

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Année 2019

N°168

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'État de Médecine Générale

Par

DINDOYAL Anne, Claire, Pierrette

Née le 30 Décembre 1989 à Libourne

ÉTUDE DU PROFIL CLINICO-ANAMNÉSTIQUE DU PALUDISME D'IMPORTATION  
AU CHU DE STRASBOURG AU COURS DE L'ANNÉE 2017

ÉTUDE RÉTROSPECTIVE

Président du Jury : Professeur Yves Hansmann

Directeur de Thèse : Docteur Xavier Argemi

Membre du Jury : Docteur Ahmed Abou-Bacar

Membre du Jury : Professeur Vincent Castelain

Membre du Jury : Docteur Béatrice Uring-Lambert

Membre du Jury : Docteur Alexander Pfaff

1  
**FACULTÉ DE MÉDECINE**  
(U.F.R. des Sciences Médicales)

Edition MAI 2019  
Année universitaire 2018-2019



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)**  
**Directeur général :**  
M. GAUTIER Christophe



**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis      Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Séiamak      Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)  
DOLLFUS Héléne      Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel P0002	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CU	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Rémy P0008	NRP6 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles P0013	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique

NHC = Nouvel Hôpital Civil    HC = Hôpital Civil    HP = Hôpital de Hautepierre    PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Ilkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier PO193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> : Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DERUELLE Philippe		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Héléne P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Mathieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Ilkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 <b>Anatomie</b>
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF GABRIEL		• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie: transfusion
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
MARK Manuel P0098	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
MASSARD Gilbert P0100	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	<b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme OLLAND Anne		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
PELACCIA Thierry		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02	Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	<b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier		• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	<b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01	<b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02	Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
ROUL Gérard P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	<b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS  CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

(1) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

Dir : Directeur

(3)

(5) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(6) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

#### A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01	Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRPô CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02	Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur		

<b>MO112</b>	<b>B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)</b>		
--------------	---	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : <b>Maladies infectieuses</b>
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / NHC	48.03 Option: pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 <b>Physiologie</b>
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie MC008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAIS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	<b>Bactériologie-virologie</b> Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : <b>Réanimation</b>
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUZ Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

### B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

### B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

### B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**  
**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**  
**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

**E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES**

Dr ASTRUC Dominique	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRPô Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPô CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

---

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (*membre de l'Institut*)  
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*  
BOUSQUET Pascal  
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*  
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)  
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)  
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*  
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*  
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)

---

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc                      CNU-31                      IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

---

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(\* 4 années au maximum)

---

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KIRN André (Virologie) / 01.09.99	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

### Légende des adresses :

**FAC** : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

### HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**CMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss"** - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

**IURC** - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

## RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

## ***SERMENT D'HIPPOCRATE***

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

## Remerciements.

*« La vie est courte, l'art est long, l'occasion fugitive, l'expérience incertaine, le jugement difficile » Hippocrate.*

Aux médecins qui ont marqué mon parcours par leurs connaissances et leur humanité, vous avez fait de ces années universitaires passionnantes un formidable compagnonnage.

À Monsieur le Professeur Yves Hansmann,  
Pour l'honneur que vous me faites en ayant accepté d'être le président du jury de cette thèse, et de juger mon travail.

À Monsieur le Docteur Xavier Argemi,  
Pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse sans hésitation, tu m'as fait confiance, merci pour ta patience, ta pédagogie, ta disponibilité, tes idées inspirantes dans ce labyrinthe parfois sombre, je te souhaite le meilleur pour la suite.

À Monsieur le Docteur Ahmed Abou-Bacar,  
Pour l'honneur que vous me faites en ayant accepté de faire partie du jury de cette thèse, et avoir fourni les données essentielles à ce travail.

À Monsieur le Professeur Vincent Castelain,  
Pour l'honneur que vous me faites en ayant accepté si promptement et avec enthousiasme de juger mon travail.

À Madame le Docteur Béatrice Uring-Lambert,  
Pour l'honneur que vous me faites en ayant accepté de faire partie de ce jury et de juger mon travail.

À Monsieur le Docteur Alexander Pfaff,  
Pour l'honneur que vous me faites en ayant accepté de faire partie de ce jury et de juger mon travail.

Au Docteur Francis Duchene, Dr Vivien Grandjean, Dr Liana-Mihaela Voicu  
Pour m'avoir accueillie avec enthousiasme au sein de cette belle équipe de Médecine Interne de l'HNFC .

Au Docteur Monica Groza et équipe du Docteur Gilles Blaison du service de Médecine interne de l'Hôpital Pasteur de Colmar,  
Pour m'avoir donné la certitude et fait grandir l'envie de travailler en service de médecine interne, merci pour mes premiers pas, pour avoir fait croître mes ailes et m'avoir donné de beaux exemples de dévouement, et de réussite.

