospitalière nominative (autorisation temporaire

d'utilisation). La posologie recommandée est de 0,5 mg/kg/jour (sans dépasser 30 mg/jour) pendant quatorze jours.

9.2 Indications de traitement

Plasmodium falciparum : [25, 41, 64, 69]

- Les formes simples palustres :
 - o Elles relèvent de la voie orale et font appel en première intention aux associations atovaquone-proguanil et artéméther-luméfántrine.
 - o La quinine est proposée en deuxième intention en raison de la longueur du traitement et de sa tolérance médiocre

Pour autant, la pharmacopée des armées françaises ne permet pas la délivrance de Malarone® et impose finalement au médecin d'unité le recours au traitement de deuxième intention.

 - o Mefloquine et halofantrine ne sont pas utilisées, compte-tenu de leurs importants effets secondaires.
- Les formes graves de paludisme à *P. falciparum* relèvent du traitement intraveineux par quinine (plus ou moins en association à la doxycycline pour les souches présumées quininorésistantes d'Asie du sud-est).

Plasmodium non falciparum : [25, 41, 50, 51, 64]

- La chloroquine reste le traitement de première intention face aux paludismes non à *P. falciparum* (supposés non résistants). Le schéma thérapeutique recommandé est de 10 mg/kg à J1 et J2 puis 5 mg/kg à J3 [64].
- Face au risque grandissant de biparasitisme et l'extension de la chloroquinorésistance aux espèces *P. vivax* et ovale, la prudence veut que, de plus en plus, les paludismes d'importation soient traités d'emblée par une association moléculaire (Malarone® ou Riamet®) [48, 50, 67].
- Pour les paludismes au retour des régions connues pour être le lieu de multirésistances (Guyane, Myanmar, Laos, Cambodge et Thaïlande), le recours à la quinine en association aux antibiotiques antipaludiques (doxycycline et clindamycine) peut être préconisé.
- Jusque là, les cas de paludisme à *P. knowlesi* avérés et traités dans des délais satisfaisants ont tous correctement répondu à la chloroquine ou la méfloquine [78].

10. Prophylaxie

Devant les inconvénients et les limites de la chimioprophylaxie, celle-ci doit systématiquement s'accompagner des mesures individuelles et collectives habituelles de lutte anti-vectorielle, comprenant notamment [25] :

- utilisation de moustiquaires, éventuellement imprégnées d'insecticides à effet rémanent,
- insecticides d'utilisation domestique,
- répulsifs cutanés et port de vêtements longs.

Par ailleurs, la prophylaxie médicamenteuse reste une protection précieuse contre le risque malarique mais il faut en connaître les limites : elle n'empêche ni les manifestations cliniques tardives à *P. vivax* ou ovale, ni même celles (en raison de l'échec possible d'une prophylaxie pourtant bien observée) d'un paludisme à *P. falciparum* [17, 69].

Elle fait essentiellement appel à cinq antimalariques, doit être efficace dès l'arrivée en zone d'endémie et couvrir le risque d'accès jusqu'au retour de voyage (en considérant le délai d'incubation du parasite à compter du dernier jour en région endémique) [17, 23, 25, 41, 73] :

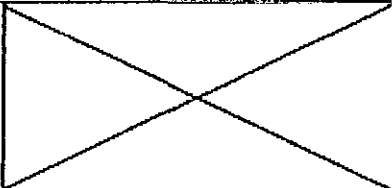
- chloroquine (Nivaquine®) à 100 mg par jour (depuis la veille du départ à quatre semaines au retour)
- proguanil-chloroquine (Savarine®) un comprimé par jour (depuis la veille du départ à quatre semaines au retour)
- atovaquone-proguanil (Malarone®) un comprimé par jour (depuis la veille du départ à sept jours au retour)
- méfloquine (Lariam®) à 250 mg par semaine (débutée dix jours avant le départ à trois semaines au retour)
- doxycycline à 100 mg par jour (depuis la veille du départ à quatre semaines au retour). Particulièrement indiquée dans le cadre de séjours prolongés en zone 3 et/ou de départs rapides avec des préavis très courts voire absents, elle détient le monopole des recommandations prophylactiques au sein des armées françaises.

Notons en revanche qu'il n'existe pas encore à ce jour de recommandations officielles concernant la prophylaxie vis-à-vis du paludisme à *P. knowlesi* [19, 71]. Une multiplication des cas avérés et des risques liés à son extension géographique conduira certainement à envisager ses traitements préventifs dans un avenir proche.

Le choix de la molécule est fonction [17, 25] :

- de sa pharmacocinétique, sa tolérance et son efficacité sur les souches résistantes en fonction de la zone de séjour
- de l'âge du voyageur
- de la durée du séjour en zone impaludée
- du mode de séjour
- des contre-indications individuelles, grossesse notamment.

Tableau 2 Chimio prophylaxie antipaludique chez l'adulte selon les groupes de chimiorésistance, 2009
 Table 2 Antimalarial prophylaxis in adults by resistance patterns, 2009

Groupe de chimiorésistance	Population générale	Femme enceinte
Groupe 1	CHLOROQUINE (Nivaquine®) 100 mg/j Séjour + 4 semaines après	
Groupe 2	CHLOROQUINE + PROGUANIL 100 mg/j 200 mg/j (Nivaquine® + Paludrine®) ou (Savarine®) Séjour + 4 semaines après	
	ATOVAQUONE 250 mg + PROGUANIL 100 mg (Malarone®) 1 comprimé/j Séjour + 1 semaine après	ATOVAQUONE 250 mg + PROGUANIL 100 mg (Malarone®) 1 comprimé/j Peut être envisagée si nécessaire. Séjour + 1 semaine après
Groupe 3	MEFLOQUINE 250 mg (Lariam®) 1 cp/semaine 10 j avant + séjour + 3 semaines après	
	DOXYCYCLINE (monohydrate de doxycycline : Doxypalu®, Granudoxy®Gé) 100 mg/j Séjour + 4 semaines après	

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE
 BULLETIN EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE DU 2 JUIN 2009, N°23-24
 RECOMMANDATIONS SANITAIRES POUR LES VOYAGEURS 2009
 (TABLEAUX 2 CI-DESSUS ET 1 CI-APRES)

Tableau 1 Liste des pays pour lesquels il est nécessaire de prendre une chimioprophylaxie antipaludique, 2009 / Table 1 List of countries where antimalarial prophylaxis is necessary, 2009

Pays (1)	Situation du paludisme 2009/ chimioprophylaxie (2)	Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3)	Pays (1)	Situation du paludisme 2009/ chimioprophylaxie (2)	Pour un séjour de moins de 7 jours : chimioprophylaxie facultative (3)
Afghanistan	groupe 3	pour l'ensemble du pays	Malawi	groupe 3	
Afrique du Sud	Nord-Est : groupe 3 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie		Mali	groupe 3	
Angola	groupe 3		Mauritanie	groupe 3	
Arabie Saoudite	Sud, Ouest : groupe 3 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie	pour l'ensemble du pays	Mayotte (collectivité départementale)	groupe 3	pour l'ensemble du pays
Bangladesh	Dacca : pas de chimioprophylaxie ; reste du pays : groupe 3		Mexique (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Belize (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Mozambique	groupe 3	
Bénin	groupe 3		Myanmar (ex-Birmanie) (4)	groupe 3	
Bhoutan	groupe 3	pour l'ensemble du pays	Namibie (4)	groupe 3	
Bolivie	Amazonie : groupe 3 ; ailleurs (*) : groupe 1	pour l'ensemble du pays sauf Amazonie	Népal (4)	Teraï : groupe 2 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie	
Botswana	groupe 3		Nicaragua (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Brésil	Amazonie : groupe 3 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie		Niger	groupe 3	
Burkina Faso	groupe 3		Nigéria	groupe 3	
Burundi	groupe 3		Ouganda	groupe 3	
Cambodge	groupe 3		Pakistan	groupe 3	
Cameroun	groupe 3		Panama (*) (4)	Ouest : groupe 1 ; Est : groupe 3	pour Panama Ouest
Chine (4)	Yunnan et Hainan : groupe 3 ; Nord-Est (*) : groupe 1	pour ensemble du pays sauf Yunnan et Hainan	Papouasie-Nouvelle Guinée	groupe 3	
Colombie	Amazonie : groupe 3 ; ailleurs : groupe 2		Paraguay	Est (*) : groupe 1 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie	pour l'ensemble du pays
Comores	groupe 3		Pérou (4)	Amazonie (Loreto) : groupe 3 ; ailleurs (*) : groupe 1	pour l'ensemble du pays sauf l'Amazonie
Congo	groupe 3		Philippines (4)	groupe 3	
Costa Rica (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays	République dominicaine	groupe 1	
Côte d'Ivoire	groupe 3		République centrafricaine	groupe 3	
Djibouti	groupe 3		R D du Congo (ex-Zaire)	groupe 3	
Equateur (4)	Amazonie : groupe 3 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie		Rwanda	groupe 3	
Erythrée	groupe 3		El Salvador (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays
Ethiopie	groupe 3		Sao Tomé et Principe	groupe 3	
Gabon	groupe 3		Salomon (Iles)	groupe 3	
Gambie	groupe 3		Sénégal	groupe 3	
Ghana	groupe 3		Sierra Leone	groupe 3	
Guatemala (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Somalie	groupe 3	
Guinée	groupe 3		Soudan	groupe 3	
Guinée-Bissau	groupe 3		Sri Lanka (*)	groupe 2	pour l'ensemble du pays
Guinée équatoriale	groupe 3		Surinam	groupe 3	
Guyana	groupe 3		Swaziland	groupe 3	
Guyane française	fleuves : groupe 3 ; zone côtière : pas de chimioprophylaxie		Tadjikistan (*)	groupe 2	pour l'ensemble du pays
Haïti	groupe 1		Tanzanie	groupe 3	
Honduras (*)	groupe 1	pour l'ensemble du pays	Tchad	groupe 3	
Inde (4)	États du Nord-Est : groupe 3 ; ailleurs : groupe 2		Thaïlande (4)	Régions frontalières avec le Cambodge, le Laos, le Myanmar et la Malaisie : groupe 3 ; ailleurs : pas de chimioprophylaxie	
Indonésie (4)	Bali : pas de chimioprophylaxie ; ailleurs : groupe 3		Timor Oriental	groupe 3	
Iran	Sud-Est : groupe 3 ; ailleurs (*) : groupe 1	pour l'ensemble du pays	Togo	groupe 3	
Jamaïque	groupe 1 : agglomération de Kingston et et environs		Vanuatu	groupe 3	
Kenya	groupe 3		Venezuela (Amazonie) (4)	Amazonie : groupe 3 ; ailleurs (*) : groupe 1	
Laos	groupe 3		Vietnam (4)	bande côtière et deltas : pas de chimioprophylaxie ; ailleurs : groupe 3	
Libéria	groupe 3		Yemen	groupe 3, sauf île Socotra : groupe 1	
Madagascar	groupe 2		Zambie	groupe 3	
Malaisie (4)	zones urbaines ou côtières : pas de chimioprophylaxie ; ailleurs : groupe 3		Zimbabwe	groupe 3	

(*) essentiellement *Plasmodium vivax*

(1) Certaines distinctions entre groupe 2 et 3 n'apparaissent pas dans les recommandations de l'OMS et du CDC.

La classification OMS depuis 2005 définit 4 types de prévention du risque Paludisme (I, II, III, IV) en combinant le risque de paludisme et le niveau de chimiorésistance. Une correspondance schématique entre la classification OMS et la classification française peut être établie ainsi : I = groupe 1 *, II = groupe 1, III = groupe 2, IV = groupe 3.

(2) groupe 1 : chloroquine ; groupe 2 : chloroquine + proguanil ou atovaquone + proguanil ; groupe 3 : méfloquine ou atovaquone + proguanil ou doxycycline ; cf chapitres 2.2.2. et 2.2.3.

(3) Dans ces régions, il est licite de ne pas prendre de chimioprophylaxie pour un séjour inférieur à 7 jours à condition d'être en mesure, dans les mois qui suivent le retour, de consulter en urgence en cas de fièvre.

(4) Pays pour lesquels la situation est complexe selon les régions, se reporter au § « country list » dans International Travel and Health 2009-WHO- <http://www.who.int/itih2009/CountryList.pdf>

IV. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Pour illustrer cette étude, nous rapportons quatre cas de paludisme à *P. vivax* et ovale diagnostiqués au Kosovo en février 2008. Les patients recensés sont des hommes âgés de 25 à 32 ans, engagés au sein de régiments opérationnels français. Ils appartiennent aux 1^{er} Régiment Parachutiste d'Infanterie de Marine (Bayonne, 64), 35^{ème} Régiment d'Infanterie de ligne (Belfort, 90) et 13^{ème} Régiment des Dragons Parachutistes (Dieuze, 57) et comptent dans leur carrière au moins deux séjours en zone impaludée.

Le critère principal d'évaluation est la mise en évidence d'un paludisme en dehors des zones classiquement impaludées et ne correspondant pas stricto sensu à un paludisme d'importation. En effet, selon le Centre National de Référence de l'Épidémiologie du Paludisme d'Importation et Autochtone, doit être considéré comme paludisme d'importation : tout accès palustre survenant en France métropolitaine, après un séjour en zone d'endémie, et authentifié par la mise en évidence d'une ou plusieurs des quatre espèces plasmodiales humaines lors d'un examen parasitologique. Par l'intermédiaire des quatre soldats étudiés, nous mettons donc en exergue le développement d'une nouvelle forme de paludisme, non plus importé, mais « exporté » aux delà des frontières endémiques classiques. Pour chaque cas identifié, nous reprenons les circonstances de survenue et de découverte ainsi que les traitements éventuellement instaurés.

V. CAS CLINIQUES

Le **cas A** était un homme de 28 ans, ayant effectué deux séjours en zone impaludée (République de Côte d'Ivoire et République Centrafricaine). Il avait présenté lors de sa mission en République de Côte d'Ivoire en mai 2007, une crise de primo-invasion, pour laquelle le diagnostic de paludisme à *P.falciparum* avait été retenu et un traitement par atovaquone-proguanil (Malarone®) mis en place. Lors du séjour suivant en République Centrafricaine en juillet 2007, il bénéficiait d'une prophylaxie par doxycycline (Toléxine®) mais avec une observance médiocre, généreusement évaluée à 6/10. Il présentait enfin au Kosovo, en février 2008, un nouvel accès de fièvre conduisant au diagnostic de paludisme à *P. vivax*.

Le **cas B** était un homme de 25 ans, ayant effectué un séjour en République de Côte d'Ivoire dix mois auparavant. Il était sous doxycycline (Toléxine®) avec une observance quasi parfaite. Il n'avait fait ni accès de primo-invasion ni fièvre au retour. L'apparition d'une hyperthermie au

Kosovo en février 2008 avait conduit au diagnostic de paludisme à *P. ovale*.

Le **cas C** était un homme de 32 ans, ayant à son actif cinq séjours en zone d'endémie (République de Côte d'Ivoire, Gabon et Guyane). Cet Adjudant avait déjà présenté un accès atypique de fièvre en 2001 au Gabon, initialement étiqueté Dengue et non traité. Lors de sa mission extérieure en République de Côte d'Ivoire, en novembre 2006, il avait bénéficié d'une prophylaxie par doxycycline (Toléxine®), correctement suivie avec une observance estimée à 8/10. Un nouvel épisode fébrile en février 2008 avait permis de diagnostiquer un paludisme à *P. ovale*.

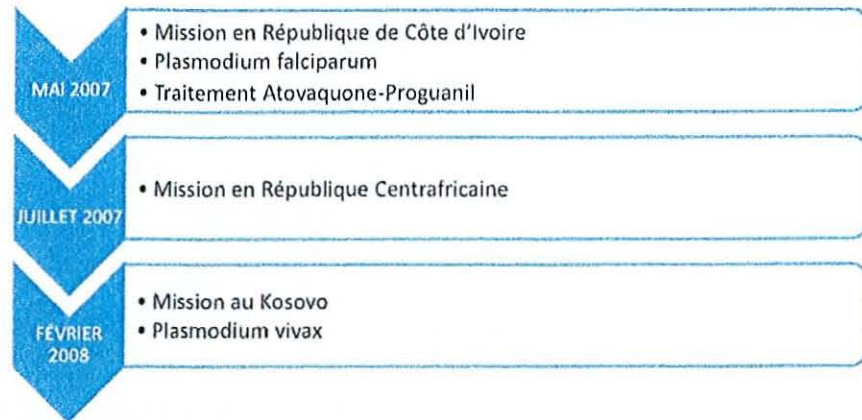
Le **cas D** était un homme de 25 ans ayant séjourné à trois reprises en zone impaludée (République de Côte d'Ivoire, Gabon et République Centrafricaine). Il avait déjà présenté en 2004, au retour du Gabon, un accès palustre à *P. falciparum* traité par atovaquone-proguanil (Malarone®). Ce Brigadier-Chef avait ensuite bénéficié, lors de sa dernière mission en République de Côte d'Ivoire en octobre 2005, d'un traitement par doxycycline (Granudoxy®). Son observance, vérifiée ultérieurement par dosage biologique, avait été parfaite. Aucun accès palustre ni aucune fièvre de retour n'avait permis de laisser suspecter une infestation. Pourtant, plus de deux ans plus tard, au Kosovo, un tableau clinique associant fièvre et frissons avait conduit au diagnostic de paludisme à *P. vivax*.

Abréviations employées dans le tableau ci-après :

- OPEX = Opérations Extérieures
- RCI = République de Côte d'Ivoire
- RCA = République Centrafricaine
- 1^{er} RPIMa = 1^{er} Régiment Parachutiste d'Infanterie de Marine
- 35^{ème} RI = 35^{ème} Régiment d'Infanterie de ligne
- 13^{ème} RDP = 13^{ème} Régiment des Dragons Parachutistes
- QBC® = Quantitative Buffy Coat®
- FS = Frottis sanguin
- GE = Goutte épaisse

	Cas A	Cas B	Cas C	Cas D
Caractéristiques générales				
Age	28	25	32	25
Sexe	Masculin	Masculin	Masculin	Masculin
Grade	Caporal Chef	Capitaine	Adjudant	Brigadier Chef
Unité	1 ^{er} RPIMa	35 ^{ème} RI	1 ^{er} RPIMa	13 ^{ème} RDP
Nombre d'OPEX	3	2	6	4
Zones d'endémies fréquentées	RCI et RCA	RCI et RCA	RCI, Gabon, Guyane	Gabon, RCI et RCA
Antécédents				
Antécédents d'accès fébrile	Oui	Non	Oui	Oui
Date du dernier accès	01.05.07		2001	01.06.04
Espèce incriminée	P. falciparum		Dengue	P. falciparum
Traitement	Atovaquone-proguanil		Aucun	Atovaquone-proguanil
Dernier séjour en OPEX				
Dernier séjour : Date	01.07.07	01.04.07	01.11.06	01.10.05
Dernier séjour : Lieu	RCA	RCI	RCI	RCI
Dernier séjour : Durée	5 mois	4 mois	4 mois	4 mois
Nombre de mois entre le dernier séjour et le Kosovo	7	10	14	28
Prophylaxie du dernier séjour	Doxycycline (Toléxine®)	Doxycycline (Toléxine®)	Doxycycline (Toléxine®)	Doxycycline (Granudoxy®)
Observance	<6/10	>9/10	8/10	10/10
Accès palustre au Kosovo (février 2008)				
Outil diagnostique au Kosovo	QBC®	QBC®	QBC®	FS + GE
Espèce plasmodiale en cause	P.vivax	P.ovale	P.ovale	P.vivax
Existence d'une fièvre au retour	Non	Non	Non	Non

Cas A



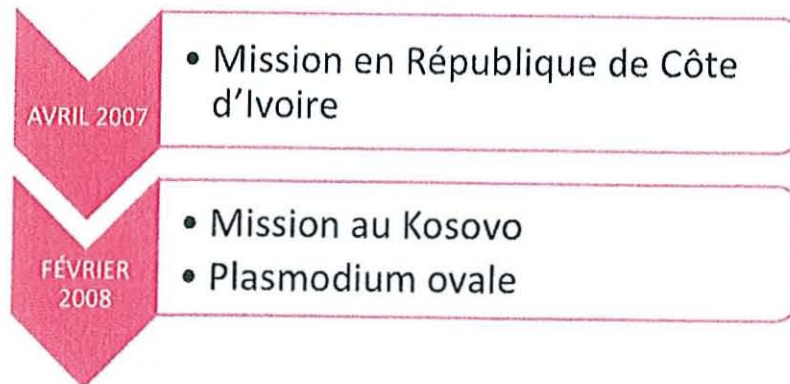
Hypothèse 1

- Biparasitisme P. vivax + P. falciparum en mai 2007, passé inaperçu
- Echec logique du traitement par Atovaquone-Proguanil sur les hypnozoïtes
- Reviviscence de P. vivax en février 2008