Pour m'avoir transmis une rigueur de réflexion, une idée clémente du travail en équipe et l'envie d'apprendre incessante, merci.

Au Docteur Veronica Prelipcean et service de médecine interne de Haguenau du Docteur Bernard Willemin, pour avoir fait naître l'envie de poursuivre en médecine interne, pour le goût des cas complexes.

Au Docteur Cordier, pour m'avoir fait découvrir la médecine en milieu semi-rural, les consultations parfois musclées de pédiatrie et ainsi que la relation complexe mère-enfant.

À mes Maitres de Bordeaux, qui m'ont enseigné chacun à leur façon un aspect de la profession, merci pour votre savoir et vos exemples d'humanité que je garde précieusement en mémoire.

À mes collègues externes, internes, sans qui ces longues années ne seraient pas aussi enrichissantes, drôles, mémorables.

Aux patients, qui nous permettent d'apprendre, sur eux, sur l'humain, la médecine, sur nous, qui nous font nous remettre chaque jour en question.

À mon père,

Pour m'avoir inspirée, transmis la passion pour ce magnifique métier, m'avoir donné le goût du travail, qui plus est bien fait. Tu es pour moi un modèle de courage et de ténacité. Pour ton écoute toujours attentive et tes conseils précieux, ton soutien sans faille au travers des épreuves, et me permettre d'ouvrir mes ailes. merci.

À maman,

Pour ton soutien indéfectible depuis l'aube, pour m'écouter, me comprendre, et m'épauler au quotidien dans les moments les plus beaux comme dans les plus sombres. Merci d'avoir façonné mon esprit scientifique, d'avoir planté pour moi la graine d'une curiosité intellectuelle intarissable très tôt qui n'a cessé de grandir.

À ma famille, à mes côtés tout au long de ses années d'études, pour vos encouragements, votre patience, votre indulgence. À mes grand-parents, à ma tante. Julien, pour ton dynamisme à toute épreuve, l'exemple d'audace et de réussite que tu me donnes, esquissé à la pointe de l'épée, pour ton coup de main spontané pour cette thèse, merci.

Jesse, à nos années passées sur les bancs de la faculté, côte à côte au concours, à nos fous rires, tes morceaux de guitare, pour ta bienveillance, ta cuisine, ta bonne humeur indéfectible merci, je suis très heureuse pour toi, je te souhaite le meilleur.

À mes amis, nos expériences riches, nos voyages, nos sous-colles, nos fous rires tard dans la nuit bordelaise, pour votre soutien dans les moments difficiles, Xavier, Charlotte, Maxime, Charlotte, Yacine, merci.

À mes amis rencontrés en Alsace, qui m'ont fait découvrir cette belle région, qui ont fait de l'internat une aventure quotidienne, terriblement enrichissante, merci.

À Dragos meu, pour ta patience, ton soutien, merci.

# Table des matières

I. INTRODUCTION.....	21
II. ÉPIDEMIOLOGIE DU PALUDISME.....	22
1. DANS LE MONDE EN 2017.....	22
2. MORTALITE EN 2017.....	23
3. LE PALUDISME EN FRANCE.....	25
4. LE PALUDISME EN ALSACE.....	31
III. PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME.....	32
1-LE VECTEUR.....	33
2-LE CYCLE PARASITAIRE.....	34
3-ASPECTS CONCERNANT L'INTERACTION HOTE- <i>PLASMODIUM</i> .....	36
IV. PRECAUTIONS, PREVENTION PRIMAIRE ANTI PALUDEENNE.....	44
V-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE CERTITUDE EN LABORATOIRE ET SUIVI.....	50
1-LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	50
2-LE SUIVI BIOLOGIQUE.....	54
VI. PRISE EN CHARGE DU PALUDISME EN FRANCE EN 2019.....	54
1- ACCES PALUSTRE SIMPLE A <i>P. FALCIPARUM</i> .....	54
2-ACCES PALUSTRES SIMPLES, AUTRES ESPECES PLASMODIALES.....	56
3-PALUDISME GRAVE.....	56
VII. ÉTUDE REALISEE AU CHU DE STRASBOURG.....	58
1-MATERIELS ET METHODES.....	58
2-RESULTATS.....	62
a) <i>Données anamnestiques</i> .....	62
b) <i>Données cliniques à l'admission aux urgences</i> .....	68
c) <i>Paramètres biologiques</i> .....	72
d) <i>Données manquantes</i> .....	73
e) <i>Paludisme grave</i> .....	74
f) <i>Chimioprophylaxie</i> .....	76
g) <i>Traitements</i> .....	76
h) <i>Survie</i> .....	77
i) <i>Parasitémie ville-hôpital</i> .....	78
VIII. DISCUSSION.....	79
IX. CONCLUSION.....	91
X. ANNEXES.....	96