Hypothèse 2

- P. falciparum contracté en mai 2007 traité efficacement par Atovaquone-Proguanil
- Infection à P. vivax en juillet 2007, passée inaperçue car sans accès de primo-invasion
- Reviviscence des hypnozoïtes en février 2008

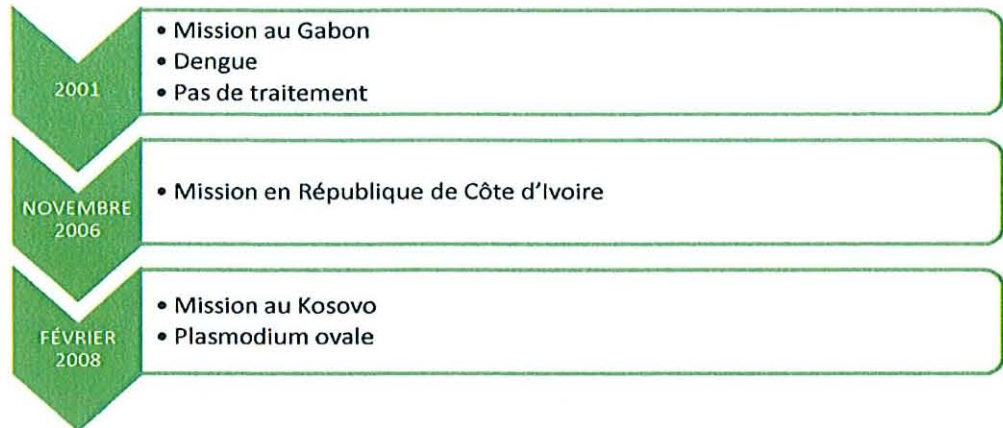
Cas B



Hypothèse

- P. ovale contracté en avril 2007
- Infection passée inaperçue car pas d'accès de primo-invasion ; aucune fièvre de retour
- Reviviscence des hypnozoïtes en février 2008

Cas C



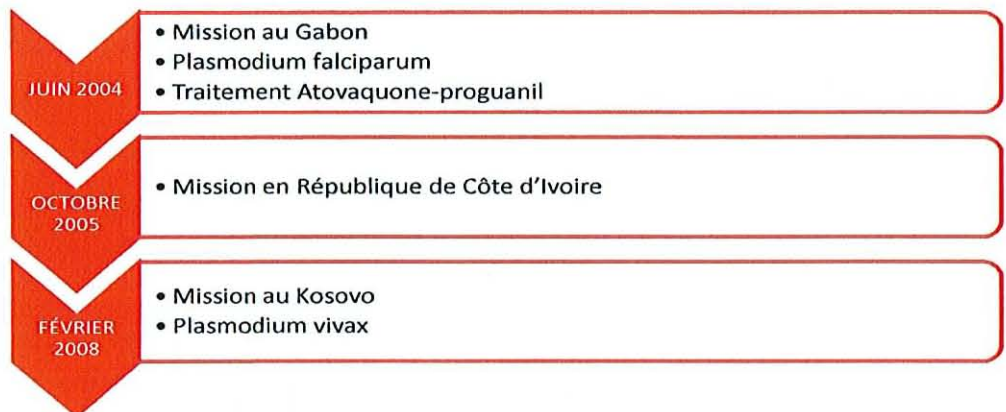
Hypothèse 1

- Dengue en 2001 non traitée
- Infection à P. ovale en novembre 2006, passée inaperçue car **sans accès de primo-invasion**
- **Reviviscence** de P. ovale en février 2008

Hypothèse 2

- P. ovale contracté en 2001, confondu avec une dengue car **primoaccès palustre atypique**
- Quiescence remarquablement longue des hypnozoïtes
- **Reviviscence** des hypnozoïtes en février 2008

Cas D



Hypothèse 1

- **Biparasitisme** P. vivax + P. falciparum en juin 2004, passé inaperçu
- **Echec** logique du traitement par Atovaquone-proguanil sur les hypnozoïtes
- **Reviviscence** de P. vivax en février 2008

Hypothèse 2

- P. falciparum contracté en juin 2004 traité efficacement par Atovaquone-proguanil
- Infection à P. vivax en octobre 2005, passé inaperçue car **sans accès de primo-invasion**
- **Reviviscence** des hypnozoïtes en février 2008

VI. DISCUSSION

Par l'intermédiaire de ces quatre cas de paludisme découverts au Kosovo, un premier constat s'impose. Le climat froid et sec retrouvé au mois de février en Europe de l'est ne répond aucunement aux exigences de développement du vecteur palustre... Les paludismes alors diagnostiqués sont, de toute évidence, le fruit d'une contamination tropicale, des mois voire des années auparavant. Victimes d'une piqûre lors de leur mission en République de Côte d'Ivoire, République Centrafricaine ou Guyane, nos militaires français ont développé à bas bruit une infection malarique à *P. vivax* ou ovale.

Principale espèce plasmodiale capable de provoquer un accès grave et être la cause directe du décès par défaillance multiviscérale, le *P. falciparum* reste une menace majeure et garde le quasi monopole de la mortalité avec environ un milliard d'accès et plus de deux millions de morts par an [9]. Pourtant, l'incidence des formes non *falciparum*, plus particulièrement *vivax* et ovale, se fait grandissante et ces espèces émergentes ne doivent plus être considérées comme le paradigme de paludismes simples [8, 57]. Considérées jusqu'à présent comme responsables des fièvres tierces bénignes sans risque d'atteinte neurologique et sensibles aux chimiothérapies traditionnelles jusque là utilisées, elles sont longtemps apparues comme les agents d'une maladie peu sévère, facilement traitée par un antipaludéen conventionnel et ne posant pas de problème particulier pour le clinicien. Désormais, un nouveau visage palustre se dessine. Les cas des militaires rapportés dans ce travail, atteints d'un paludisme à *P. vivax* et ovale, illustrent les nouvelles interrogations et les connaissances récemment acquises à propos de cette maladie et conduisent à reconsidérer à leur sujet le terme de paludisme bénin [49]. Les paludismes à *P. non falciparum* doivent être revalorisés dans l'échelle des parasites dangereux pour l'homme.

La plus répandue des maladies infectieuses existe désormais au-delà des séjours en région tropicale et l'on assiste à l'extension des zones de transmission et à un véritable remodelage géographique.

Nous espérons, en brossant les nouveaux portraits du risque malarique, susciter chez les médecins militaires et plus globalement chez les médecins généralistes un nouvel intérêt et une plus grande vigilance à l'égard du paludisme.

1. Un nouveau visage épidémiologique

1.1 Formes hypnozoïtes

Tel que nous l'avons précédemment développé, les plasmodies vivax et ovale ont pour spécificité l'existence de parasites intra-hépatocytaires quiescents, les hypnozoïtes, dont la reprise évolutive est responsable d'accès malariques tardifs, parfois des années après la transmission vectorielle [1, 30].

Voici l'essentiel du problème, sujet principal de notre thèse car, si pour *P. falciparum* (pour lequel il n'existe pas d'hypnozoïtes) les infections se révèlent rapidement, pour *P. vivax* et ovale, les rechutes cliniques sont tardives et sources de nombreuses interrogations.

Ainsi, pour le cas D de notre étude, le diagnostic de paludisme à *P. vivax* a été posé plus de deux ans après le contact vectoriel en République de Côte d'Ivoire, sans qu'aucun élément clinique n'ait laissé suspecter une quelconque parasitose. Il en va de même pour les cas A et B qui ont présenté un épisode fébrile sept et dix mois après avoir été exposés aux anophèles en Afrique. Pour le patient C, deux hypothèses s'offrent à nous. La première, semble-t-il celle retenue par nos confrères, considère que ce militaire a présenté un épisode de dengue en 2001 au Gabon. Il a ensuite contracté un paludisme à *P. ovale* en République de Côte d'Ivoire. La parasitose n'a été découverte que quatorze mois plus tard au Kosovo, lors d'une probable reviviscence parasitaire ou rechute de l'épisode initial passé inaperçu. Mais nulle preuve n'a été faite de l'existence formelle d'une dengue en 2001. Ne pourrait-on pas avancer une seconde hypothèse selon laquelle, chez notre soldat, l'histoire du paludisme à *P. ovale* démarre en réalité huit ans auparavant à Libreville ? Les schizontes quiescents seraient alors restés en sommeil et sans traduction clinique pendant toutes ces années...

1.2 Climat et cycle parasitaire

L'existence des hypnozoïtes, responsables des rechutes cliniques tardives, constitue le critère principal de distinction pathogénique entre le *P. falciparum* et les *P. vivax* et ovale. Cependant, un autre élément joue un rôle complémentaire fondamental dans la physiopathologie et dans la distribution mondiale du paludisme : le climat [1, 7, 57].

Le cycle du parasite chez l'anophèle est de l'ordre de dix jours pour *P. vivax* ou ovale, dans des conditions de température comprises entre 15 et 30°C. Pour *P. falciparum*, ce cycle impose une température minimale de 18°C et dure en moyenne treize jours. Ainsi un moustique infecté par une

espèce vivax ou ovale pourra parasiter l'homme plus rapidement et dans des régions plus froides qu'un moustique porteur de *P. falciparum*.

L'association d'un cycle anophélien plus rapide et l'existence de formes hypnozoïtes responsables d'accès de reviviscence tardifs chez l'homme, permet aux espèces vivax et ovale émergentes d'être transmises dans des régions où la saison chaude est de courte durée et générer a posteriori une crise palustre [7, 57].

Qui plus est, la proportion des formes hépatiques en sommeil par rapport aux mérozoïtes directement libérés dans la circulation sanguine est d'autant plus importante que la transmission vectorielle est courte. Le risque d'accès tardif par reprise du cycle parasitaire sera donc plus important pour les patients contaminés initialement dans des régions de climat tempéré ou froid [57].

Ces caractéristiques de transmission donnent assurément une actualité nouvelle à la lutte anti-malarique, dans un contexte à venir incertain de modification climatique et migration des populations...

Si ces constats géo-climatiques sont valables pour l'infestation parasitaire initiale, on ne dispose en revanche d'aucune donnée concernant l'influence environnementale sur le réveil des hypnozoïtes et les accès de reviviscence. Il est donc impossible de déterminer la raison pour laquelle nos quatre patients ont présenté une rechute clinique au Kosovo plus particulièrement, ni même s'il faut y voir un lien de causalité.

D'ailleurs, les mécanismes conduisant à l'activation des hypnozoïtes sont encore mal élucidés. L'hypothèse d'une stimulation par les piqûres de moustiques non infectés a récemment été proposée mais fait encore l'objet de peu d'études [7, 30].

Notons enfin que le délai entre la piqûre infestante et l'accès de reviviscence dépend de la charge infestante initiale, la proportion des hypnozoïtes et la fréquence de leur réveil. Il est donc difficile de déterminer avec certitude la durée maximale du risque de rechute clinique... La possibilité d'une infection ancienne à *P. ovale* remontant près de sept ans avant sa manifestation clinique paraît alors envisageable. Il n'est plus incongru de penser que dans le cas clinique C, notre Adjudant a pu être infecté au Gabon en 2001 comme en République de Côte d'Ivoire en novembre 2006. Dans une hypothèse comme dans l'autre, l'accès palustre initial est resté inaperçu et c'est un réveil tardif parasitaire qui a permis le diagnostic [57, 70].

1.3 Pathogénie

Au total, la transmission parasitaire dépend :

- de l'espèce vectrice

- de l'adaptation concomitante au biotope de l'homme et du vecteur
- du climat
- de l'existence ou non de formes quiescentes hépatiques
- mais également du génotype humain

L'envahissement des hématies par *P. vivax*, ovale et knowlesi impose que l'homme soit porteur du récepteur « Duffy Antigen Receptor for Chemokines » ou DARC [46, 57]. Cette spécificité physiopathogénique explique l'épargne géographique des espèces non falciparum en Afrique intertropicale. En effet, DARC est absent de la plupart des populations noires d'Afrique vivant majoritairement entre les deux parallèles. Pour autant, *P. vivax* reste présent chez les peuples berbéroïdes (touaregs et maures) autour du Sahara, chez les éthiopiens d'origine yéménite, chez les malgaches d'origine indonésienne et les bushmen d'Afrique de l'est et du sud. Il semble donc que ces espèces parasitaires, loin d'épargner le continent africain, y circulent largement à bas bruit, s'étendant chaque jour davantage et poussent à reconsidérer le dogme de son absence. Un raisonnement médical trop simple et trop caricatural pourrait ainsi ignorer un authentique paludisme à formes non falciparum en provenance de ces régions d'Afrique...

Des facteurs génétiques, les comportements et l'acquisition d'une immunité, modulent l'expression clinique et épidémiologique du paludisme à *P. falciparum*. Lorsque les infections sont fréquentes, une immunité partielle et labile peut être acquise [17]. Cette immunité concerne à la fois les infections plasmodiales, les accès palustres simples, les formes graves du paludisme et la létalité. Dans les cas de paludismes à *P. vivax* ou ovale, il n'existe aucune immunité acquise, aussi partielle soit-elle, qui permette d'atténuer la symptomatologie clinique [57].

Les hémoglobinopathies telles que la drépanocytose, les traits thalassémiques ou les hémoglobinoses C ou S, ne jouent également aucun rôle protecteur contre l'infection des espèces non falciparum. D'autant que l'essentiel de leur pathogénie réside bien davantage dans l'existence des formes hépatocytaires que dans celle des formes sanguines circulantes [50, 57].

2. Un nouveau visage géographique

La distribution mondiale des espèces plasmodiales s'est ostensiblement remodelée au cours de ces dernières années. Les formes non falciparum envahissent des régions africaines jusque là épargnées, où sont projetées la plupart des forces armées françaises.

P. vivax est géographiquement l'agent palustre humain le plus largement répandu dans le monde, responsable chaque année de soixante-dix à quatre-vingt millions de cas à travers les régions tropicales et subtropicales et son incidence semble, en outre, être largement sous-estimée en Afrique [7, 38].

Cette espèce plasmodiale, en association à *P. ovale*, touche désormais l'ensemble des continents, y compris peut-être l'Afrique intertropicale où sa circulation à bas bruit reste très possible [8, 57].

- La répartition géographique de *P. vivax* n'est désormais plus cantonnée à la seule Afrique subsaharienne et au sud-est africain, et celle de *P. ovale* déborde en Afrique de l'ouest. Elles s'étendent progressivement à tout le continent,

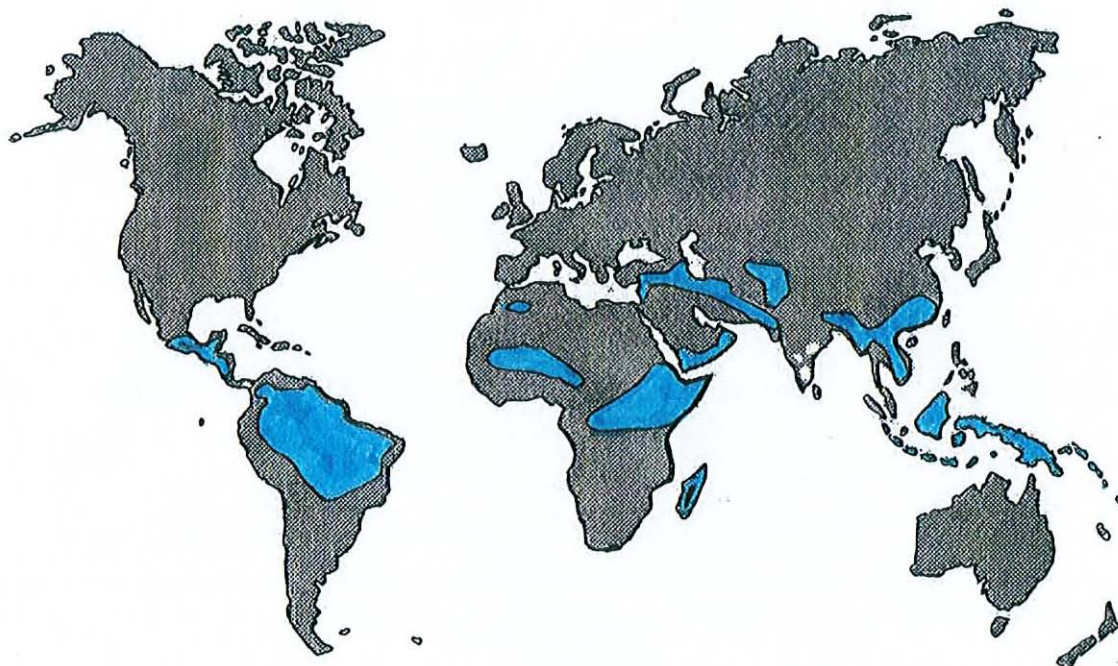
- En Asie, le paludisme à *P. vivax* s'étend de la Chine à l'Inde en passant par l'Indochine, la Corée du Sud et le Pakistan. Il concerne également l'Afghanistan, le Tadjikistan et l'Azerbaïdjan,

- Au Proche-Orient, sa prévalence est très élevée en Turquie et le parasite est retrouvé en Iran, en Irak et en Ouzbékistan,

- Plus proche de nous, sur le bassin méditerranéen, il trouve sa place au Maroc, en Algérie et en Égypte,

- L'Amérique centrale et l'Amérique du sud sont elles aussi concernées, essentiellement sur le bassin amazonien et en Guyane, exposant de ce fait bon nombre de soldats français à un risque certain.

PRINCIPALES ZONES DE TRANSMISSION DE PLASMODIUM VIVAX EN 2008 [57]



Largement distribués dans le monde, *P. vivax* et *ovale* représentent plus de 10% des cas de paludismes importés par an, pourcentage probablement sous-estimé en raison de l'absence de déclaration obligatoire et du biparasitisme généralement non diagnostiqué [61]. Ils

sont particulièrement à craindre dans les armées françaises qui projettent chaque année quarante mille hommes sur tous les continents [73].

Mais le véritable renouveau de la distribution palustre mondiale c'est la découverte de ce type d'infection au Kosovo, en hiver. Le parasite dépasse largement les frontières endémiques. Les quatre cas rapportés dans cette étude illustrent un paludisme contemporain, le paludisme d'importation. Comme nous l'avons déjà noté, ces infections palustres découvertes au Kosovo n'ont pu être contractées sur place mais c'est bien le lieu du diagnostic qui pose problème. Si les efforts de ces dernières années concernant la lutte anti-malarique ont peu à peu endigué le paludisme à l'échelle mondiale, réduisant considérablement son taux d'incidence dans les pays endémiques, les données épidémiologiques récentes montrent en revanche que le paludisme d'importation est lui largement en augmentation chez les migrants. Lutte anti-vectorielle renforcée, éducation, messages de prévention et chimioprophylaxie ont permis de réduire le nombre de cas de paludisme durant les séjours tropicaux mais on assiste parallèlement à une constante augmentation du nombre de cas déclarés au retour : la proportion des paludismes importés parmi les paludismes du militaire (incluant les cas déclarés sur place et ceux déclarés au retour) est passée de 13,6% en 1996 à 49,7% en 2006 [73]. Les Centres Nationaux de Référence du Paludisme affirment que la France est la nation européenne qui a enregistré le plus grand nombre de cas d'importation. En 2005, 5300 cas ont été déclarés, responsables d'une vingtaine de décès. En 2008, on déplorait 6000 cas dont trente mortels. Les patients étaient pour 65% d'entre eux originaires d'une zone endémique et des espèces non falciparum étaient incriminées dans 20% des cas [21, 61].

Le paludisme d'importation constitue à ce jour une priorité sanitaire, ce d'autant plus que le nombre de personnes voyageant en région impaludée ne cesse de croître (près de 4 millions d'individus estimés à ce jour pour 3650000 en 2004) [21].

Les armées françaises sont concernées de la même façon et plus spécifiquement touchées. Plus de 40000 hommes sont déployés chaque année dans des régions de forte transmission palustre. Près de 20000 d'entre eux sont établis de façon durable au cœur des opérations extérieures couvrant une quinzaine de territoires dont les $\frac{3}{4}$ correspondent à des zones impaludées [73].

La projection des forces implique une plus grande exposition et, si le service de santé des armées a su maîtriser la survenue du paludisme lors des séjours, le contrôle du paludisme d'importation est loin d'être satisfaisant [25]. Ce fléau palustre importé s'accompagne au sein des armées d'une difficulté supplémentaire : la multiplication des séjours à risque. La médiane des délais d'apparition des symptômes palustres est d'environ deux mois après le retour en France et la médiane des diagnostics d'environ trois mois, d'après le Centre National de Référence pour les maladies d'importation [73]. L'apparition retardée des symptômes par rapport au voyage est évidemment un facteur favorisant

l'errance diagnostique, surtout en période hivernale. Cet obstacle devient d'autant plus important chez le soldat qui, lors de ce délai d'apparition des symptômes, est susceptible d'être à nouveau envoyé en opération extérieure, sur un territoire a priori vierge de tout paludisme.

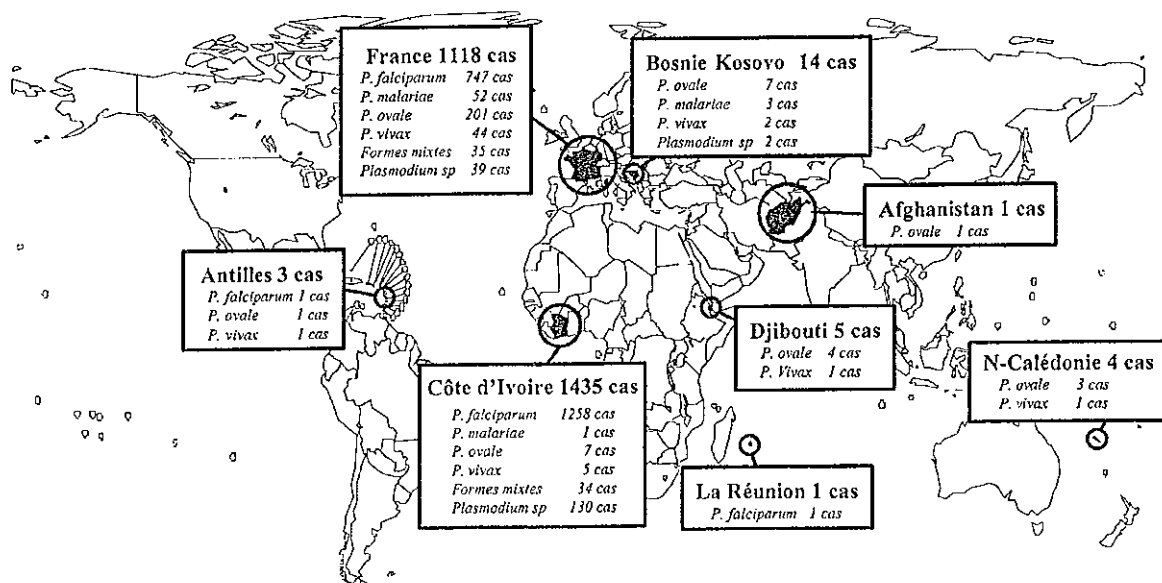
Contrairement aux migrants et voyageurs, dont les premiers symptômes apparaissent lors du retour en France, les militaires risquent de déclarer leur primo-invasion au cours d'une mission ultérieure.

On voit ainsi apparaître une nouvelle cartographie malarique particulièrement surprenante avec des accès diagnostiqués en dehors des régions tropicales. La mise en évidence d'un paludisme au Kosovo ou dans d'autres lieux surprenants n'est déjà plus limitée à quatre cas et risque au contraire de devenir de plus en plus courante.

Une autre étude portant sur le paludisme dans les armées lié à un séjour en Côte d'Ivoire de 1998 à 2007 montre que 2% des cas palustres observés au retour de l'opération Licorne sont survenus dans des pays ou territoires exempts de cette maladie [45].

Parmi les cas observés au retour de l'opération Licorne, la majorité est survenue en métropole (1118 cas), 22 cas sont survenus dans des pays ou des territoires exempts de paludisme, 1 cas en Afghanistan et 5 cas à Djibouti (figure 12).

Figure 12 : Lieu de diagnostic des cas de paludisme déclarés dans les armées liés à un séjour en Côte d'Ivoire de janvier 1998 à décembre 2007



3. Un nouveau visage diagnostique et clinique

3.1 Biparasitisme

Au-delà même de l'émergence des formes vivax et ovale, le nouveau combat à mener contre le paludisme réside dans le diagnostic et le traitement des infections mixtes. Le biparasitisme prend une place prépondérante dans la pathogénie palustre. Trop souvent mésestimées et non diagnostiquées, les coinfections avec *P. falciparum* sont responsables de rechutes tardives, d'errance diagnostique et d'erreurs de traitement face à des tableaux cliniques souvent peu spécifiques [8, 43, 57].

Les cas A et D viennent parfaitement illustrer ces propos. Sept et vingt-huit mois après leurs séjours, respectivement en République Centrafricaine et République de Côte d'Ivoire, les patients ont présenté tous les deux un accès fébrile en Europe de l'est, permettant la mise en évidence des plasmodies vivax. L'évidente absence d'anophèle en février au Kosovo conduit à penser que les piqûres infestantes ont eu lieu lors des précédentes missions. Dans la mesure où l'on sait des chimioprophylaxies classiques qu'elles n'ont aucun effet sur l'infestation hépatique des plasmodies non falciparum, on peut alors légitimement penser que nos deux patients ont contracté en Afrique ces infections à *P. vivax* malgré la prise consciencieuse de doxycycline. L'accès fébrile au Kosovo traduit alors la reprise du cycle schizogonique par les hypnozoïtes restés latents. En revanche, dans chacune de ces deux histoires cliniques, on retrouve un épisode antérieur de paludisme à *P. falciparum*, neuf mois plus tôt pour le Caporal-Chef et plus de quatre ans avant le Kosovo pour le Brigadier-Chef. Ils ont tous deux été traités de façon semblable par une thérapeutique classique. Pourquoi alors ne pas se risquer à une autre hypothèse étiologique selon laquelle cette première crise palustre était pour l'un et l'autre de nos patients la traduction clinique d'un biparasitisme ? Initialement diagnostiqués et traités pour une crise palustre simple à *P. falciparum*, ils étaient en réalité déjà porteurs des deux espèces et la seule administration d'atovaquone-proguanil n'avait pas permis l'éradication des *P. vivax*. Ces patients auraient donc pâti d'une première erreur de diagnostic avec la sous-estimation des infections co-parasitaires puis d'un échec thérapeutique logique, l'atovaquone-proguanil n'étant en aucun cas un traitement hypnozoïticide, actif sur les formes en sommeil des espèces non falciparum.

Les paludismes biparasitaires sont encore trop souvent non diagnostiqués ou sous-estimés [43, 57]. La réapparition d'une fièvre chez un patient initialement étiqueté « falciparum » et traité par un antipaludéen conventionnel ne doit pas nécessairement faire conclure à un échec thérapeutique. En réalité, la fréquence croissante des reviviscences et rechutes tardives prouve que les coinfections sont remarquablement communes.

Avec leur extension géographique de plus en plus importante, les espèces plasmodiales vivax et ovale sont désormais retrouvées en proportion conséquente dans des régions où jusque là sévissait seul le *P. falciparum*. L'incidence du biparasitisme se fait grandissante et, si les pourcentages ne sont pas parlants (les coinfections correspondraient à seulement 2% des paludismes diagnostiqués), c'est parce qu'il existe en fait une vraie méconnaissance du problème et que la majorité des infections mixtes sont en pratique recensées et traitées comme monoparasitaires. La fréquence des infections mixtes dépend en réalité des méthodes de détection utilisées. Plusieurs éléments peuvent expliquer les actuelles difficultés et erreurs diagnostiques [43]:

- la présence indétectable des formes hypnozoïtes dans le foie
- la faible parasitémie des infections à *P. non falciparum*
- l'imprécision des tests de dépistage classiques

La majorité des examens paracliniques en terme de paludisme repose sur des analyses plasmatiques. Quid des formes hépatocytaires, responsables de la pathogénie des espèces vivax et ovale ? Frottis sanguin mince, goutte épaisse comme QBC malaria sont des tests de dépistage fondés sur la recherche des formes circulantes. Il n'existe à ce jour aucun moyen diagnostique pour les hypnozoïtes, donc aucun moyen d'évaluer avec certitude le risque de rechute ou de reviviscence.

L'ensemble des examens microscopiques conventionnellement utilisés au moment du diagnostic initial d'un paludisme a une faible sensibilité pour la détection des coinfections [42].

Le frottis sanguin permet en théorie l'identification des espèces plasmodiales et une première évaluation de la parasitémie. A ce stade diagnostique, trois difficultés se dessinent [17, 42, 43] :

- La présence associée de *P. falciparum* diminue la parasitémie des *P. vivax* ou ovale, qui risquent alors de passer inaperçus à la lecture de la lame.
- Ce premier examen est très opérateur-dépendant et, même chez les biologistes entraînés, la distinction des quatre voire cinq espèces à partir des formes parasitaires jeunes est particulièrement difficile en microscopie. Le diagnostic de coinfection devient donc d'autant plus compliqué que les formes circulantes des deux espèces sont à des stades immatures.
- Enfin, devant la découverte et l'identification d'une espèce en microscopie, les techniciens interrompent le plus souvent leur recherche. Dans le cas où un *P. vivax* ou ovale est fortuitement reconnu, l'analyse est la plupart du temps poursuivie afin d'éliminer avec certitude la présence de *P. falciparum* dont la méconnaissance peut être mortelle. En revanche, la mise en évidence microscopique d'un *P. falciparum* est malheureusement insuffisamment suivie d'un examen attentif à la recherche des autres espèces plus rares. La majorité des coinfections passe ainsi inaperçue.

La goutte épaisse [17, 22], de lecture plus délicate que le frottis sanguin, permet de détecter des parasitemies faibles par concentration des globules rouges parasités. Cette méthode diagnostique permet donc de pallier éventuellement la faible parasitemie des coinfections. Pour autant, elle possède une moins bonne spécificité que le frottis vis-à-vis de l'identification des espèces plasmodiales.

Les tests de diagnostic rapide [17, 22] doivent être utilisés en complément des méthodes microscopiques et ne se substituent pas à elles. Le plus répandu consiste en la détection de la glycoprotéine Histidin Rich Protein 2 (HRP2) mais son utilisation est limitée au *P. falciparum*. L'HRP2 est en effet une glycoprotéine spécifique de *P. falciparum*, exposée à la surface du globule rouge parasité et en même temps activement sécrétée par les jeunes gamétocytes au cours du cycle érythrocytaire. Elle ne permet donc en aucun cas de prouver l'existence associée d'une autre espèce plasmodiale.

D'autres tests spécifiques d'espèces consistent en la détection de la protéine pLDH (Plasmodium Lactate Déshydrogénase), produite par tous les stades érythrocytaires des parasites. Cependant, les dispositifs actuellement commercialisés restent nettement moins performants pour *P. vivax* que pour *P. falciparum* et sont franchement insuffisants pour la détection des trois autres espèces humaines.

Quand la présence de *P. falciparum* atténue la parasitemie des autres espèces, la mise en évidence d'un biparasitisme a alors toutes les raisons d'échouer avec l'utilisation de ces méthodes.

Le QBC Malaria [17, 22] est une technique rapide et de sensibilité remarquable avec un seuil de détection très faible des éléments parasités. Ce test permet ainsi la détection des faibles parasitemies retrouvées dans le biparasitisme mais ne peut en aucun cas distinguer les mono-infections à *P. falciparum* des coinfections à *P. vivax* ou ovale.

La détection du génome de plasmodium par biologie moléculaire ou PCR [17,22] reste donc le diagnostic de choix des multi-infections. Pratiquée dans de rares laboratoires spécialisés, cette technique permet de mettre en évidence des parasitemies extrêmement faibles et surtout d'identifier précisément les espèces responsables ou prouver l'existence d'un polyparasitisme mais il n'est pas utilisé en examen de routine devant toute hypothèse palustre.

Pourtant, les rechutes cliniques de plus en plus fréquentes des paludismes initialement considérés comme monoparasitaires et traités en tant que tels doivent de toute évidence faire réévaluer les techniques de dépistage. Les conséquences en terme de santé publique et de coût d'un biparasitisme méconnu ne doivent-elles pas conduire à une utilisation plus large de la biologie moléculaire ?

Les sujets A et D de notre étude, insuffisamment traités après leur première crise palustre, ont sans doute été victimes d'une coinfection ignorée. Les premiers traitements anti-malariques utilisés n'ont pas

permis d'éradiquer les espèces infracliniques mésestimées qui sont devenues patentes lors de la supposée convalescence. Elles ont alors généré en cascade l'indisponibilité opérationnelle des soldats, l'errance diagnostique et la mise en jeu de leur état de santé puis leur rapatriement sanitaire et la découverte tardive par PCR d'infections à *P. vivax* et ovale. On peut largement s'interroger sur l'intérêt de proposer bien plus en amont l'identification plasmodiale par biologie moléculaire.

En outre, le recours plus largement répandu à cette méthode de détection de l'ADN parasite a montré l'importante prévalence des infections mixtes jusque là sous-estimées en microscopie [43].

Ces échecs répétés de détection des coinfections entraînent la mise en route de traitements inadaptés et inutiles.

- Ignorer les espèces non falciparum conduit au développement quiescent de formes hypnozoïtes et aux rechutes cliniques tardives avec toutes les conséquences qu'elles engendrent en terme de santé publique [1, 57].
- A l'inverse, ignorer la présence d'un *P. falciparum* conduit au développement possiblement fatal d'une pathologie sévère. L'initiation d'un traitement dirigé contre les espèces vivax ou ovale telle que la chloroquine peut en effet aboutir au développement létal d'un *P. falciparum* chloroquinorésistant. C'est entre autre pour pallier cette difficulté que le traitement aujourd'hui préconisé dans la prise en charge de tout paludisme associe l'atovaquone et le proguanil, sans être pleinement satisfaisant [27, 31].

Le polyparasitisme est donc une réalité non ignorée mais insuffisamment recherchée. La découverte microscopique d'un *P. falciparum* ne doit plus suffire au diagnostic. A l'heure où les *P. vivax* et ovale s'étendent de façon ubiquitaire et où le biparasitisme prend une place prépondérante, les prélèvements plasmatiques doivent être attentivement examinés et les opérateurs formés à la recherche de toutes les espèces plasmodiales [43].

Loin d'être encore le paradigme de paludismes simples, la multiplication des formes malariques non falciparum devient un véritable problème en terme de diagnostic et de traitement. La crainte de l'accès grave à *P. falciparum* ne doit plus avoir le monopole en terme de morbi-mortalité. L'importance de la détection par PCR doit être reconsidérée, surtout pour les paludismes diagnostiqués hors zone d'endémie classique.

3.2 Atypie clinique

Quelle que soit la technique utilisée, le diagnostic biologique d'un paludisme est une urgence. Le prélèvement doit être effectué immédiatement après avoir évoqué l'hypothèse palustre, sans attendre un pic fébrile ou un frisson [25]. Encore faut-il pouvoir suspecter l'existence d'une infection malarique...

La fièvre en est une modalité d'expression fréquente. Et le paludisme ne détient pas le monopole des infections d'outre-mer. Les méningites, les hépatites ou les arboviroses, dans leur large panel de formes cliniques deviennent autant d'hypothèses étiologiques pour une fièvre prolongée ou récurrente. Certaines maladies cosmopolites sont également plus fréquentes sous les tropiques, telle que la fièvre typhoïde par exemple [17].

Projeté du Gabon au Kosovo, en passant par la République de Côte d'Ivoire et la Guyane, notre cas C a été exposé à bon nombre d'agents possiblement pathogènes. Les délais d'incubation des maladies tropicales se chevauchent et il devient alors difficile pour le médecin d'unité de n'évincer aucun diagnostic face à une fièvre de retour. L'errance médicale qui en découle compromet le traitement des patients. Ainsi, la prise en charge symptomatique d'une supposée dengue a pu retarder l'administration d'un traitement antipalustre efficace et nécessaire. Une éventuelle infection à *P. vivax* en 2001 ne peut pas être écartée. L'évolution longtemps quiescente de cette maladie ne se serait réactivée qu'en 2008 en Europe de l'est.

Qui plus est, la fièvre représente 30% des motifs de consultation au retour d'un voyage et, si les maladies spécifiquement tropicales représentent la majorité de ces cas, il ne faut pas pour autant oublier d'évoquer les causes plus métropolitaines : air conditionné, fatigue et variations climatiques ont pu favoriser la survenue d'une infection des voies aériennes supérieures au retour des tropiques...

[A contrario, la pathologie aiguë exotique, infectieuse et parasitaire, n'est pas systématiquement fébrile (amibiase colique non compliquée ou choléra), mais peut venir compliquer un autre tableau clinique pauvre, limité à l'expression d'une unique fièvre.] [14]

Les cadres de la nosologie infectieuse et tropicale, jusque là définis, sont aujourd'hui dépassés. Les termes du diagnostic sont souvent limités à des syndromes ou symptômes isolés, les délais d'incubation et les hypothèses se chevauchent au fur et à mesure que les missions outre-mer se multiplient. Répertorier les pathologies selon leur pathogénèse et leur causalité devient un véritable challenge pour les médecins généralistes et les médecins d'unité, placés au premier plan de la recherche étiologique.

Ainsi, toute fièvre, même modérée et quels que soient les symptômes associés, survenant à l'occasion ou au décours d'un séjour en zone d'endémie palustre, nécessite un avis médical urgent et une recherche de paludisme en urgence. En cas de première recherche négative, une deuxième est même recommandée. Le paludisme est en effet la cause la plus fréquente de fièvre au retour de zone tropicale et, paradoxalement, un diagnostic souvent manqué : la méconnaissance des accès fébriles à faible parasitémie (notamment dans le cadre des coinfections) conduit trop souvent à éliminer cette hypothèse sur un seul frottis négatif [25, 43].

D'autant que l'atypie clinique est désormais de règle dans les infections palustres, et l'émergence des espèces plasmodiales non falciparum majore cette difficulté. En effet, le tableau de primo-invasion qui réunit fièvre, céphalées, myalgies, pâleur et troubles digestifs est rarement observé dans sa totalité. Classiquement résumé à un syndrome pseudo-grippal ou une fièvre isolée, l'accès initial peut facilement être confondu. Dans les formes fébriles pures d'amibiase hépatique, il n'y a ni hépatalgie ni hépatomégalie et la maladie n'a pour traduction clinique qu'une fièvre tropicale nue (le diagnostic repose alors sur l'échographie abdominale et la sérologie). De la même façon, la fièvre d'invasion bilharzienne ne s'accompagne d'urticaire que dans ¼ des cas, et de manifestations allergiques respiratoires dans 1/6^{ème} des cas. L'on peut encore penser à une rickettsiose, une leptospirose ou une dengue [14].

L'Adjudant du cas C a pu faire les frais de cette analogie. Peut-être trop rapidement étiquetée dengue, sa présentation clinique initiale atypique et probablement rassurante a conduit à l'erreur médicale. Cependant, devant la qualité d'observance prophylactique de ce patient et, compte tenu des éléments susdits, il devient alors délicat de blâmer le médecin d'unité responsable du premier diagnostic. D'autres fois, le paludisme correspond davantage à un embarras gastrique fébrile lorsqu'il prédomine au niveau digestif, parfois à une toux fébrile dans sa forme pulmonaire.

De plus en plus, les symptômes liés à l'infection malarique sont aspécifiques et à l'origine de confusions et de retard diagnostique. L'association d'une infection à *P. falciparum* et d'une infection à *P. vivax* conduit à la diminution de la parasitémie, entraînant par la même une baisse de l'effet pyrogène des parasites et l'atténuation des manifestations cliniques [1, 57]. On peut donc envisager, derrière une simple fièvre survenue quelques années plus tôt, l'existence d'un biparasitisme chez les soldats A et D.

Plus atypique encore, l'accès de primo-invasion peut ne pas exister dans la majorité des infections à *P. ovale* et certaines infections à *P. vivax* [1]. Si l'on écarte l'hypothèse d'un biparasitisme initial, les patients A et D peuvent en faire l'illustration. Ces deux militaires auraient été victimes d'un paludisme à *P. falciparum* en mai 2007 et juin 2004, traités efficacement par atovaquone-proguanil. Ils auraient ensuite contracté un deuxième paludisme à espèces non falciparum lors du séjour précédant leur mission au Kosovo, passé inaperçu car sans traduction clinique de primo-invasion. C'est uniquement avec le réveil des formes hypnozoïtes en février 2008 que le diagnostic palustre a pu à nouveau être posé et qu'un autre traitement approprié a pu être initié.