## Liste des figures, tableaux.

FIGURE 1 : ZONES D'ENDEMIIE PALUSTRE EN 2018, REPARTITION MONDIALE, PILLY 2018. (3)	23
FIGURE 2 : ZONES D'ENDEMIIE PALUSTRES EN 2000 AVEC LEUR EVOLUTION DE STATUT EN 2017 (WORLD MALARIA REPORT 2018).	24
FIGURE 3 : ÉVOLUTION DU PALUDISME D'IMPORTATION, CAS NOTIFIES, CAS ESTIMES ET NOMBRE DE VOYAGEURS VERS LES ZONES IMPALUDEES, EN FRANCE METROPOLITAINE TENDANCE DE 1996 A 2017, D'APRES LE RAPPORT D'ACTIVITE CNR PALUDISME 2017.	25
FIGURE 4 : ÉVOLUTION DES CAS GRAVES DE PALUDISME D'IMPORTATION EN FRANCE DE 2000 A 2017, D'APRES LE RAPPORT D'ACTIVITE CNR PALUDISME 2017.	26
FIGURE 5 : GRAPHIQUE PRESENTANT LE DELAI ENTRE LA DATE DE RETOUR ET LE DIAGNOSTIC DE L'ACCES PALUSTRE CONCERNANT LES ACCES A P. FALCIPARUM. N(Pf) : NOMBRE D'ACCES A P. FALCIPARUM, %CUMPf : POURCENTAGE CUMULE D'ACCES PALUSTRES A P. FALCIPARUM.	27
FIGURE 6 : ADULTE FEMELLE ANOPHELE, D'APRES HOLSTEIN 1949, LES ANOPHELES IRD EDITION 2009. (18)	33
FIGURE 7 : CYCLE DU PARASITE PLASMODIUM SPP. D'APRES THE LANCET. (20)	34
FIGURE 8 : REPULSIFS POUR LA PROTECTION CONTRE LES PIQUES D'ARTHROPODES (SUBSTANCES ACTIVES ET MODES D'UTILISATION) CONFORMES AUX RECOMMANDATIONS DE BONNES PRATIQUES ETABLIES PAR LA SOCIETE DE MEDECIN DES VOYAGES ET LA SOCIETE FRANÇAISE DE PARASIOLOGIE, LABEL HAS. CES CONDITIONS D'UTILISATION PRENNENT EN COMPTE LA TOXICITE INDIVIDUELLE ET LES RISQUES ENVIRONNEMENTAUX, D'APRES BEH 2018.	46
FIGURE 9 : INDICATION DE LA CHIMIOPROPHYLAXIE (CP) EN ZONE D'ENDEMIIE PALUSTRE SELON LE CONTINENT ET LES CONDITIONS DE SEJOUR, D'APRES SPILF PRISE EN CHARGE ET PREVENTION DU PALUDISME D'IMPORTATION MISE A JOUR 2017.	47
FIGURE 10 : MEDICAMENTS UTILISABLES POUR LA CHIMIOPROPHYLAXIE DU PALUDISME CHEZ L'ENFANT ET L'ADULTE, D'APRES BEH 2018.	48
FIGURE 11 : TABLEAU RESUMANT LES PRINCIPALES CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES EN MO POUR L'IDENTIFICATION DE L'ESPECE PLASMODIALE LORS DU DIAGNOSTIC DE PALUDISME D'IMPORTATION, D'APRES LA REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES N°497 DEC. 2017.(31)	51
FIGURE 12 : EXEMPLE D'OBSERVATION DE MORPHOLOGIES DE PLASMODIUM SPP. AU MO DE FROTTIS SANGUIN, D'APRES ACTUALITES PHARMACEUTIQUES N°574 MARS 2018.(32)	52
FIGURE 13 : CRITERES DU PALUDISME GRAVE D'IMPORTATION DE L'ADULTE A P. FALCIPARUM, D'APRES PILLY 2018.	57
FIGURE 14 : CARTOGRAPHIE DE PROVENANCE GEOGRAPHIQUE DES PATIENTS INCLUS DANS L'ETUDE. (AFGHANISTAN N=1, ANGOLA N=1, BENIN N=2 , BURKINA FASO N=1, CAMEROUN N=9, REPUBLIQUE CENTRAFRICAINE N=1, REPUBLIQUE DU CONGO N=2, REPUBLIQUE DEMOCRATIQUE DU CONGO N=1, COTE D'IVOIRE N=5, GABON N=2, GHANA N=1, GUINEE N=5, MALI N=1, RWANDA N= 2, SENEGAL N=2, TCHAD N=1, TOGO N=3).	63
FIGURE 15 : GRAPHIQUE PRESENTANT LES DELAIS ENTRE L'ARRIVEE EN METROPOLE ET DEBUT DES SYMPTOMES EN FONCTION DES DIFFERENTS GROUPES DE PATIENTS : ACCES PALUSTRES TOUTES ESPECES CONFONDUES (15,5 JOURS), ACCES PALUSTRES A P. FALCIPARUM (7,5 JOURS), ACCES PALUSTRES TOUTE GRAVITE CHEZ LES PATIENTS CONSIDERES COMME RESIDENTS EN ZONE D'ENDEMIIE A P. FALCIPARUM (4 JOURS),	