C'est tout de même le cas B du Caporal-Chef qui reste le plus probant et traduit sans autre hypothèse anamnésique l'absence de primoaccès dans une infection à *P. ovale*. Piqué en avril 2007 lors de son séjour en République de Côte d'Ivoire, il n'a présenté jusqu'en février 2008 aucune symptomatologie fébrile faisant craindre une infection palustre. Ce n'est que la réactivation des formes parasitaires en sommeil, générant une

manifestation fébrile tardive, qui a permis de rechercher avec succès la présence de plasmodies dans le sang.

Pourtant, là encore, les accès palustres ultérieurs ne sont pas aussi stéréotypés et pathognomoniques que le laisse croire la bibliographie. Les trois phases frissons intenses, fièvre élevée et sueurs profuses sont exceptionnellement mises en évidence. L'évolution même de ces accès ne répond pour ainsi dire jamais aux rythmes tierce et quarte. La fièvre prend généralement une allure erratique, peu significative. De plus en plus, les accès de primo-invasion disparaissent et les tableaux cliniques sont atténués par l'administration de traitements inappropriés ou insuffisamment efficaces, quand ce n'est pas par l'automédication.

Le paludisme contemporain ne connaît plus de règle stricte en terme de manifestation clinique et délai d'apparition des symptômes. Les soignants doivent accroître leur vigilance et une prophylaxie parfaitement conduite ne doit en aucun cas suffire à éliminer l'hypothèse palustre. Notre cas D en constitue un exemple éloquent.

3.3 Formes graves des P. non falciparum

Longtemps considérés comme simples, les paludismes à *P. vivax* et ovale sont de plus en plus responsables de formes graves voire mortelles. En dehors des classiques ruptures de rate, ils peuvent entraîner la survenue de manifestations neurologiques et pulmonaires graves, d'atteintes hépatiques et insuffisances rénales sévères, d'hémorragies rétinienne, d'anémie profonde et d'hémoglobinurie [33].

« Il faut ne pas avoir subi une crise de paludisme causée par *P. vivax* pour dire qu'il s'agit d'une pathologie bénigne ». Cette assertion est de plus en plus souvent proposée pour expliquer la remise en cause récente de la notion de fièvre tierce bénigne et la sévérité potentielle de cette maladie. La forte morbidité des infections à *P. non falciparum* est connue depuis longtemps. John Macculloch décrivait déjà en 1827 les patients atteints comme « des fantômes souffrant du berceau au tombeau ». La crise palustre à *P. vivax* reste une épreuve pénible et redoutée par les sujets porteurs de formes hypnozoïtes et soumis aux rechutes cliniques [57].

L'importante mortalité générée par ces infections non *falciparum* est, en revanche, une notion nouvelle. L'on pensait jusqu'à présent que les atteintes viscérales sévères étaient réservées à *P. falciparum* ou résultaient au mieux d'une coinfection avec lui. Cependant, les apports de la biologie moléculaire sur le diagnostic d'espèce par PCR ont permis d'incriminer avec certitude, dans de récentes études, la seule espèce plasmodiale *vivax* chez des patients souffrant de manifestations graves [7]. Ainsi, dans la littérature médicale entre 1998 et 2007, on rapporte sur le compte de *P. vivax* [3]: 28 cas d'insuffisance rénale, 15 cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, 8 cas de neuropaludisme, 2 cas de rupture de rate et 8 cas de dysfonctionnement hépatique. S'ajoutent à

cela les anémies et thrombocytopénies profondes, les pathologies rétiniennes et les hémoglobinuries.

- Les rares cas mortels surviennent essentiellement après rupture splénique [7]. La rupture de rate, par altération de sa structure, résulte d'une activation lymphatique des tissus et une stase dans les sinus spléniques des érythrocytes parasités. Ce phénomène peut également donner lieu à des complications moins sévères : hématomes, torsions ou hypersplénisme.
- Récemment, un cas d'infarctus splénique (accident évolutif jusque là réservé aux paludismes à *P. falciparum* ou *vivax*) a même été rapporté lors d'un accès palustre à *P. ovale* [16]. Ce militaire de 34 ans comptait deux séjours en zone d'endémie avec une chimioprophylaxie par doxycycline ; le diagnostic d'espèce a été confirmé par la biologie moléculaire, sans présence d'un biparasitisme.
- L'anémie chronique, par infestation parasitaire des réticulocytes, est un facteur de morbidité majeur dans les infections à *P. vivax* [57]. Les quelques cas rapportés d'hémorragies rétiniennes en seraient d'ailleurs une conséquence directe : l'anémie et l'hypoxie tissulaire qui en découle conduiraient à la dilatation des vaisseaux rétiens, une néovascularisation fragile et des ruptures vasculaires [15].
- Les cas d'atteinte respiratoire sont probablement sous-estimés et liés au déclenchement d'une réaction inflammatoire et une importante activité phagocytaire alvéolaire. De mauvais pronostic, les lésions pulmonaires causées par *P. vivax* sont multiples : obstruction des voies aériennes inférieures, hypoventilation alvéolaire, troubles des échanges gazeux, œdème et syndrome de détresse respiratoire [72].
- Les dysfonctionnements du système nerveux central restent quant à eux assez exceptionnels et de mécanisme non élucidé [35].

La séquestration des hématies parasitées au niveau des microcapillaires de la circulation sanguine (par cytoadhérence) et la production de cytokines inflammatoires sont spécifiques de la physiopathologie de *P. falciparum*. Ces phénomènes ne sont pas retrouvés avec *P. vivax* qui circule librement dans le sang et les organes. On ignore donc les mécanismes responsables des lésions viscérales (pulmonaires, neurologiques, hépato-rénales...) liées aux espèces non *falciparum* mais plusieurs hypothèses sont peu à peu avancées :

- Les pics de fièvre sont accompagnés d'une surproduction de Tumor Necrosis Factor (TNF) [7, 57], principale cytokine impliquée dans les réactions inflammatoires systémiques. Sa sécrétion par les macrophages est induite lors de l'éclatement des schizontes,
- L'accumulation macrophagique, l'altération des cellules endothéliales (au niveau des microvaisseaux) et le stress oxydatif pourraient également intervenir dans la pathogénie, mais ces éléments sont encore très discutés et font l'objet de peu d'études [57].

Quoi qu'il en soit, compte tenu de l'émergence des formes palustres à *P. non falciparum*, ces pathologies graves, bien qu'étant encore rares, doivent systématiquement être envisagées, y compris en l'absence d'infection mixte à *P. falciparum*.

4. Un nouveau visage thérapeutique

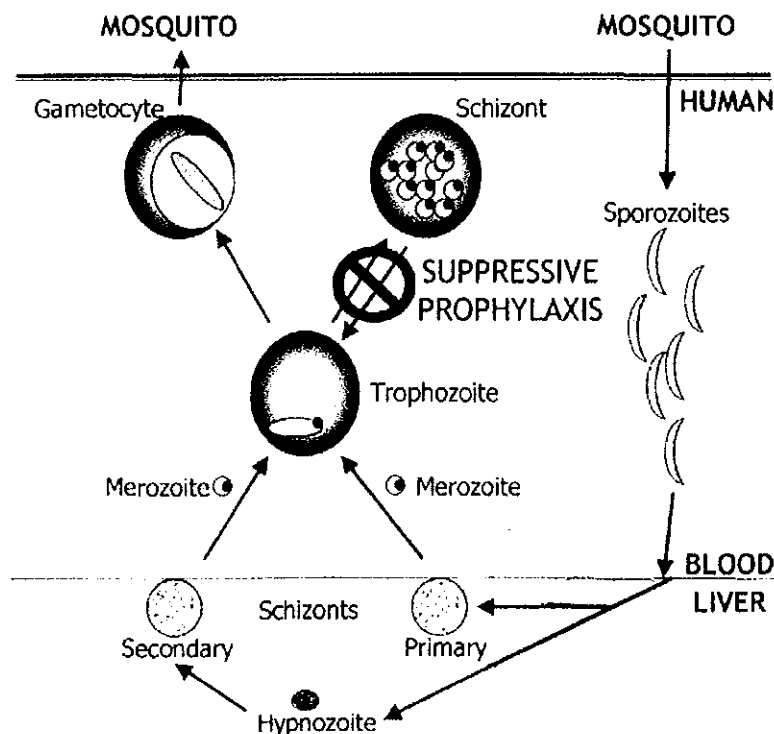
Fruits du développement ubiquitaire des espèces plasmodiales vivax et ovale, de leur atypie clinique et de leur résistance croissante aux chimioprophylaxies classiques, ces quatre cas cliniques mettent en exergue les nouvelles difficultés de la lutte anti-malarique.

4.1 Echec des traitements classiques

La première faille, anciennement connue et inévitable, réside dans l'action exclusivement schizontocide des molécules employées et actuellement recommandées en prophylaxie palustre [17].

L'on sait en effet que les amino-4-quinoléines comme les amino-alcools n'empêchent en rien l'infestation ni les manifestations cliniques tardives liées à *P. vivax* et ovale, dans la mesure où elles n'ont aucune action sur les formes hypnozoïtes séquestrées dans le foie.

Comme le montre le schéma ci-dessous, les traitements prophylactiques utilisés de nos jours ont une action suppressive sur l'étape érythrocytaire de la schizogonie. Empêchant les stades sanguins de multiplication des schizontes et des trophozoïtes, ils tuent les formes érythrocytaires responsables de la symptomatologie [4].



Ces antipaludiques classiques n'ont en revanche aucune action sur les formes dormantes hépatiques responsables des accès de reviviscence. Ils n'ont aucun pouvoir prophylactique sur les rechutes à *P. vivax* et ovale [17].

Il convient donc toujours d'adapter les traitements préventifs actuels en fonction de leur efficacité sur les formes sanguines circulantes du *P. falciparum*. Compte tenu de son potentiel létal, il reste la cible privilégiée des molécules prophylactiques, que l'on continue de choisir selon quatre critères : les spécificités individuelles inhérentes au patient, le type de séjour, la durée du séjour et surtout le lieu du séjour et sa classification par rapport aux zones de chloroquinorésistance [25].

Nos quatre patients rapportés dans cette étude, projetés sur des territoires de chloroquinorésistance majeure (la Gabon, la Guyane, la République Centrafricaine et la République de Côte d'Ivoire sont tous des territoires de zone 3), ont ainsi bénéficié, selon les recommandations militaires en vigueur, d'un traitement adapté par doxycycline [23]. Hors mis peut-être le Caporal-Chef A, notons également que ces militaires ont fait preuve d'une observance thérapeutique remarquable.

Pour autant, ils ont tous déclarés à distance un paludisme à *P. non falciparum*, quelques mois ou années plus tard au Kosovo. Conséquences d'un biparasitisme initial et/ou du développement latent des formes hypnozoïtes contractées ultérieurement, ces reviviscences palustres traduisent, quel que soit le cas observé, l'échec du traitement prophylactique sur *P. vivax* et ovale.

Plus généralement, en 2008, 3% des paludismes d'importation étaient dus à *P. ovale* et 11% à *P. vivax*. Dans 80% des cas, les patients bénéficiaient d'un traitement préventif schizontocide [45].

Cette constatation doit appeler les médecins à plus de vigilance : les voyageurs au retour de zones endémiques présentant une symptomatologie palustre ne doivent plus être épargnés du diagnostic de paludisme (à *P. vivax* ou ovale) à la seule condition qu'ils ont bénéficié d'une chimioprophylaxie standard avec une observance correcte.

Le médecin généraliste ou médecin d'unité joue alors un rôle fondamental dans la prise en charge de ces infections à *P. non falciparum* :

- en amont du séjour, par ses conseils de prévention, de lutte anti-vectorielle et par l'éducation des patients,
- en aval du séjour, par le diagnostic précoce de ces paludismes à *P. vivax* ou ovale et la mise en route rapide du traitement.

Si des chimioprophylaxies parfaitement conduites ne parviennent pas à empêcher la séquestration des formes hypnozoïtes, les mesures de lutte anti-vectorielle deviennent alors la seule véritable barrière contre les paludismes à *P. non falciparum*. L'objectif est en effet de réduire au minimum le nombre de piqûres d'anophèle en zone d'endémie et ainsi prévenir la transmission de l'infection.

Conseillers santé, les praticiens doivent insister sur l'éducation des voyageurs et particulièrement des soldats en matière de protection individuelle (moustiquaires et répulsifs cutanés ou vestimentaires).

Lorsque, malgré tout, la notion d'exposition au risque est retrouvée, le médecin doit évoquer devant toute fièvre et, quels que soient les symptômes éventuellement associés, le diagnostic de paludisme. Son obligation de moyen impose alors la recherche des plasmodies non falciparum et la mise en route de chimiothérapies adaptées.

Le traitement d'un accès à *P. ovale* repose simplement sur la chloroquine, aucune résistance n'étant connue à ce jour pour ce parasite.

En l'absence d'intolérance digestive, le traitement d'un paludisme à *P. vivax* peut lui aussi se limiter à l'emploi de la chloroquine.

Pour les paludismes provenant d'une zone de haute prévalence de chloroquinorésistance en revanche, on utilise soit la quinine per os, soit l'association atovaquone-proguanil ou artéméther-luméfantrine [25].

4.2 Chloroquinorésistance

Depuis quelques années, la notion de résistance de *P. vivax* aux médicaments est apparue sur la constatation d'échecs thérapeutiques [48]. Initialement rapportée à la fin des années 1980 en Papouasie-Nouvelle Guinée et en Indonésie, elle a été ensuite observée par foyers en Amérique du sud, en Ethiopie, en Inde, en Corée, en Thaïlande et en Turquie [67]. Depuis, cette chloroquinorésistance de *P. vivax* s'étend chaque jour davantage à l'ensemble du globe et l'on voit même apparaître dans de récentes études des résistances à l'association moléculaire atovaquone-proguanil [27, 31].

Rappelons que l'évaluation de la sensibilité des plasmodies repose sur des tests in vitro, des tests in vivo, et la recherche de marqueurs moléculaires. Ces méthodes sont bien adaptées à *P. falciparum*, mais moins bien à *P. vivax*. Les tests in vivo sont difficiles à interpréter en raison de l'existence des hypnozoïtes et de la latence clinique importante qui peut exister avec *P. vivax* ou ovale [22].

Ainsi, l'on peut s'interroger sur les patients A et D présentés dans ce travail, en considérant l'hypothèse selon laquelle il existait un biparasitisme initial. L'échec des molécules prophylactiques sur *P. vivax* peut suffire à expliquer le réveil tardif des hypnozoïtes dix mois et plus de deux ans après la piqûre infestante. Mais l'on pourrait légitimement penser qu'une résistance acquise de *P. vivax* à l'atovaquone-proguanil a pu favoriser l'apparition chez ces patients d'une reviviscence infectieuse...

Cependant, la plupart des études évaluant la résistance de *P. vivax* ne mentionnent pas le dosage sanguin de la chloroquine et limitent sérieusement la possibilité d'interprétation complète du phénomène. Trop peu de travaux sont disponibles pour avoir une idée précise de l'importance de la résistance de *P. vivax* et les données sont très dispersées et souvent incomplètes. L'apparition relativement récente et encore modérée des résistances aux médicaments est un signal d'alarme que la communauté médicale doit entendre pour que ne se reproduise pas la situation que nous connaissons déjà avec *P. falciparum* [33, 50].

4.3 Place de la primaquine dans la thérapeutique actuelle

Quoi qu'il en soit, l'objectif idéal du traitement antipaludique, dans cette actualité épidémiologique, est de tuer les formes érythrocytaires responsables de la symptomatologie et les formes dormantes hépatiques qui constituent un réservoir infectieux majeur, responsable des accès de reviviscence. L'élimination de ce réservoir demande le recours spécifique à la primaquine, qui apparaît donc comme une arme primordiale contre les rechutes cliniques et la morbidité liée aux infections à *P. non falciparum* [55].

La primaquine est la seule molécule efficace sur les formes quiescentes de *P. vivax* ou ovale, disponible en France. Son mode de délivrance contraignant (Autorisation Temporaire d'Utilisation) et la crainte de ses effets secondaires bien que limités sont responsables de sa sous-utilisation en comparaison à de nombreux pays européens [55].

Pourtant, avec l'avènement des résistances aux médicaments classiques, la démonstration de l'importance des infections mixtes et la reconnaissance de formes cliniques graves causées par des parasites supposés bénins, l'emploi de cette molécule doit être reconsidéré [57, 60].

Ce produit, connu et utilisé largement depuis au moins 50 ans, retrouve une certaine actualité [6].

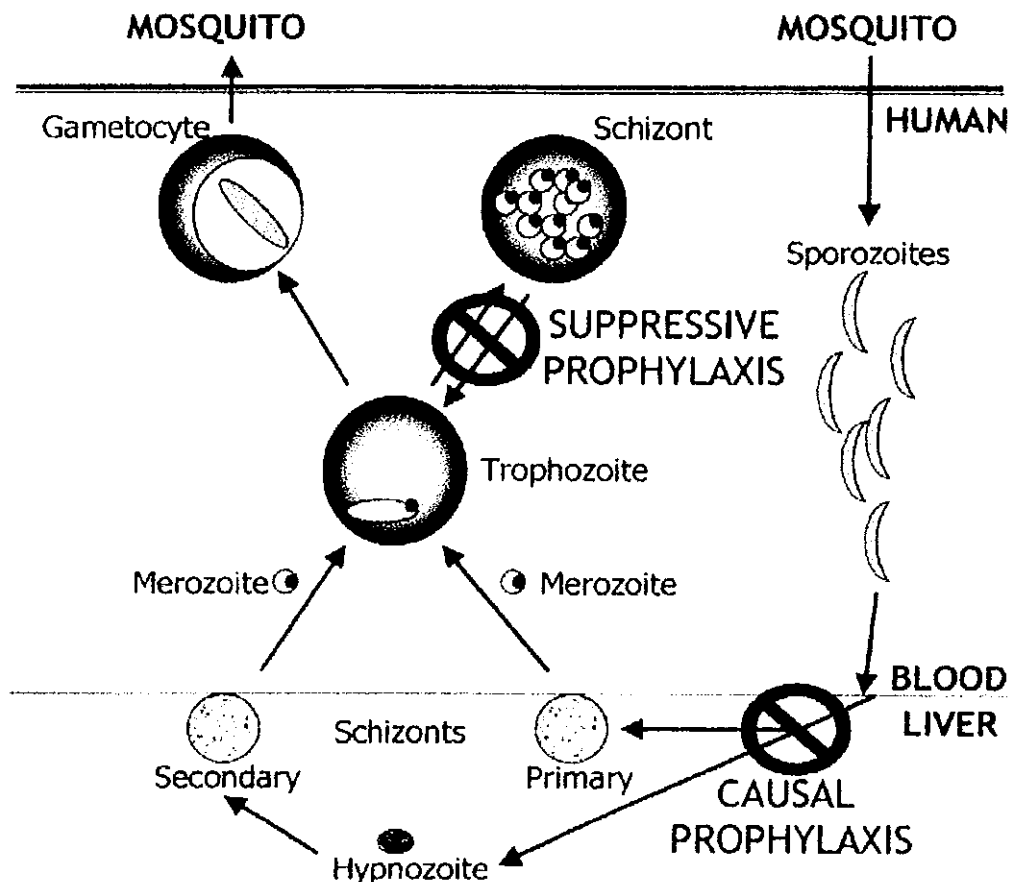
La guerre du Pacifique en 1941 avait créé pour les Etats-Unis le besoin urgent de voir apparaître une nouvelle molécule pour prévenir les reviviscences malariques. Les études menées pendant et après la seconde guerre mondiale s'étaient alors concentrées sur les amino-8-quinoléines, la pamaquine (bien que trop toxique) ayant fait la preuve de son efficacité dans les années 1920 en Allemagne. Une centaine de médicaments fut ainsi testée sur l'animal et une vingtaine d'entre eux fit l'objet d'essais thérapeutiques. L'isopentaquine et la primaquine se révélèrent supérieures. La primaquine fut distribuée pour la première fois aux troupes américaines lors de la guerre de Corée [5, 55].

Depuis, l'intérêt scientifique constant suscité par la primaquine ne cesse de contraster avec l'impossibilité que l'on a d'en définir clairement les mécanismes d'action ou les doses optimales en thérapie curative et prophylaxie. Aujourd'hui les informations sont encore insuffisantes à propos de la primaquine (on retrouve moins de 70 publications en trente ans) et peuvent expliquer sa place encore discutée dans la lutte contre le paludisme [55]. Très peu de preuves expérimentales sont disponibles concernant le mécanisme d'action de cette chimiothérapie. L'altération structurale des membranes mitochondriales et la production de radicaux libres constitueraient les deux hypothèses les plus probables [6, 55]. La disponibilité in vitro des formes érythrocytaires ou hépatiques des espèces vivax et ovale est particulièrement compliquée et rend les recherches biologiques presque impossibles. La primaquine sera donc probablement encore longtemps utilisée dans le secret de son mode d'action [11, 55].

Ce que l'on sait en revanche, c'est que la primaquine, quelle que soit la façon dont elle agit, est active sur les formes tissulaires hépatiques primaires et latentes des *P. non falciparum* (responsables des reviviscences) ainsi que sur leurs formes sexuées (gamétocytes) et asexuées (schizontes et trophozoïtes) circulantes. Mais elle n'a aucun effet sur les formes asexuées circulantes du *P. falciparum* [5, 11, 55].

L'action spécifique des différentes chimiothérapies antimalariques sur le cycle parasitaire du paludisme humain peut donc se résumer en quatre étapes [4, 5] :

- la première étape du cycle consiste en l'injection de sporozoïtes lors de la piqûre. Il n'existe pour ce stade aucun traitement disponible actuellement mais il constitue la cible privilégiée des recherches vaccinales,
- puis vient la schizogonie hépatique qui conduit à la libération des trophozoïtes et/ou la séquestration des hypnozoïtes. Seules les amino-8-quinoléines et donc la primaquine sont actives ici,
- la phase érythrocytaire est responsable de la symptomatologie palustre. C'est le site d'action de la majorité des traitements antipaludiques, hormis la primaquine en cas d'infection à *P. falciparum*,
- apparaît enfin la phase de transformation de certains mérozoïtes en gamétocytes pour assurer le renouvellement du cycle chez un hôte différent. Seules la quinine et la primaquine peuvent agir à ce stade.



Force est de constater qu'à ce jour, la France apparaît comme le mauvais élève européen quant à la prescription de primaquine, qui ne dispose toujours pas de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ; et c'est sans parler de son utilisation largement répandue outre-atlantique. Les effets négatifs de cette molécule sont pourtant très limités. L'on sait notamment que les amino-8-quinoléines franchissent la barrière placentaire et que leur toxicité fœtale contre-indique leur utilisation chez la femme enceinte [5].

Mais les incertitudes françaises sur sa place dans l'arsenal thérapeutique palustre sont largement dues à l'hémolyse causée chez les sujets déficitaires en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) [55, 60]. Cette contre-indication formelle à l'utilisation de la primaquine apparaît en définitive comme l'unique obstacle à son développement, même si peu de données sont finalement disponibles sur l'emploi en cure radicale de la primaquine chez le voyageur [57]. Or, si l'on en croit l'étude récemment menée en 2008 au sein des hôpitaux d'instruction des armées françaises, les résultats suggèrent justement que, dans le respect des deux seules contre-indications (déficit en G6PD et grossesse), la primaquine est à la fois efficace et bien tolérée [60]. Parmi les 86 patients étudiés, 75 étaient porteurs d'un paludisme à *P. vivax* (à 88% en provenance de Guyane) et 11 étaient porteurs d'un *P. ovale* (acquis en Afrique). L'efficacité de la primaquine administrée pendant 14 jours aux posologies de 15 mg/jour (dans 77 cas) et 30 mg/jour (dans 9 cas) était estimée à 88,5% pour *P. vivax*, avec seulement 9 rechutes, et 100% pour *P. ovale*. Sur l'ensemble de l'échantillon, une seule allergie cutanée était répertoriée ; la tolérance avait donc été particulièrement satisfaisante [60] !

Le déficit en G6PD est un phénomène très polymorphe et qui reste très singulier. Les hématies des sujets déficitaires produisent moins de NADPH, H^+ et sont plus sensibles à l'hémolyse lors de l'utilisation de certains médicaments comme la primaquine [6, 55]. L'on sait d'autre part que ces hémolyses, dans le respect des recommandations américaines de 2006 sur la posologie de la primaquine (soit 0,5 mg/kg/jour pendant 14 jours), sont modérées et ne nécessitent pas de transfusion. La sévérité des hémolyses médicamenteuses et la contre-indication formelle de la primaquine chez les sujets déficitaires en G6PD doivent donc être pondérées [5, 6, 55].

Qui plus est, l'on dispose aujourd'hui de moyens de dépistage qui permettent avec certitude de reconnaître de tels déficits enzymatiques et d'adapter les posologies de primaquine [60]. Ces tests doivent en revanche être réalisés à distance de l'accès palustre : l'hémolyse d'origine parasitaire conduit en effet à surestimer le taux de G6PD, cette enzyme étant particulièrement importante au sein des réticulocytes qui tentent de régénérer le taux d'hémoglobine [55, 57].

On peut donc considérer que continuer à négliger la place de la primaquine dans les traitements antipaludiques, en partie à cause d'une éventuelle hémolyse (généralement sans conséquence) est une erreur, dans une actualité infectieuse où l'évolution des paludismes à *P. non falciparum* majore son intérêt [55, 60].

Trop de médecins ignorent encore la possibilité d'interrompre les reviviscences palustres à *P. vivax* ou ovale grâce au traitement par primaquine. D'autant que son usage en France, toujours soumis à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), reste exclusivement hospitalier. Les seules recommandations françaises pour la pratique clinique en matière de paludisme ne concernent que l'espèce *falciparum* [69]. Une réflexion et une concertation d'experts semblent donc nécessaires pour évaluer la place et les conditions d'utilisation de la primaquine dans un avenir proche et incertain vis-à-vis du risque malarique. A ce jour, les spécificités plasmodiales de *P. vivax* et ovale permettent de proposer trois types de prophylaxies spécifiques :

Tableau 4
Trois chimioprophylaxies pour prévenir l'infection par *P. vivax* chez les voyageurs
Three types of chemoprophylaxis to prevent *P. vivax* infection in travelers

Prophylaxie suppressive	Prophylaxie causale	Traitement postexposition
Action sur les stades sanguins N'empêche pas la libération à partir des hypnozoïtes	Action sur les schizontes hépatiques primaires Action sur les hypnozoïtes	Action sur les hypnozoïtes Impose une chimioprophylaxie contre <i>P. falciparum</i> pendant le séjour en cas de risque associé
Doxycycline, méfloquine (séjour + 28 jours après le retour)	Primaquine 30 mg/j (0,5 mg/kg par jour) : un-deux jours avant le départ, quotidien pendant le séjour, plus sept jours après le retour	Traitement systématique par primaquine après le retour (15 mg/14 jours ; double dose si PNG)
Atovaquone/proguanil (séjour + sept jours après le retour)	La dose minimale totale n'est pas connue	Patient asymptomatique, long séjour en zone à haut risque (PNG), cas index dans un groupe

PNG : Papouasie-Nouvelle-Guinée.

- *la prophylaxie suppressive*, qui agit sur les stades sanguins mais n'empêche pas la libération des hypnozoïtes. C'est actuellement le schéma thérapeutique le plus utilisé mais l'intérêt de lutter efficacement contre les formes hépatiques et l'augmentation récente du paludisme d'importation à *P. non falciparum* (notamment dans les armées françaises) sont des arguments supplémentaires pour sa remise en question [9, 60],

- *la prophylaxie causale* qui agit à la fois sur les schizontes hépatiques primaires et sur les hypnozoïtes. Son action dirigée contre toutes les espèces plasmodiales semble la plus cohérente puisqu'elle détruit les parasites à leur stade hépatique et protège ainsi le patient de l'apparition du premier cycle érythrocytaire. Son emploi préventif de première intention fait déjà l'objet de recommandations sur la pratique clinique (RCP) sur le continent américain par l'intermédiaire des Centers of Diseases Control (CDC) et son administration quotidienne va certainement devenir une solution très efficace dans les prochaines années en France [5, 6, 55],

- *la prophylaxie post-exposition ou terminale*. Utilisée dans le cadre de la cure éradicatrice pour *P. vivax* et ovale, la posologie recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé est de 0,5 mg/kg par jour pendant 14 jours (ou 0,25 mg/kg selon le risque d'exposition et les susceptibilités individuelles) [55, 60].

Inactive, on le sait, sur les formes sanguines circulantes du *P. falciparum*, cette prophylaxie terminale doit être systématiquement couplée à un traitement classique tel que la chloroquine, l'association atovaquone-proguanil ou la doxycycline.

L'administration des deux médicaments doit être concomitante et, se superposant à la dernière phase d'une prophylaxie classique, la cure de primaquine pourrait en outre améliorer l'observance et la compliance des patients [25, 11].

Une question difficile à traiter reste cependant en suspens. Compte tenu du nombre limité d'études, comment savoir si ce traitement dirigé contre les hypnozoïtes doit être proposé systématiquement. Les actuelles recommandations suggèrent le recours à la primaquine dès la première reviviscence de *P. vivax* ou ovale [25]. Les interactions entre hôpitaux d'instruction des armées et services médicaux d'unité sont fréquentes et fructueuses mais cette pratique clinique, appliquée de plus en plus facilement au sein des armées françaises, est cependant encore trop souvent ignorée. A la lumière des quatre cas rapportés dans cette étude, elle doit être rediscutée pour être appliquée à l'ensemble du territoire.

Le risque important d'exposition à *P. vivax* et ovale et le risque réel de rechute malarique liée aux hypnozoïtes sont deux notions impossibles à définir clairement. Il n'existe donc pas d'argument formel pour retarder le recours individuel à cette cure éradicatrice [25, 57].

Le biparasitisme probablement ignoré des patients A et D a conduit au Kosovo au réveil imprévisible des schizontes quiescents. L'absence totale de primo-invasion et de toute symptomatologie antérieure chez notre cas B, conséquence de l'atypie clinique devenue la règle en matière de paludisme à *P. non falciparum*, n'a pas empêché pour autant la survenue d'un accès de reviviscence palustre en février 2008. De la même façon, la supposée dengue de notre militaire C en 2001 a pu être confondue avec les symptômes particulièrement aspécifiques d'un primoaccès à *P. ovale*. La reprise évolutive du parasite sept ans plus tard en Europe de l'est était alors totalement insoupçonnable.

Pour chacun d'entre eux, l'attente infondée d'une éventuelle reviviscence palustre pour mettre en route une cure éradicatrice de primaquine n'a eu pour seul effet que l'exposition inutile des soldats à la morbidité des infections plasmodiales non *falciparum* et au risque de complications spléniques ou viscérales autres. Les paludismes à *P. vivax* et ovale n'étant plus le paradigme de paludismes simples (comme nous l'avons déjà montré précédemment), doit-on encore placer le recours à la primaquine en deuxième ligne de traitement antipaludique ? L'évolution chronique de ces paludismes et leurs rechutes sont des expériences très éprouvantes pour les malades ; leur

prévention apparaît donc comme une option à envisager de façon plus systématique au retour des tropiques [57, 60].

A un problème de santé individuelle strict, s'ajoutent en outre des conséquences en terme de santé publique, particulièrement dans les armées françaises.

Nous l'avons déjà souligné, la projection accrue des soldats et la multiplication des opérations extérieures de courte durée font naître une nouvelle forme de paludisme à *P. vivax* et ovale : le paludisme d'exportation. S'il est particulièrement difficile pour le médecin d'unité, confronté à un syndrome fébrile aspécifique au cœur de l'hiver kosovar, de poser le diagnostic de paludisme, il semble encore plus compliqué pour le service de santé des armées d'en prévoir les conséquences en terme de rapatriement sanitaire ou d'indisponibilité opérationnelle [45]. Face aux nouveaux visages du paludisme dans les armées françaises, l'utilisation en première intention de la primaquine semble plus que jamais envisageable. Le risque de contracter *P. vivax* n'est jamais exclusif de *P. falciparum* et il serait intéressant que des études soient menées, concernant l'efficacité d'une chimioprophylaxie associant chloroquine et primaquine ou atovaquone-proguanil et primaquine.

D'autant que de récents travaux ont montré que, utilisée en association avec la chloroquine, la primaquine agirait comme agent reversant de la chloroquinorésistance des *P. falciparum* [11].

La chloroquine a été utilisée pendant près de 50 ans dans le traitement de toutes les formes palustres mais le développement croissant des résistances ces dernières années a rendu son emploi obsolète dans bon nombre de régions endémiques [55].

En combinaison avec la primaquine, elle pourrait retrouver son utilité première. Les amino-8-quinoléines semblent en effet potentialiser son effet sur les *P. falciparum* résistants, retrouvés dans les zones 2 et 3 du planisphère. L'association de ces deux molécules apparaît donc comme un traitement d'avenir des paludismes, qu'il s'agisse des espèces *vivax*, ovale ou *falciparum* chloroquinorésistantes.

Au delà de son pouvoir hypnozoïticide, la primaquine semble soulever un nouvel intérêt à la fois économique et clinique pour la chloroquine [55, 11].

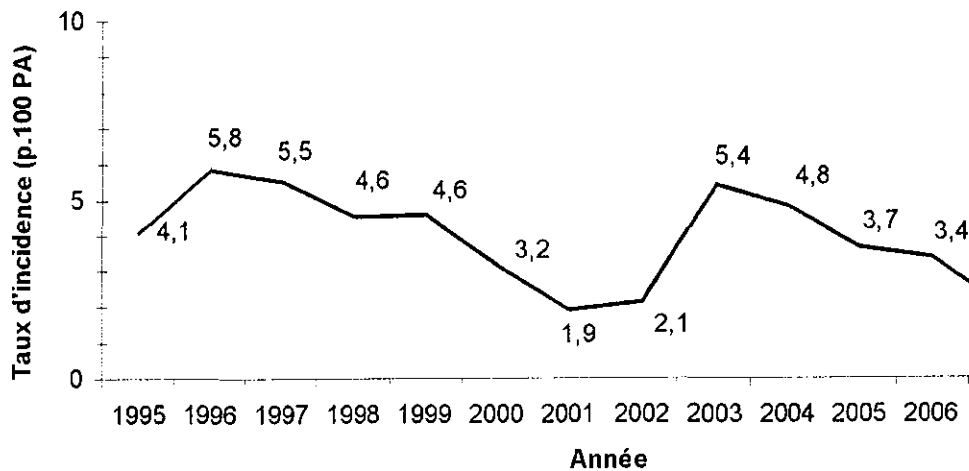
5. Un nouveau visage martial

5.1 Le paludisme dans les armées aujourd'hui

Le paludisme est l'une des principales menaces infectieuses auxquelles sont confrontés les militaires français. Engagés dans des missions de courte durée ou des opérations extérieures, 35 000 à 40 000 soldats séjournent chaque année en zone d'endémie palustre et environ la moitié d'entre eux est présente à un moment donné sur ces zones [60]. Depuis

dix ans, le taux d'incidence du paludisme dans les armées se situe entre 1,9 et 5,8 pour cent hommes par an, et quatre décès ont été déplorés [45]. Le programme militaire de lutte contre le paludisme, voulu par le Chef d'État Major des Armées, a permis de diminuer effectivement le nombre de cas de paludisme rapportés durant les séjours en zone d'endémie au cours de la dernière décennie [25]. On note globalement une tendance significative à la baisse depuis 2003 de l'incidence palustre dans les armées (notamment sur des territoires tels que le Gabon, la République de Côte d'Ivoire et la République Centrafricaine) [58].

TAUX D'INCIDENCE DU PALUDISME DECLARE DANS LES ARMEES DE 1995 A 2006



Cette lutte antimalarique repose sur des actions complémentaires, menées conjointement, la défaillance de l'une d'entre elles pouvant conduire à des catastrophes sanitaires collectives ou individuelles. Ainsi la lutte antivectorielle, la chimioprophylaxie, la formation initiale et continue des médecins militaires, l'information permanente des combattants, la surveillance épidémiologique, les enquêtes et la recherche constituent les éléments clés du combat mené par le service de santé des armées contre le fléau palustre.

5.1.1 Lutte antivectorielle dans les armées

Les forces françaises disposent de différents outils de lutte, tant au niveau individuel que collectif pour tenter de réduire au minimum le nombre de piqûres d'anophèle reçues par le militaire en zone d'endémie. L'émergence des plasmodies non falciparum doit renforcer l'application de ces mesures physiques [25].

VI.5.1.1.a.1 Protection individuelle

Elle consiste à limiter le contact homme-vecteur en interposant une barrière mécanique et/ou chimique entre les anophèles et le combattant. Elle repose sur l'emploi de moustiquaires et treillis imprégnés d'insecticides et de répulsifs cutanés.

Chaque soldat bénéficie dès sa première nuit d'arrivée en zone d'endémie palustre et jusqu'à la dernière nuit de son séjour d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide, adaptée à ses activités et au mode de couchage en terme de solidité et facilité d'emploi. Actuellement, les moustiquaires en dotation sont en coton et leur imprégnation par la deltaméthrine doit en conséquence être renouvelée tous les quatre mois ou après chaque lavage.

Les répulsifs cutanés viennent en complément, notamment quand la moustiquaire ne peut pas être utilisée : début de soirée, fin de nuit, gardes ou situations de combat et actions de nuit. Ils sont utilisés sur les parties découvertes du corps et leur durée moyenne de protection varie de quatre à huit heures selon les molécules employées.

Le port de vêtements longs et couvrants est recommandé du crépuscule au petit matin. Les treillis actuellement en dotation dans les armées sont imprégnés de perméthrine. Associée à l'usage de répulsifs cutanés, la protection vestimentaire approche les 100% d'efficacité théorique. La perméthrine n'est pas fixée dans le tissu et peut être éliminée au cours des lavages successifs ; la protection n'excède alors pas quatre lavages et les militaires disposent de sprays de perméthrine à 4% pour la réimprégnation.

VI.5.1.1.a.2 Lutte collective

Elle comprend l'ensemble des mesures mises en œuvre par la collectivité militaire pour limiter le risque de maladies transmises par les moustiques (paludisme, dengue, Chikungunya, West Nile) en diminuant la densité et/ou la longévité des vecteurs sur les emprises.

En dehors des camps déjà constitués, le choix de l'emplacement des sites militaires constitue une étape fondamentale dans la lutte anti-vectorielle. Compte tenu du vol limité de l'anophèle, il convient d'installer les campements à plus de 500m voire 1km des populations et des points d'eau stagnante (marigots, rivières et autres gîtes larvaires potentiels), dans une zone ventilée et dégagée.

La protection des locaux ensuite permet d'interdire l'accès aux moustiques en leur opposant une barrière physique (installation de grillages moustiquaires aux ouvertures des habitations et mise en place de la climatisation dans les chambrées) ou une barrière chimique (aspersion intra-domiciliaire sur les murs d'insecticides rémanents après évaluation entomologique préalable).

Pour limiter la densité des populations de moustiques sur les emprises militaires, le premier geste est de tarir ou limiter leur production locale en

instaurant à l'intérieur des camps une lutte anti-larvaire permanente. Dans la mesure du possible, ces actions doivent même être étendues aux abords directs du camp, notamment dans les zones de maraîchage environnantes, pourvoyeuses de gîtes favorables aux anophèles.

Il s'agit de détruire méthodiquement toutes les petites collections d'eau naturelles et de mettre en place des dispositifs de drainage et évacuation d'eau régulièrement entretenus. L'épandage d'insecticide (Téméphos) dans les collections d'eau d'éradication difficile voire impossible constitue également une bonne alternative.

Le deuxième geste de la lutte péridomiciliaire est d'enrayer la survie des insectes adultes dans les camps en supprimant les gîtes de repos et en empêchant leurs déplacements au cœur de la végétation fraîche et humide. Il repose donc sur l'entretien des espaces verts (débroussaillage, tonte, destruction des taillis, taille des buissons et arbustes) et l'interdiction des plantes engainantes.

Les pulvérisations spatiales d'adulticides n'ont pas de rémanence et un effet limité dans le temps et l'espace. Leur recours est limité aux situations épidémiques (paludisme en zone de faible transmission).

VI.5.1.1.a.3 Mise en œuvre

Le choix des activités et la planification de la lutte antimalarique sont du ressort des Comités de Lutte Anti-Moustiques (CLAM) mis en place dans chaque unité ou garnison en zone d'endémie palustre.

Les activités de lutte sur le terrain sont du ressort du commandement mais le médecin et ses personnels infirmiers et auxiliaires sanitaires assurent le conseil et la supervision.

5.1.2 *Chimio prophylaxie antipaludique dans les armées*

Le paludisme est une maladie grave, potentiellement mortelle, dont la prévention repose sur l'application simultanée des mesures de lutte antivectorielle et d'une chimio prophylaxie adaptée. Aucune de ces deux stratégies n'assure à elle seule une protection totale.