<i>ACCES PALUSTRE GRAVE CHEZ LES PATIENTS CONSIDERES COMME RESIDENTS EN ZONE D'ENDEMIC A P. FALCIPARUM (2,7 JOURS).</i> .....	66
FIGURE 16 : GRAPHIQUE PRESENTANT LES TAUX DES DIFFERENTS SYMPTOMES (CEPHALEES, FIEVRE, MYALGIES, VOMISSEMENTS, ARTHRALGIES, ICTERE, SAIGNEMENTS, DYSPNEE) RELEVES COMME PRESENTS AUX URGENCES DU CHU DANS LA POPULATION TOTALE DE L'ETUDE. ....	71
FIGURE 17 : GRAPHIQUE PRESENTANT LES TAUX DE DONNEES MANQUANTES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DANS LA POPULATION GENERALE DE L'ETUDE, DONNEES PARTICIPANT NOTAMMENT AU DIAGNOSTIC DE D'ACCES PALUSTRE GRAVE.....	74
FIGURE 18 : GRAPHIQUE COMPARANT, POUR CHACUN DES SEPT PATIENTS AYANT EU UN DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE AVANT LA PRISE EN CHARGE AUX HUS (n°1-7), LES TAUX DE PARASITEMIE AVEC CEUX RETROUVES A L'ADMISSION AUX HUS. ....	78
FIGURE 19 : REPARTITION MENSUELLE AU COURS DE L'ANNEE DES ACCES PALUSTRES DE LA POPULATION DE L'ETUDE, ACCES PALUSTRES A P. FALCIPARUM, AUTRES ESPECES, ACCES PALUSTRES TOUTE ESPECE CONFONDUE, ACCES PALUSTRES GRAVES. ....	83
FIGURE 20 : DISTRIBUTION MENSUELLE DES CAS DE PALUDISME DÉCLARÉS PAR LE RÉSEAU DES CORRESPONDANTS DU CNR DU PALUDISME, FRANCE MÉTROPOLITAINE, ANNÉE 2017, D'APRES CNR PALUDISME RAPPORT D'ACTIVITE 2017.(4).....	83
FIGURE 21 : CAPTURE D'ECRAN CONCERNANT LA PAGE INFORMATIQUE MISE EN PLACE POUR LA PRISE EN CHARGE DES ACCES PALUSTRES AUX URGENCES DU CHU DE STRASBOURG. ....	91
TABLEAU 1 : DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET ANAMNESTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE ; EN TERMES DE SEXE, DE NOTION DE PRECARITE, DE PAYS DE PROVENANCE, D'ESPECE PLASMODIALE, DE DELAIS ENTRE LE RETOUR DE ZONE D'ENDEMIC ET LE DEBUT DES SYMPTOMES, D'ANTECEDENTS PERSONNELS POUVANT MODIFIER L'IMMUNITE, RESPECTIVEMENT DANS LA POPULATION TOTALE, DANS LE GROUPE DES TOURISTES ET DANS LE GROUPE DES RESIDENTS. ....	68
TABLEAU 2 : DONNEES CLINIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE : (TENSION ARTERIELLE, TEMPERATURE CORPORELLE, VOMISSEMENTS, ICTERE, ARTHRALGIES, MYALGIES, SAIGNEMENTS, CEPHALES, DYSPNEE) RESPECTIVEMENT DANS LA POPULATION TOTALE, DANS LE GROUPE DES TOURISTES ET DANS LE GROUPE DES RESIDENTS. ....	71
TABLEAU 3 : CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES DES ACCES PALUSTRES DANS LA POPULATION TOTALE DE L'ETUDE ET DANS LES GROUPES RESIDENTS ET TOURISTES(HEMOGLOBINE, LEUCOCYTES, PNN, LYMPHOCYTES, CRP, PLAQUETTES, BILIRUBINEMIE, CLAIRANCE DE LA CREATININE, LACTATES, PARASITEMIE).....	73
TABLEAU 4 : CARACTERISTIQUES THERAPEUTIQUES, DONNEES CONCERNANT LA PRISE DE CHIMIOPROPHYLAXIE ANTIPALUSTRE (MOLECULES PRISES) ; RESPECTIVEMENT DANS LA POPULATION TOTALE, DANS LE GROUPE DE TOURISTES ET DANS LE GROUPE DES RESIDENTS.....	77