La prescription d'une chimio prophylaxie est un acte personnalisé qui prend en compte : les facteurs individuels (personnel féminin, intolérance aux antipaludiques et antécédents), la zone de séjour (risque d'exposition à la transmission du paludisme et niveau de chimiorésistance), le mode de séjour (séjour permanent, mission de courte durée ou opération extérieure) et la tenue d'emplois particuliers [25].

Cependant, compte tenu du contexte d'emploi des forces, de l'évolution des chimiorésistances, et pour maximaliser l'observance, un seul schéma de prophylaxie est à ce jour retenu dans les armées françaises. Il repose sur le monohydrate de doxycycline (Biopalu®, Doxypalu®, Granudoxy®, Toléxine®) à 100 mg par jour, en milieu de repas, à débiter la veille du

départ, à poursuivre pendant le séjour et jusqu'à quatre semaines au retour. En cas de contre-indication ou intolérance, la méfloquine (Lariam®) peut être indiquée [23, 55]. L'évolution des résistances plasmodiales et des contextes d'emploi des forces nécessite de réviser régulièrement ces recommandations [23].

Chimioprophylaxie antipaludique de première intention en 2009

Appliquer dans tous les cas les mesures individuelles et collectives (pour les groupes) de lutte antivectorielle

Sénégal (G3)

- SLD & MCD : Doxy
- Toute l'année

Côte d'Ivoire (G3)

- SLD & MCD : Doxy
- Toute l'année

Guyane française
Cayenne-Kourou (G0) :

- SLD : Exp. armée
- MCD : Doxycycline

Fleuves et autres (G3) :

- SLD & MCD : Doxy
- Toute l'année

Cameroun (G3)

- MCD : Doxycycline
- Toute l'année

Gabon (G3)

- SLD & MCD : Doxy
- Toute l'année

Tadjikistan (G2)

- MCD : Doxy**
- Avril à Décembret

Afghanistan (G3)

- MCD : Doxy**
- Avril à Décembret

Djibouti (G3)

- SLD & MCD : Doxy
- Novembre à Avril†

Tchad (G3*)

- MCD : Doxy
- Toute l'année

RCA (G3)

- MCD : Doxycycline
- Toute l'année

Mayotte
Petite Terre (G0) :

- SLD : Exp. armée

Grande Terre (G3) :

- MCD : Doxycycline
- Toute l'année

Militaires en escale et isolés

Séjour < 7 jours

- Risque limité
- Moyens diag./thérap. } = Exp. armée

Séjour ≥ 7 jours

- Pays de groupe 1 : CRQ
- Pays de groupe 2 : CRQ+PRG
- Pays de groupe 3 : Doxycycline

- G0 : pays de groupe 0 (absence de transmission du paludisme), G1 : groupe 1 (absence de résistance de *P. falciparum* à la chloroquine), G2 : groupe 2 (Faible prévalence de souches de *P. f.* résistantes), G3 : groupe 3 (Forte prévalence de *P. f.* résistantes et multirésistance)

- SLD : séjour de longue durée (permanents 2 ans), MCD : mission de courte durée (tournants / opex 2-6 mois)

- Exp. armée : expectative armée (absence de chimioprophylaxie) - « Appliquer les mesures de lutte antivectorielle II »

- CRQ : chloroquine (Nivaquine®) : 1 cp/jour/séjour + 4 semaines au retour - « Attention aux intoxications des enfants II »

- CRQ+PRG : chloroquine 100 mg + proguanil 200 mg (GAPSSA, Nopalu®) : 1cp/jour/séjour + 4 semaines au retour,

- Doxy : monohydrate de doxycycline 100 mg (Biopalu®, Tolexine® Gé, Granudoxy®, Vibramycine® N) : 1 cp/j/séjour + 4 sem. au retour,

- Méfloquine : (Lariam®) en seconde intention si contre-indication ou effets II : 1 cp 250 mg à J-10 et J-3 avant le départ, 1 cp/sem./séjour + 4 semaines au retour, posologie adaptée pour les sujets de moins de 45 kg : 5 mg par kg de poids corporel

Références :
 - DM 1100/DEF/DCSSA/AST/TEC/EPID du 13/04/2005
 - 290/DEF/DCSSA/AST/TEC/EPID du 1/02/2008
 - BEH 27 Santé des voyageurs et recommandations 2007
 - *BEH 19 du 6 mai 2008 p. 167
 - **571/DEF/DCSSA/AST/TEC/EPID du 19/03/2009
 - † Arrêt chimioprophylaxie saisonnière fixée par DCSSA, Comité lutte paludisme, ComSanté Pamir
 - ‡ Période fixée par DIASS

(Source : DESP de l'EVDG, mars 2009) ³

5.1.3 *Formation à la lutte contre le paludisme dispensée dans le service de santé des armées*

Elle est mise en œuvre par l'École du Val de Grâce et s'effectue durant le 3^{ème} cycle des études médicales, au titre de la formation médicale continue.

Le public cible prioritaire concerne les médecins (et personnels paramédicaux) du service de santé des armées, appelés à servir au profit des forces en zone d'endémie palustre.

Les médecins d'unité doivent être capables de mettre en œuvre la stratégie de lutte antipaludique et d'éduquer les militaires vis-à-vis du fléau palustre lorsqu'ils se préparent au déploiement en région impaludée [25].

5.1.4 *Surveillance épidémiologique*

La surveillance épidémiologique du paludisme dans les armées s'applique à tout personnel militaire français en activité, quel que soit son statut, son lieu d'affectation et de survenue du cas (métropole, outre-mer ou opération extérieure), l'origine de sa prise en charge et les circonstances de contamination (opération extérieure, mission de courte durée, escale, long séjour ou séjour privé touristique) [25, 58].

Les moyens de déclaration à disposition des médecins d'unité sont le message épidémiologique hebdomadaire (MEH ; information très succincte permettant le dénombrement, le calcul de taux et l'alerte) et la fiche spécifique de déclaration (FSD ; aperiodique et détaillée, permettant la compréhension des facteurs d'exposition et la description des prises en charge et de l'évolution).

La survenue de cas groupés fait l'objet d'un message d'alerte et d'une investigation épidémiologique.

Les bulletins de rétro-information hebdomadaire émis par le département d'épidémiologie et de santé publique permettent de suivre en continu l'incidence et les tendances du paludisme dans les armées.

Ainsi, les derniers rapports du service de santé des armées mettent en exergue trois difficultés actuelles majeures dans le combat mené contre le paludisme [58].

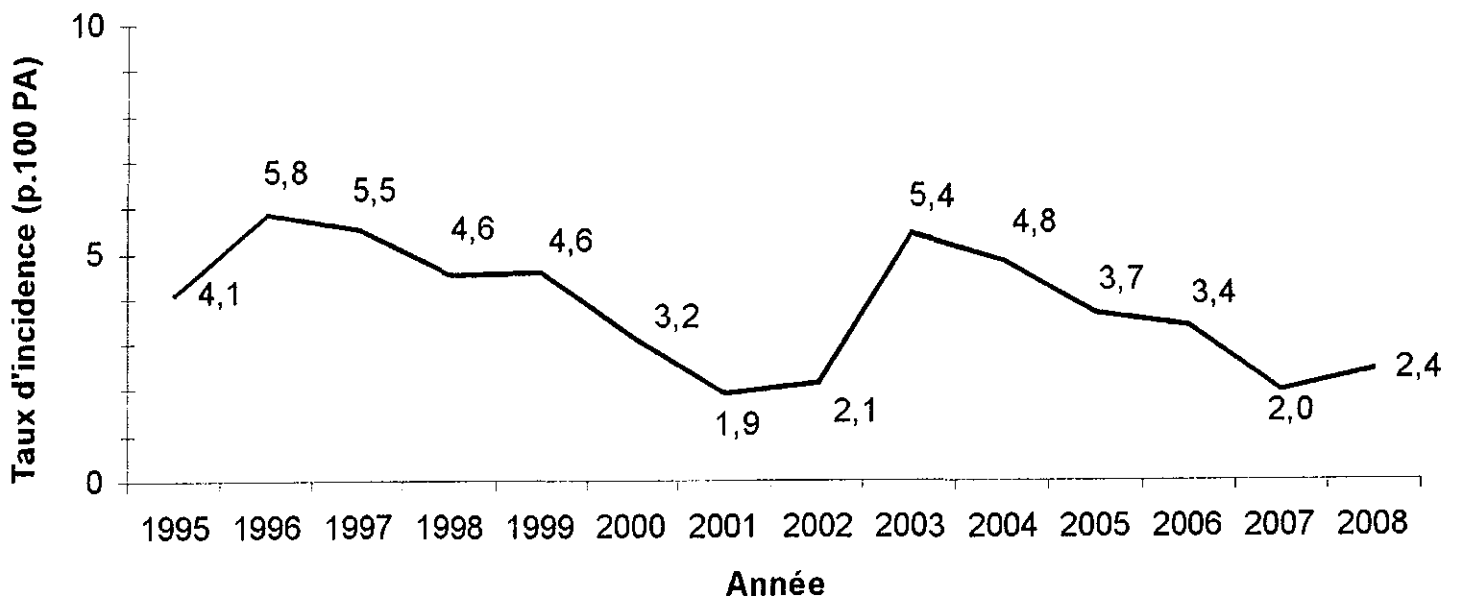
Méthodes :

En 2008, les critères de déclaration d'un cas de paludisme dans les armées étaient « toute manifestation pathologique avec preuve parasitologique ». Les effectifs moyens présents dans chaque zone d'endémie palustre ont été calculés à partir des effectifs déclarés chaque semaine par MEH. Les effectifs moyens ont servi de dénominateur pour calculer les taux d'incidence.

Résultats [58]:

- 420 accès palustres déclarés en 2008 dans les armées
- taux d'incidence du paludisme : 2,4 pour 100 hommes par an, en augmentation par rapport à 2007
- aucun décès en 2008 ; 92,6% de formes cliniques simples
- 39% de paludisme d'importation
- 53,6% des accès dus à *P. vivax* ; 33,3% à *P. falciparum*
- 28,3% des cas déclaraient avoir fait un accès dans les six mois précédents

Taux d'incidence du paludisme déclaré par fiche spécifique dans les armées de 1995 à 2008.

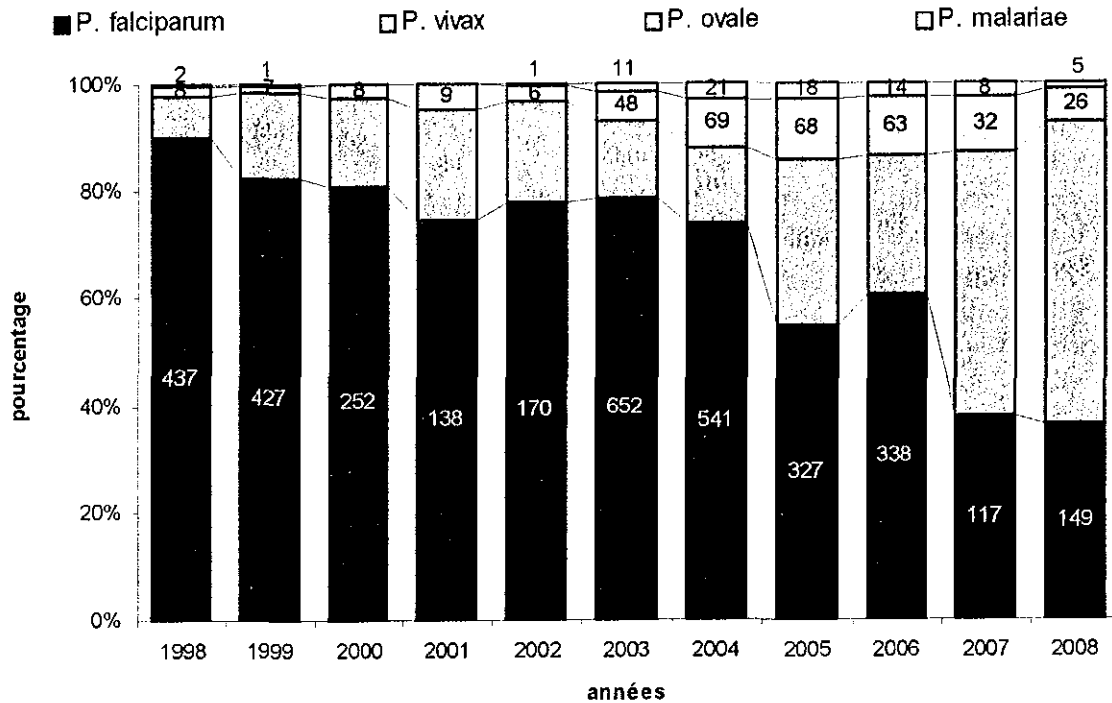


1) Si les mesures prises au sein des armées françaises au cours des dernières années ont permis la baisse effective de l'incidence palustre concernant les cas déclarés en zone d'endémie, elles n'ont a priori pas eu d'impact suffisant sur les autres cas de paludisme à l'origine du regain général observé depuis 2007.

Actuellement, la moitié des cas survient pendant la mission en région impaludée et l'autre moitié est déclarée lors du retour en métropole ou de plus en plus dans une zone non endémique. Si les paludismes d'importation au sens strict du terme ne concernent que 39% des cas (en diminution par rapport à 2007), cette apparente régression se fait en réalité aux dépens d'un paludisme déclaré plus tardivement, sur des territoires vierges de tout risque malarique, lors des missions ultérieures : le paludisme d'exportation.

2) Le deuxième constat, mis en lumière dans ce travail par l'intermédiaire des quatre cas cliniques, est l'augmentation constante des paludismes à *P. vivax* et ovale (en particulier dans les cas importés et/ou exportés). Si *P. falciparum* reste le parasite le plus à craindre en terme de dangerosité, il a été détrôné depuis deux ans par *P. vivax* en terme de fréquence dans les armées [58].

Evolution de la proportion des espèces plasmodiales diagnostiquées depuis 1998 (le nombre de cas est précisé dans les colonnes)



3) Enfin, l'on constate que la Guyane est à l'origine de 62,9% des cas de paludisme recensés en 2008. La République de Côte d'Ivoire est, quant à elle, à l'origine de 24,3% des cas et, plus globalement, l'Afrique de l'ouest et l'Afrique centrale sont à l'origine de 35,5% des cas. Cependant, à l'image de nos quatre patients, pour bon nombre de ces cas impaludés, la découverte de l'infection n'a été faite qu'au décours des missions en zone tropicale, en France métropolitaine ou lors d'opérations extérieures ultérieures [58].

Le paludisme, qui sévit dans les zones intertropicales et subtropicales, constitue pour nos armées une maladie redoutable qui n'a cessé de faire peser sur elles un risque majeur (en particulier en Afrique subsaharienne et en Guyane) depuis la diffusion des souches de *P. falciparum* résistant aux antipaludiques et l'émergence de plus en plus menaçante des espèces non falciparum. Les parasites et leurs vecteurs peuvent en effet déjouer les mesures qui leur sont opposées. La persistance d'un nouveau risque

malarique dans les armées françaises justifie une optimisation constante des mesures de prise en charge et de prévention [25].

5.2 Les difficultés liées aux nouvelles modalités opérationnelles

Les réformes récemment effectuées au sein des forces françaises laissent entrevoir deux explications possibles à ce nouveau visage militaire palustre et pourraient être les cibles d'action contemporaines de la lutte antipaludique dans les armées [73].

5.2.1 *L'augmentation de la fréquence des séjours et la projection des militaires français étendue à l'ensemble du globe multiplient :*

- en amont du séjour, le risque d'exposition des soldats en zone d'endémie palustre,
- en aval, les hypothèses étiologiques en cas de fièvre de retour. Et les difficultés diagnostiques du médecin d'unité se font grandissantes lorsque ces symptômes fébriles aspécifiques surviennent au-delà des frontières endémiques classiques.

Les soldats français sont actuellement présents sur l'ensemble des cinq continents, engagés dans des conflits armés ou des missions de maintien de la paix, et dans le cadre d'une projection stratégique de la puissance militaire, des relations et des échanges internationaux.

Réduire la distribution géographique des forces françaises pour réduire leur risque d'exposition palustre apparaît naturellement comme une solution bien peu envisageable.

Pour faire face à la multiplication des hypothèses étiologiques face à une fièvre de retour et l'apparition récente d'un paludisme exporté au-delà des zones d'endémie classique, deux solutions peuvent être proposées :

Comme nous nous sommes attachés à le démontrer précédemment à partir des quatre cas cliniques, il est indispensable d'alerter les médecins d'unité et plus globalement les médecins généralistes sur les nouveaux visages du paludisme, un paludisme à *P. non falciparum*, avec ses spécificités épidémiologiques, géographiques, cliniques et thérapeutiques. La précocité du diagnostic et l'adéquation du traitement sont en effet les facteurs essentiels du pronostic.

D'autre part, si l'on veut réduire efficacement le nombre de cas de paludisme survenant au-delà des régions tropicales, sur des territoires normalement vierges de tout paludisme car peu propices à son développement, l'actuel fer de lance de la lutte antimalarique doit être l'éradication des reviviscences à *P. vivax* et ovale.

Ce combat moderne et indispensable au sein des armées françaises repose donc sur le recours aux traitements hypnozoïtiques. L'emploi généralisé et de façon systématique de la primaquine, sans attendre un

premier accès de reviviscence, doit plus que jamais être au cœur des débats puisqu'elle représente, nous l'avons déjà souligné, le nouveau visage thérapeutique palustre.

5.2.2 *Les modalités d'opération extérieure et de mission courte durée*

Les séjours de moins de trois mois sont passés de 37 à 78% en cinq ans, mais avec un déploiement des hommes plus régulièrement répété. Les rotations plus rapides des unités projetées génèrent trois difficultés majeures [73] :

- avant le séjour, une réduction des périodes de sensibilisation au risque palustre et aux moyens de protection individuelle,
- pendant le séjour, des problèmes logistiques vis-à-vis des mesures collectives et de leur mise en œuvre,
- au retour des missions, un défaut d'observance et un arrêt prématuré des chimioprophylaxies.

La prévention du paludisme dans les armées doit s'appuyer, en complément de la fourniture des moyens prophylactiques antimalariques, sur des actions sanitaires destinées à tout militaire devant effectuer un séjour longue durée ou une mission de courte durée dans une zone d'endémie. Cette information sanitaire doit être réalisée à l'occasion de la visite d'aptitude individuelle avant un départ isolé et lors de séances collectives pour les départs en unités constituées, en sensibilisant tout particulièrement les cadres de contact.

Avec des départs en mission de plus en plus rapprochés, les délais mis à disposition des personnels de santé et de l'encadrement pour éduquer les combattants se trouvent inévitablement réduits. Il devient de plus en plus difficile de transmettre avec insistance les messages de prévention. Peu à peu, les conseils les plus élémentaires de lutte antimalarique et les informations fondamentales sur le paludisme, ses espèces parasitaires et ses vecteurs, sont banalisés. Trop peu de temps et de moins en moins d'investissements sont consacrés à la préparation sanitaire des missions extérieures ; l'instruction des guerriers s'est réduite à une médiocre information touristique.

Des séances complémentaires d'éducation sanitaire doivent en théorie être dispensées pendant le séjour également ; mais les difficultés rencontrées avant la mission vont logiquement de pair avec la diminution de la lutte anti-vectorielle sur le terrain. Les soldats sont moins sensibilisés au problème palustre et la mise en place des moyens antimoustiques perd peu à peu de sa qualité, l'encadrement de sa vigilance. La durée des séjours se trouvant globalement écourtée ces dernières années, il devient de plus en plus compliqué de mettre en place des plans de lutte efficaces et durables. Le renouvellement permanent des personnels projetés impose une réorganisation constante des moyens antipalustres collectifs. Le choix des sites d'installation, la planification et

la mise en place rigoureuse des mesures péridomiciliaires (destruction des points d'eau, drainage et curage des drains, épandage, entretien des espaces verts) et de la protection des locaux sont probablement d'une qualité moindre lorsqu'ils font intervenir sans cesse des opérateurs différents.

Enfin, la multiplication des opérations extérieures conduit à la lassitude des unités concernées et s'accompagne d'un défaut d'observance de la chimioprophylaxie au retour des séjours. Le schéma classique du traitement par doxycycline recommandé dans les armées en prévention impose une prise quotidienne depuis la veille du départ jusqu'à un mois au retour de la zone d'endémie. Si, sur le terrain, le médecin d'unité répète quotidiennement l'importance d'une bonne observance, dès la fin du séjour, il n'est plus présent pour effectuer ces rappels à l'ordre permanents et indispensables auprès des militaires. Moins sensibilisés, ils se contentent alors d'une prise irrégulière de leur traitement. Les missions plus courtes ont alors pour effet de voir diminuer le nombre de cas de paludisme durant les séjours mais aux dépens de cas importés voire exportés, la crise de primo-invasion survenant en réalité au retour, à l'arrêt des schizontocides préventifs.

Qui plus est, la réduction des délais entre chaque nouvelle opération extérieure et la lassitude des départs répétés conduisent les combattants à interrompre leur traitement au cours des permissions, afin de réaliser une réelle coupure avec le monde tropical.

D'autre part, le fait que l'espèce le plus souvent en cause soit *P. vivax*, une espèce estimée non mortelle, entraîne peut être une banalisation des accès. Pourtant, l'on sait désormais que les espèces non falciparum peuvent elles aussi être la cause de symptômes graves et sont surtout responsables, par l'intermédiaire des rechutes cliniques, d'une importante morbidité palustre. La capacité opérationnelle des unités touchées par ces infections s'en trouve largement altérée.

5.3 Les possibles solutions de demain

Face aux différents obstacles que génère la réforme des armées, plusieurs solutions peuvent être proposées et certaines font actuellement l'objet des recommandations du service de santé des armées.

5.3.1 *Renforcer la lutte antivectorielle*

- de nouveaux outils de lutte antivectorielle sont actuellement envisagés, sur le modèle des populations nomades ou déplacées. Des bâches et rideaux préimprégnés d'insecticide à longue durée d'action sont disponibles sur le marché et leur utilisation dans les forces constituerait un

nouveau rempart contre les nuisants, les vecteurs de paludisme et d'arboviroses [25],

- l'utilisation de moustiquaires de lit « long lasting » [25] (imprégnation permanente en deltaméthrine), plus résistantes que les moustiquaires actuelles en fibres coton polyester résoudrait le problème de réimprégnation régulière et de traçabilité de cette réimprégnation, actuellement inexistante,

- adapter, à chaque fois que cela est possible, les activités du service en fonction du risque malarique [25]. A titre d'exemple, 20% des piqûres d'anophèle ont lieu entre 5 et 7 heures du matin. Le début des activités dans les unités outre-mer impose un lever des hommes en fin de nuit, pour consacrer les heures fraîches du début de journée à l'entraînement physique. Dans ce contexte, la tenue longue et couvrante n'est alors pas imposée et les militaires sont particulièrement exposés. Pour diminuer ce risque, il convient d'améliorer les mesures de lutte périodomiciliaires et/ou retarder le début des activités.

5.3.2 *Améliorer l'observance*

- En supervisant systématiquement la prise quotidienne rigoureuse de la chimioprophylaxie [25] pendant le séjour en zone d'endémie palustre. Au retour également, les oublis pourraient être prévenus par la délivrance quotidienne au repas de midi d'un message de rappel sur les téléphones portables ?
- En organisant systématiquement des séances d'éducation [25] pour la santé préalables aux départs certes, mais aussi juste avant le retour en métropole. Les messages délivrés doivent notamment insister sur la nécessité de consulter un médecin rapidement devant tout syndrome fébrile au retour, aussi atypique soit-il, tant sur le plan clinique que géographique.
- En généralisant l'emploi de la primaquine [5, 55, 73] :
 - Parce qu'elle est la seule molécule efficace sur les hypnozoïtes des paludismes à *P. vivax* et ovale, dont le développement croissant actuel menace chaque jour davantage nos armées ;
 - Parce que son association à la chloroquine permettrait de réduire les résistances de *P. falciparum* à l'égard de cette dernière et pourrait ainsi apporter un nouvel intérêt à l'emploi de la chloroquine qui, en terme de tolérance et d'économie, n'a jusqu'à présent jamais pu être égalée.

5.3.3 *Donner plus de place au médecin généraliste d'unité en tant que conseiller santé*

La tâche du médecin d'unité est particulièrement complexe. Il se doit d'être à la fois médecin généraliste, épidémiologiste, nutritionniste et hygiéniste de son unité. Ces multiples casquettes en font le conseiller privilégié du commandement, dont les décisions en terme de santé et de bien être de ses subordonnés reposent sur la vigilance et les connaissances du médecin.

A lui de savoir transmettre les messages d'éducation sanitaire les plus fondamentaux, de savoir exiger le temps et les moyens nécessaires à leur diffusion et leur application rigoureuse. A lui de savoir à la fois être proche des hommes pour les informer, les encadrer, les convaincre et les soigner au mieux, tout en conservant sa place au sein du commandement et ce statut primordial et si particulier de référent santé. D'où l'importance, dans ce rôle peu aisé, d'être efficacement soutenu et suppléé par ses personnels infirmiers et auxiliaires sanitaires, qu'il aura eu à cœur de former, encourager et responsabiliser.

VII. OUVERTURES

1. Place de la primaquine en prophylaxie

Si son emploi en France est toujours limité à des traitements curatifs exceptionnels car soumis à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), la primaquine à titre de prophylaxie causale palustre fait l'objet d'un nombre de plus en plus conséquent d'études, en particulier outre-atlantique. Son emploi prophylactique apparaît désormais dans différentes recommandations en pratique clinique, sous l'égide des Centers of Diseases Control (CDC) américains [6, 55].

Cette prophylaxie causale vise à protéger le patient de l'apparition du premier cycle érythrocytaire en détruisant les parasites à leur stade hépatique. En cela, elle semble être la chimioprophylaxie antipaludique la plus cohérente avec nos habitudes [5, 6].

Pour prévenir l'infection, il a été démontré que la primaquine doit être administrée dans les 48 à 72 heures après une piqûre infestante. Différents schémas posologiques ont été utilisés et il apparaît que la prise quotidienne de la primaquine est une nécessité, compte tenu de la brièveté de son délai d'action et de sa courte demi-vie. L'ensemble des études déjà réalisées s'accorde à dire qu'en terme de tolérance et d'efficacité, la posologie de 30mg par jour chez l'adulte doit être préconisée. Le traitement doit en outre être initié la veille du départ puis durant tout le séjour, jusqu'à sept jours au retour [65].

Il est important de rappeler également que la détection d'un éventuel déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) est un préalable indispensable pour chaque individu, quelque soit l'usage envisagé de la primaquine. Ce résultat restant valable pendant toute la vie dudit sujet, il n'est en revanche pas utile de répéter le test [55, 65, 68].

Plusieurs travaux ont montré le succès d'une utilisation prophylactique de la primaquine contre les infections plasmodiales à *P. vivax* et ovale. Les posologies efficaces recommandées sont par ailleurs sans conséquence en terme de toxicité et d'effet indésirable. Cette molécule, seule active sur les formes hypnozoïtes du parasite palustre, permet dans son emploi préventif de supprimer les chimiothérapies post-exposition visant à lutter contre les reviviscences cliniques et améliore ainsi la compliance et l'observance des patients [65].

Dans les armées en particulier, où les séjours en zone impaludée se succèdent et où la principale difficulté de la lutte anti-malarique réside dans les défauts d'observance des militaires, l'intérêt prophylactique de la primaquine prend toute sa mesure [73].

D'autres études semblent donc plus que nécessaires à l'avenir pour reconsidérer les avantages et les conditions d'utilisation de la primaquine en prévention antipaludique.

2. Émergence de *Staphylococcus aureus* résistant à la doxycycline (doxyR-SA)

La toxine leucocidine de Panton-Valentine (PVL) a été découverte en 1894 par van de Velde qui avait isolé une souche virulente de *Staphylococcus aureus*. Son association à des abcès sévères a été mise en évidence par Panton et Valentine en 1932. Depuis, l'on sait que les staphylocoques dorés produisant la PVL sont responsables d'infections communautaires acquises, à l'origine d'atteintes cutanées sévères et parfois de pneumopathies nécrosantes chez l'enfant et l'adulte jeune [34].

On distingue, parmi ces staphylocoques PVL+, les souches résistantes à la méthicilline (SARM), les souches sensibles à la méthicilline (SASM) et, récemment, des clones émergents et particulièrement virulents, résistant à la doxycycline (doxyR-SA) [37].

Le portage de cette nouvelle souche bactérienne a notamment été constaté chez les militaires français, bénéficiant d'une chimioprophylaxie antipaludique prolongée par doxycycline. On rapporte d'ailleurs le cas de deux soldats ayant présenté, pendant et au retour d'un séjour en République de Côte d'Ivoire, une sévère infection cutanée avec abcédation, pour laquelle doxyR-SA avait été mise en évidence [37].

Ce nouveau germe incriminé est à l'origine de lésions furonculeuses, siégeant préférentiellement au niveau nasal et périanal (sites agissant comme des réservoirs cutanés naturels) mais peut également atteindre les tissus mous ou exceptionnellement être responsable d'ostéomyélites.

L'émergence de ces staphylocoques dorés doxy-résistants, résultant d'une sélection naturelle des bactéries, s'étend déjà sur différents continents et le Centre National de Référence des Staphylocoques continue de rapporter des cas similaires d'infection communautaire.

Les militaires français sont donc particulièrement exposés : l'utilisation prolongée de la doxycycline en prophylaxie du paludisme risque de modifier l'écologie bactérienne locale et l'on est en droit de s'interroger sur la virulence de la toxine PVL dans un avenir proche [73].

Il semble donc que l'emploi en prophylaxie d'un traitement, tout aussi efficace que la doxycycline sur les paludismes de zone 3, mais sans retentissement sur la flore bactérienne s'impose. La primaquine apparaît, là encore, comme une thérapeutique à envisager en traitement préventif...

3. Risque malarique en Europe et en France métropolitaine

Plusieurs cas de paludisme contractés en Europe et particulièrement en France ont été constatés ces dernières années. L'observation de ces cas autochtones à *P. vivax* et ovale est un phénomène nouveau de réémergence palustre qu'il convient de prendre en considération avec la plus grande vigilance [62].

En 1975, l'Organisation Mondiale de la Santé déclarait que le paludisme avait été éliminé du continent européen. Pourtant, au problème des paludismes d'importation et des aéroports, s'ajoute désormais celui du paludisme autochtone. Maladie à déclaration obligatoire en France, ce nouveau risque malarique apparaît encore comme une exception mais n'en reste pas moins une menace à ne pas négliger [59].

On définit le paludisme autochtone comme l'ensemble des cas contractés sur des territoires non endémiques (tels que les pays européens) par des sujets n'ayant jamais voyagé en zone impaludée ni transité dans un aéroport [39].

Il y a encore quelques années, l'Europe constituait une zone de transmission consécutive du paludisme à *P. vivax* et ovale. En France, les Landes, les Dombes, la Bretagne, l'Alsace, la Camargue, le Roussillon et la Corse étaient des régions endémiques connues où le risque malarique s'est maintenu jusqu'au vingtième siècle, le dernier cas de transmission signalé en Corse remontant à 1972. L'île de Beauté est d'ailleurs toujours restée une importante zone d'anophélisme malgré la disparition de l'infection palustre : *Anopheles labranchiae* et *Anopheles saccharovi* y vivent toujours et continuent de conserver tout leur potentiel vectoriel pour l'espèce plasmodiale *vivax* [2, 59, 62].

Au cours de la dernière décennie, la résurgence du paludisme a été observée dans plusieurs pays européens : l'Italie avec un cas de *P. vivax* déclaré en 1997 ; l'Espagne avec un cas de *P. ovale* en 2002 ; l'Allemagne en 1997 et en 2001 ; la Grèce en 2003 et la fédération de Russie où la région de Moscou a récemment connu une véritable recrudescence du nombre de cas déclarés à *P. vivax*, passés de 8 à 121 entre 2000 et 2002. En Corse particulièrement, les mesures de lutte anti-vectorielle qui continuent d'être appliquées depuis plus de 35 ans n'ont pas permis d'enrayer complètement le risque malarique : paludisme d'importation, paludisme des aéroports et, depuis peu, la réapparition d'un paludisme autochtone restent d'actualité [2, 39, 59].

Dans chacun des cas décrits, français et européens, les investigations entomologiques réalisées ont abouti aux mêmes conclusions. Chaque paludisme autochtone déclaré était précédé, des semaines ou des mois plus tôt, d'un cas de paludisme importé, suggérant la transmission de l'infection d'un sujet à l'autre par l'intermédiaire des moustiques locaux [2, 39].

Un premier sujet infecté en zone d'endémie palustre peut devenir le porteur asymptomatique des gamétocytes de *P. vivax* ou ovale lors de son

retour sur le continent européen. Les moustiques locaux (qui ont conservé tout leur potentiel vectoriel à l'égard de ces espèces plasmodiales malgré l'éradication de la maladie) peuvent alors s'infester au cours d'un repas sanguin sur le sujet humain porteur des gamétocytes. Le cycle anophélien est ainsi assuré et les sporozoïtes, présents dans les glandes salivaires de l'insecte vecteur, peuvent à nouveau être transmis à un deuxième hôte humain [59, 62].

Une question intéressante est alors de savoir si cette résurgence du fléau palustre en Europe, et notamment en France, est à mettre sur le compte des changements climatiques et des migrations de populations du vingt-et-unième siècle [57].

L'augmentation de la température favorise et optimise :

- le développement larvaire aquatique des anophèles
- l'activité trophique des parasites adultes
- la réalisation complète du cycle sporogonique des plasmodies chez l'anophèle femelle
- la transmission du plasmodium

Le développement palustre étant étroitement lié à la température et à l'humidité ambiante, le réchauffement de la planète ne peut que contribuer à l'extension du paludisme dans le monde.

Par ailleurs, les flux migratoires vers l'Europe des populations des pays du sud s'intensifient d'année en année, fuyant la pauvreté et l'insécurité. Ce phénomène génère une augmentation constante du nombre de porteurs de gamétocytes en Europe, susceptibles d'être piqués par les anophèles locaux et d'en faire de nouveaux vecteurs palustres.

La conjonction et l'aggravation de ces deux situations dans un avenir proche font courir un risque réel de réapparition de petits foyers de transmission malarique à *P. vivax* et ovale dans certaines régions de France et d'Europe.

Un nombre croissant de pays européens documente désormais cette menace contemporaine. Devant ce risque avéré, la vigilance face aux nouveaux visages du paludisme est plus que jamais à l'ordre du jour.

- les mesures de lutte anti-vectorielle doivent être maintenues et renforcées, particulièrement pendant les vagues de chaleur saisonnières ;
- les messages d'éducation sanitaire face au risque malarique et notamment face au paludisme d'importation doivent être améliorés et répétés auprès des voyageurs en pays d'endémie, afin d'éviter la création d'un réservoir humain de plasmodies susceptibles d'infecter les moustiques locaux et d'en faire des anophèles vecteurs ;
- ces nouveaux cas de paludisme autochtone, fruits d'une contamination secondaire, soulignent également la nécessité de traiter efficacement et radicalement les infections à *P. vivax* et ovale pour éviter la multiplication des porteurs de gamétocytes. Une fois encore, les recommandations d'utilisation des différentes molécules antipaludiques, et particulièrement de la primaquine, ne doivent-elles pas être reconsidérées ?

VIII. CONCLUSION

Ces quatre cas de paludisme découverts au Kosovo au mois de février 2008 ont permis de mettre en lumière l'actuelle émergence des espèces plasmodiales non falciparum et les difficultés diagnostique et thérapeutique qu'elles engendrent, particulièrement gênantes dans les armées françaises.

Si *P. falciparum* conserve le quasi monopole de la mortalité palustre, il est peu à peu supplanté par *P. vivax* et ovale en terme de morbidité. Chez les militaires français, *P. vivax* est même devenu depuis deux ans l'espèce majoritairement mise en cause, responsable de 53,6% des accès pour seulement 33,3% à *P. falciparum* [58].

Ces formes malariques contemporaines viennent bouleverser les notions jusque là établies et multiplient les obstacles diagnostiques.

L'atypie clinique des accès, avec souvent l'absence de primo-invasion, le biparasitisme lors des piqûres infectantes et les rechutes cliniques tardives ou reviviscences palustres sont autant de pièges pour le médecin généraliste et le médecin d'unité. Chez chacun de nos quatre patients, les plasmodies *vivax* et ovale responsables ont toutes été méconnues initialement, aboutissant à un réveil tardif des hypnozoïtes, dans des régions classiquement vierges de tout paludisme [43].

Si, à ce jour, aucun élément ne permet de déterminer avec certitude la durée de quiescence des formes hépatiques en sommeil, ce phénomène prend une ampleur toute particulière au sein des forces françaises dont les modalités opérationnelles sont, depuis ces dernières années, en pleine restructuration. Les séjours de moins de trois mois sont passés de 37 à 78% en cinq ans [73] : la projection territoriale des soldats s'étend, les opérations extérieures se multiplient et les départs se font de plus en plus rapprochés. Le réveil imprévisible des hypnozoïtes dans les infections à *P. vivax* et ovale ne se fait plus tant au retour en métropole, mais davantage lors des missions ultérieures.

Désormais, le risque paludique, maladie infectieuse la plus répandue dans les armées, doit être évoqué devant tout épisode fébrile du soldat ayant déjà séjourné en zone endémique, quand bien même cette fièvre surviendrait en dehors des territoires classiquement impaludés. Ce nouvel adage doit appeler le médecin militaire à plus de vigilance.

Conséquence logique de l'errance diagnostique, nos soldats ont également pâti d'une erreur de traitement. L'ensemble des molécules antipalustres classiques sont non hypnozoïtiques et seule la primaquine permet l'éradication des formes dormantes du parasite [55]. Les voyageurs au retour des zones endémiques ne peuvent plus être épargnés du diagnostic de paludisme à *P. vivax*, *P. ovale* ou biparasitaire, à la seule condition qu'ils ont bénéficié d'une chimioprophylaxie standard avec une observance correcte.

Dans ce contexte infectieux où les plasmodies non falciparum prennent une place prépondérante, le recours à la primaquine doit plus que jamais

faire l'objet de nouvelles recommandations. La reprise tardive du cycle parasitaire par les hypnozoïtes, au-delà des conséquences individuelles sur la santé (avec notamment le développement de formes cliniques graves et potentiellement mortelles à *P. vivax* et ovale), s'accompagne au sein des armées de difficultés majeures en terme de rapatriement sanitaire, pharmacopée et indisponibilité opérationnelle [45]. L'utilisation de la primaquine chez le militaire doit être davantage systématisée au retour des missions. Négliger son emploi par la seule crainte d'une éventuelle hémolyse (par déficit enzymatique) apparaît comme une erreur dans la mesure où des tests de dépistage sont de plus en plus disponibles et réalisables. Sa place dans la prophylaxie causale mérite également d'être sérieusement considérée et cet emploi, qui apparaît déjà dans les recommandations américaines (CDC), doit faire l'objet en France de nouvelles études et concertations d'experts [60].

Face à ces nouveaux visages palustres à *P. vivax* et ovale, mêlant échec prophylactique, biparasitisme, reviviscences imprévisibles et atypie clinique, la prévention du paludisme doit de plus s'appuyer, en complément des molécules antimalariques, sur le développement des informations sanitaires et de la lutte anti-vectorielle, et renforcer le rôle du médecin généraliste. Le médecin militaire en particulier doit accroître sa vigilance et asseoir son autorité de conseiller santé [25].

Le paludisme reste la maladie infectieuse la plus répandue chez les soldats français et continue d'être une menace sanitaire à l'échelle mondiale. Son évolution sur les plans épidémiologique, géographique, clinique ou thérapeutique est constante ; dans un contexte géopolitique où changements climatiques et migration des populations sont importants et incertains, le risque malarique des espèces non *falciparum* se fait grandissant.