### Liste des abréviations utilisées :

ACT : Artemisinin-based Combination Therapy, dérivés de l'artémisinine

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARS : Agence Régionale de Santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.

CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés

CNR : Centre National de Référence Paludisme

DOM : Département d'Outre Mer : Guadeloupe, Martinique, Guyane, Ile de la Réunion, Mayotte.

FGSE : Frottis Sanguin Goutte Épaisse

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

IL : Interleukine

IV : Intra-veineuse

LAMP : Loop-Mediated Isothermal Amplification

MO : Microscopie Optique.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé, institution spécialisée pour la santé publique de l'Organisation des Nations Unies.

PCR : Polymérase Chain Reaction, méthode de biologie moléculaire d'amplification d'ADN in vitro

PSE : Pousse Seringue Électrique

QBC : Quantitative Buffy Coat

TDR : Test Diagnostic Rapide

TNF : Tumor Necrosis Factor

## **I. Introduction.**

Le paludisme est une maladie parasitaire tropicale à transmission vectorielle, fréquente, grave, à laquelle le médecin de ville, de soins primaires, comme le médecin hospitalier au service des urgences, et au service de maladies infectieuses peut être confronté. Ces dernières années, les mouvements migratoires et l'expansion du tourisme ont entraînés une augmentation, de l'incidence de cette pathologie d'importation, de manière globale.

La stratégie mondiale 2016-2030 adoptée par l'Organisation Mondiale de la Santé en 2015, vise à éradiquer cette maladie en s'appuyant sur différents leviers d'action : lutte anti vectorielle, stratégies prophylactiques, traitements des populations, surveillance de l'émergence de résistances aux traitements, programmes et développement de vaccination.

Huit pays sont d'ailleurs parvenus ces dernières années, à une élimination de la maladie (aucun cas de paludisme local déclaré pendant 3 ans) : les Émirats Arabes Unis (2007), le Maroc (2010), le Turkménistan (2010), l'Arménie (2011), les Maldives (2015), le Sri Lanka (2016), le Kirghizistan (2016), le Paraguay (2018) et l'Ouzbékistan (2018).(1)

Ce travail de thèse s'est fondé sur une impression clinique exprimée par les médecins prenant en charge les patients présentant un accès palustre au CHU de Strasbourg. En effet, les patients vivants en zone d'endémie palustre, déclareraient, dans les jours qui suivent directement leur arrivée en France métropolitaine, un accès palustre.

Pour confronter cette impression à la réalité, nous avons mené une étude rétrospective des accès palustres pris en charge aux HUS en 2017, en caractérisant le terrain de ces patients et l'anamnèse des faits.

Nous avons également cherché plus globalement à décrire les caractéristiques générales de ces accès palustres, du diagnostic de ville à la prise en charge au CHU.

## **II. Épidémiologie du paludisme.**

### **1. Dans le monde en 2017.**

Le paludisme reste en 2019 un enjeu de santé mondiale.

En effet, 3,2 milliards de personnes sont exposées à cette maladie potentiellement grave. De par la lutte anti vectorielle et un accès élargi aux traitements médicamenteux, on a pu observer sur la période de 2000 à 2015 une diminution de l'incidence mondiale des accès palustres (moins 41%) et des décès (moins 62%) (2). De même, pour la période 2010-2017, l'incidence du paludisme s'est minorée de 72 cas pour 1000 habitants exposés au risque à 59 pour 1000, ce qui représente une baisse de 18%.

En 2017, le nombre de cas de paludisme était estimé à 219 millions, contre 239 millions en 2010 et 217 millions en 2016 toutes espèces plasmodiales confondues.

On enregistre sur le continent africain 92 % des cas de paludisme, devant l'Asie du Sud-Est (5 %) et la région de Méditerranée orientale (2 %).

Quinze pays d'Afrique subsaharienne ainsi que l'Inde ont concentré 80 % du nombre total de cas de paludisme dans le monde. Parmi