IX. BIBLIOGRAPHIE

1. Anstey NM, Russell B, Yeo TW, Price RN – The pathophysiology of vivax malaria – *Trends in Parasitology*, 2009, vol. 25, n°5, pp 220-227.
2. Armengaud A, Legros F, D’Ortenzio E, Quatresous I, Barre H, Houze S, Valayer P, Fanton Y, Schaffner F – A case of autochthonous Plasmodium vivax malaria, Corsica, August 2006 – *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2008, n°6, pp 36-40.
3. Baird JK – Neglect of Plasmodium vivax malaria – *Trends in Parasitology*, 2007, vol. 23, n°11, pp 533-539.
4. Baird JK, Fryauff D, Hoffman SL – Primaquine for prevention of malaria in travelers – *Clinical Infectious Diseases*, 2003, vol. 37, n°12, pp 1659-1667.
5. Baird JK, Hoffman SL – Primaquine therapy for malaria – *Clinical Infectious Diseases*, 2004, vol. 39, n°9, pp 1336-1345.
6. Baird JK, Rieckmann KH – Can primaquine therapy for vivax malaria be improved ? – *Trends in Parasitology*, 2003, vol. 19, n°3, pp 115-120.
7. Barnadas C – Épidémiologie moléculaire et résistance de Plasmodium vivax aux antipaludiques à Madagascar – 176 p – *Th : Méd. : Lyon 1 : 2008, n°108*.
8. Bottieau E, Clerinx J, Van Den Enden E, Van Esbroeck M, Colebunders R, Van Gompel A, Van Den Ende J – Imported non-Plasmodium falciparum malaria : a five-year prospective study in a european referral center – *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006, vol. 75, n°1, pp 133-138.
9. Bourée P – Aspects actuels du paludisme – *Revue Francophone des Laboratoires*, 2006, vol. 36, n° 385, pp 25-38.
10. Bray P, Deed S, Fox E, Kalkanidis M, Mungthin M, Deady L, Tilley L – Primaquine synergises the activity of chloroquine against chloroquine-resistant P. falciparum – *Biochemical Pharmacology*, 2005, vol. 70, n°8, pp 1158-1166.
11. Bronner U, Divis PC, Farnet A, Singh B – Swedish traveller with Plasmodium knowlesi malaria after visiting Malaysian Borneo – *Malaria Journal*, 2009, vol. 8, p 15.
12. Camus D, Slomianny C, Savel J – Biologie de Plasmodium – *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Maladies Infectieuses, 8-507-A-10, 1997, 7 p.*

13. Centenaire de l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, 11 au 15 septembre 2005, Marseille – *Medicine and Health in the Tropics – IMTSSA, Pharo* ; 2005.
14. Chagnon A, Carli Ph – Diagnostic d'un état fébrile chez un malade provenant de zone tropicale – *Diagnostics difficiles en médecine interne, Maloine Ed., vol. 5* ; 1996 : pp 77-83.
15. Choi HJ, Lee SY, Yang H, Bang JK – Retinal haemorrhage in vivax malaria – *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2004, vol. 98, n°6*, pp 387-389.
16. Cinquetti G, Delaunay C, De Saint Roman C, Mohamed S, Banal F, Damiano D, Graffin B – Infarctus splénique au cours d'un accès palustre à Plasmodium ovale – *Médecine et Maladies Infectieuses, 2009, vol. 39, n°1*, pp 65-66.
17. Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales – *Paludisme In E. Pilly, 20ème édition : Paris ; Vivactis Plus Ed* ; 2006 : pp 534-541.
18. Cox FEG – History of Human Parasitology – *Clinical Microbiology Reviews, 2003, vol. 16, n°1*, p 74.
19. Cox-Singh J, Davis TM, Lee KS, Shamsul SS, Matusop A, Ratnam S, Rahman HA, Conway DJ, Singh B – Plasmodium knowlesi malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening – *Clinical Infectious Diseases, 2008, vol. 46, n°2*, pp 165-171.
20. Cox-Singh J, Singh B – Knowlesi malaria : newly emergent and of public health importance ? – *Trends in Parasitology, 2008, vol. 24, n°9*, 406-410.
21. Danis M, Legros F, Gay F, Brousse G, Bricaire F, Gentilini M – Paludisme d'importation en France – *Médecine et Maladies Infectieuses, 1999, vol. 29, n°3*, pp 257-273.
22. Delaunay P, Estrau-Pomares C, Marty P – Diagnostic du paludisme : frottis sanguin, goutte épaisse et tests antigéniques – *Médecine et Maladies Infectieuses, 2008, vol. 38, n°S2*, pp 121-123.
23. Département d'épidémiologie et de santé publique – Chimio prophylaxie antipaludique de première intention en 2009 – *École du Val de Grâce ; mars 2009*.
24. Desowitz RS – The Malaria Capers, tales of parasites and people – *W.W. Norton and Compagny Ed., 1993, 288 p.*

25. Direction Centrale du Service de Santé des Armées - Circulaire ministérielle relative à la lutte contre le paludisme dans les armées - *Ministère de la Défense*, n°680 ; Paris, le 3 avril 2009 : 38 p.
26. Galinski MR, Barnwell JW - Monkey malaria kills four humans - *Trends of Parasitology*, 2009, vol. 25, n°5, pp 200-204.
27. Gallien S, Taieb F, Schlemmer F, Lagrange-Xelot M, Atlan A, Sarfati C, Molina J - Failure of atovaquone/proguanil to prevent Plasmodium ovale malaria in traveler returning from Cameroon - *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2008, vol. 6, n°3, pp 128-129.
28. Guerra A, Snow RW, Hay SI - Mapping the global extent of malaria in 2005 - *Trends in Parasitology*, 2006, vol. 22, n°8, pp 353-358.
29. Guthmann JP, Pittet A, Lesage A, Imwong M, Lindegargh N, Myo Min L, Zaw T, Annerberg A, De Radigues X, Nosten F - Plasmodium vivax resistance to chloroquine in Dawel, southern Myanmar - *Tropical Medicine and International Health*, 2008, vol. 13, n°1, pp 91-98.
30. Imwong M, Snounou G, Pukrittayakamee et al. - Relapses of Plasmodium vivax infection usually result from activation of heterologous hypnozoites - *The Journal of Infectious Diseases*, 2007, vol. 195, n°7, pp 919-933.
31. Jimenez BC, Navarro M, Huerga H, Lopez-Roman E, Mendoza A, Lopez-Velez R - Tertian malaria (Plasmodium vivax and Plasmodium ovale) in two travelers despite Atovaquone-Proguanil prophylaxis - *Journal of Travel Medicine*, 2006, vol. 13, n°6, pp 373-375.
32. Kantele A, Marti H, Felger I, Müller D, Jokiranta TS - Monkey malaria in a European traveler returning from Malaysia - *Emerging Infectious Diseases*, 2008, vol. 14, n°9, pp 1434-1436.
33. Kochar DK, Sanexa V, Singh N, Kochar SK, Kumar SV, Das A - Plasmodium vivax malaria - *Emerging Infectious Diseases*, 2005, vol. 11, n°1, pp 132-134.
34. Lanternier F - Leucocidine de Panton-Valentine et infections pulmonaires à Staphylococcus aureus - *Clinical Infectious Diseases*, 2005, vol. 41, pp 583-590.
35. Lawn SD, Krishna S, Jarvis JN, Joet T, Macallan DC - Case reports : pernicious complications of benign tertian malaria - *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2003, vol. 97, n°5, pp 551-553.

36. Léger C – Le patient fébrile au retour de voyage – *Le Médecin du Québec*, 2008, vol. 43, n°2, pp 71-77.
37. Lesens O, Haus-Cheymol R, Dubrous Ph, Verret C, Spiegel A et al. – Methicillin-susceptible, Doxycycline-resistant Staphylococcus aureus, Côte d'Ivoire – *Emerging Infectious Diseases*, 2007, vol. 13, n°3, pp 488-490.
38. Lim CS, Tazi L, Ayala FJ – Plasmodium vivax : Recent world expansion and genetic identity to Plasmodium simium – *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, vol. 102, n°43, pp 15523-15528.
39. M JM – Un paludisme autochtone à P. vivax en Corse – *Révue Francophone des Laboratoires*, 2007, n°388, p 16.
40. Mac Cutchan TF, Piper RC, Makler MT – Use of malaria rapid diagnostic test to identify Plasmodium knowlesi infection – *Emerging Infectious Diseases*, 2008, vol. 14, n°11, pp 1750-1752.
41. Malvy D, Djossou F, Receveur MC, Le Bras M – Plasmodies : traitement, prévention. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Maladies Infectieuses, 8-507-A-25*, 2000, 17 p.
42. Malvy D, Djossou F, Receveur MC, Le Bras M – Plasmodies – Malaria : formes cliniques, diagnostic. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Maladies Infectieuses, 8-507-A-20*, 2000, 16 p.
43. Mayxay M, Pukrittayakamee S, Newton PN, White NJ – Mixed-species malaria infections in humans – *Trends in Parasitology*, 2004, vol. 20, n°5, pp 233-240.
44. Mendis K, Sina BJ, Marchesini P, Carter R – The neglected burden of Plasmodium vivax malaria – *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2001, vol. 64, n°1-2, pp 97-106.
45. Migliani R, Ollivier L, Romand O, Pommier de Santi V, Haus-Cheymol R, Verret C, Pradines B, Deparis X – Le paludisme dans les armées lié à un séjour en Côte d'Ivoire de 1998 à 2007 – *École du Val de Grâce, n°114 ; Département d'Épidémiologie et de Santé Publique ; mars 2009* : 36 p.
46. Miller LH, Mason SJ, Dvorak JA, Mac Ginniss MH, Rothman IK – Erythrocyte receptors for (Plasmodium knowlesi) malaria : Duffy blood group déterminants – *Science*, 1995, vol. 189, n°4202, pp 561-563.

47. Mouchet J, Carnevale P, Coosemans M, Julvez J – Biodiversité du paludisme dans le monde – *John Libbey Eurotext Ed* ; 2006 : 428 p.
48. Murphy GS, Basri H, Purnomo, Andersen EM, Bangs MJ, Gorden J, Sorensen K, Mount DL, Lal AA, Purwokusumo AR, Harjosuwarno S, Hoffman S-L – Vivax malaria resistant to treatment and prophylaxis with chloroquine – *The Lancet*, 1993, vol. 341, n°8837, pp 96-100.
49. Ng OT, Ooi EE, Lee CC, Lee PJ, Ng LC, Pei SW, Tu TM, Loh JP, Leo YS – Naturally acquired human Plasmodium knowlesi infection, Singapore – *Emerging Infectious Diseases*, 2008, vol. 14, n°5, pp 814-816.
50. Nicolas X, Granier H, Martin J, Klotz F – Aspects épidémiologiques et thérapeutiques de l'infection plasmodiale à Plasmodium vivax – *Médecine Tropicale*, 2000, vol. 60, n°4, pp 403-407.
51. Nicolas X, Granier H, Laborde J-P, Talarmin F, Klotz F – Plasmodium vivax : actualités thérapeutiques – *La Presse Médicale*, 2001, vol. 30, n°15, pp 767-771.
52. *Nobel lectures, Physiology or Medicine 1901-1921* – Biography of Alphonse Laveran – *Elsevier Publishing Compagny Ed.*, 1967.
53. *Nobel lectures, Physiology or Medicine 1901-1921* – Biography of Ronald Ross – *Elsevier Publishing Compagny Ed.*, 1967.
54. O'Brien D, Tobin S, Brown GV, Torresi J – Fever in returned travelers : Review of hospital admissions for a 3-year period – *Clinical Infectious Diseases*, 2001, vol. 33, n°5, pp 603-609.
55. Oliver M, Simon F, De Monbrison F, Beavogui A-H, Pradines B, Ragot C, Moalic J-L, Rapp C, Picot S – Le nouvel âge de la primaquine contre le paludisme – *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2008, vol. 38, n°4, pp 169-179.
56. Pain A, Böhme U, Berry AE et al. – The genome of the simian and human malaria parasite Plasmodium knowlesi – *Nature*, 2008, vol. 455, n°7214, pp 799-803.
57. Picot S – Plasmodium vivax est-il encore le paradigme d'un paludisme simple ? – *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2006, vol. 36, n°8, 406-413.
58. Queyriaux B, Parzy, Rogier – Le paludisme dans les armées, Année 2008 – *Institut de Médecine tropicale du Service de Santé des Armées*, n°72 ; *Département d'Épidémiologie et de Santé Publique* ; 2009.
59. Raccurt C – Le point sur la résurgence en Europe du paludisme autochtone dû à Plasmodium vivax – *Revue Francophone des Laboratoires*, 2007, n°396, pp 49-50.

60. Rapp C, Chauvin V, Oliver M, Savini H, Ficko C, Simon F, Debord T – Efficacité et tolérance de la cure radicale de la primaquine dans les accès de reviviscence à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* de l'adulte voyageur – *La Revue de Médecine Interne*, 2008, vol. 29, n°S3, p 310.
61. Retbi J-M – Paludisme importé : état des lieux – *Option Bio*, 2009, vol. 20, n°414, p 5.
62. Rhodain F, Charmot G – Évaluation des risques de reprise de transmission du paludisme en France – *Médecine et Maladies Infectieuses*, 1982, vol. 12, pp 231-236.
63. Rogier C, Henry MC, Spiegel A – Diagnostic des accès palustres en zone d'endémie : Bases théoriques et implications pratiques – *Médecine Tropicale*, 2001, vol. 61, n°1, pp 27-46, pp 47-103.
64. Same Ekobo A, Njikam LK, Solle J, Gnassounou J-P – Etude comparative des traitements en première intention de l'accès palustre – *Médecine d'Afrique Noire*, 1990, vol. 37, n°9, 7 p.
65. Schwartz E, Regev-Yochay G – Primaquine as Prophylaxis for Malaria for Nonimmune Travelers : a comparison with Mefloquine and Doxycycline – *Clinical Infectious Diseases*, 1999, vol. 29, pp 1502-1506.
66. Singh B, Kim Sung L, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul SS, Cox-Singh J, Thomas A, Conway DJ – A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings – *The Lancet*, 2004, vol. 363, n°9414, pp 1017-1024.
67. Singh RK – Emergence of chloroquine-resistant *vivax* malaria in south Bihar (India) – *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2000, vol. 94, n°3, p 327.
68. Smoak BL, Defraites RE, Magill AJ, Kain KC, Wellde BT – *Plasmodium vivax* infections in U.S. army troops : Failure of primaquine to prevent relapse in studies from Somalia – *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1997, vol. 56, n°2, pp 231-234.
69. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française ; *Recommandations pour la pratique clinique ; Révision 2007 de la Conférence de Consensus 1999 – Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à Plasmodium falciparum – 19 octobre 2007 : 23 p.*

70. Solomon AW, Nayagam S, Pasvol G – Recent advances in tropical medicine – *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2009, vol. 103, n°7, pp 647-652.
71. Tan CH, Vythilingam I, Matusop A, Chan ST, Singh B – Bionomics of *Anopheles latens* in Kapit, Sarawak, Malaysian Borneo in relation to the transmission of zoonotic simian malaria parasite *Plasmodium knowlesi* – *Malaria Journal*, 2008, vol. 7, p 52.
72. Tanios MA, Kogelman L, Mac Govern B, Hassoun PM – Acute respiratory distress syndrom complicating *Plasmodium vivax* malaria – *Critical Care Medicine*, 2001, vol. 29, n°3, pp 665-667.
73. Touze JE, Debonne JM, Boutin JP – Situation actuelle et perspectives de la prophylaxie du paludisme chez le voyageur et dans les forces armées – *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 2007, vol. 191, n°7, pp 1293-1303.
74. Touze JE, Heno P, Fourcade L, N'Guyen H – Accès palustre simple : Paludisme – *La Revue du praticien*, 1998, vol. 48, n°3, pp 268-272.
75. Vythilingam I, Noorazian YM, Huat TC, Jiram AI, Yusri YM, Azahari AH, Norparina I, Noorrain A, Lokmanhakim S – *Plasmodium knowlesi* in humans, macaques and mosquitoes in peninsular Malaysia – *Parasites and Vectors*, 2008, vol. 19, n°1, p 26.
76. Vythilingam I, Tan CH, Asmad M, Chan ST, Lee KS, Singh B – Natural transmission of *Plasmodium knowlesi* to humans by *Anopheles latens* in Sarawak, Malaysia – *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006, vol. 100, n°11, pp 1087-1088.
77. White NJ – *Plasmodium knowlesi*: the fifth human malaria parasite – *Clinical Infectious Diseases*, 2008, vol. 46, n°2, pp 172-173.
78. Zhu HM, Li J, Zheng H – Human natural infection of *Plasmodium knowlesi* – *Chinese Journal of Parasitology and Parasitic Diseases*, 2006, vol. 24, n°1, pp 70-71.

X. ANNEXES : LES OPERATIONS EXTERIEURES (OPEX) DE L'ARMEE FRANÇAISE EN 2009

AFRIQUE

Côte d'Ivoire. Opération « Licorne », 1 800 hommes ; Opération des Nations unies en Côte d'Ivoire (Onuci), 200 hommes.

Golfe de Guinée. Opération « Corymbe », 270 hommes.

République centrafricaine. Opération « Boali », 200 hommes.

République démocratique du Congo. Mission des Nations unies en République démocratique du Congo (Monuc-UE-Eusec-Eupol), 30 hommes.

Soudan. Mission des Nations unies en République centrafricaine (Minurcat) (1) ; Mission des Nations unies et de l'Union africaine au Darfour (Minuad), 25 hommes.

Tchad. Opération « Epervier », 1 150 hommes ; Force de l'Union européenne Tchad - République centrafricaine (Eufor Tchad - RCA), 1 850 hommes.

ASIE CENTRALE

Afghanistan. Force internationale d'assistance à la sécurité (FIAS) et opération de l'OTAN « Liberté immuable », 2 800 hommes.

BALKANS

Kosovo. Forces de maintien de la paix au Kosovo (KFOR), 1 800 hommes ; Mission européenne de police et de justice au Kosovo (Eulex), 145 hommes.

Bosnie. Force de l'Union européenne (Eufor), 90 hommes.

PROCHE-ORIENT

Golfe d'Aden. Opération « Atalante » et Force maritime européenne (EuNavFor), 100 hommes.

Liban. Force intérimaire des Nations unies au Liban (Finul), 1 900 hommes.

Mer Rouge, mer d'Oman, mer d'Arabie, golfe Arabo-Persique. Task Force 150, 600 hommes.

Palestine-Sinaï. Rafah-UE-FMO, 20 hommes.

AUTRES

Haïti. Mission des Nations unies pour la stabilisation en Haïti (Minustah), 25 hommes.

Source: Ministère de la Défense Nationale, Paris, janvier 2009.

VU

NANCY, le 1 octobre 2009
Le Président de Thèse

NANCY, le 1 octobre 2009
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Th. MAY

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 6 octobre 2009

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

INTRODUCTION : Caractérisé par une augmentation du nombre de cas déclarés au retour des missions, le paludisme dans les armées françaises a un nouveau profil. Deux phénomènes semblent responsables : les nouvelles modalités opérationnelles et l'émergence des espèces plasmodiales non falciparum, sources d'atypies et de rechutes cliniques, et d'échecs thérapeutiques.

CAS CLINIQUES : Nous rapportons quatre cas de paludisme à Plasmodium vivax et ovale, observés au Kosovo, en février 2008, chez des militaires ayant séjourné auparavant en zone impaludée. Les premier et quatrième cas résultent d'un biparasitisme (P.vivax et falciparum) méconnu initialement, traité par atovaquone-proguanil et source de reviviscence. Le deuxième cas à P. ovale illustre l'échec des chimioprophylaxies classiques et les difficultés diagnostiques en l'absence de primo-invasion. Dans le troisième cas, on retient l'atypie clinique de l'accès à P. ovale et la quiescence longue des hypnozoïtes.

DISCUSSION : Ces observations mettent en lumière les nouveaux visages du paludisme dans les armées :

- géographique et épidémiologique avec le développement des espèces vivax et ovale et du biparasitisme,
- clinique avec un paludisme atypique, une multiplication des reviviscences hypnozoïtes tardives et certaines formes palustres graves à P. vivax et ovale,
- thérapeutique avec l'échec des molécules classiques et la place prépondérante de la primaquine dans la nouvelle stratégie antimalarique,
- martial avec la multiplication des séjours courts et des départs rapprochés.

CONCLUSION : Dans les armées, les paludismes à P. vivax et ovale contractés en zone endémique peuvent désormais se traduire lors de missions ultérieures, dans des régions où le parasite est classiquement absent. L'enjeu thérapeutique actuel des armées françaises devient donc un paludisme « d'exportation » et appelle le médecin militaire à plus de vigilance.

TITRE DE LA THÈSE :

Les nouveaux visages du paludisme dans les armées françaises. A partir de quatre cas diagnostiqués au Kosovo en février 2008.

The new faces of malaria in the French army. About four cases diagnosed in Kosovo in February, 2008.

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE

ANNÉE : 2009

NOM ET PRÉNOM DE L'AUTEUR : RONDEL Candyce

DIRECTEUR DE THÈSE : Pr Bruno GRAFFIN

MOTS CLÉS : paludisme (*malaria*), armée française (*French army*), hypnozoïte (*hypnozoïte*), Plasmodium vivax (*P. vivax*), Plasmodium ovale (*P. ovale*), Plasmodium knowlesi (*P. knowlesi*), Primaquine (*Primaquine*).

ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex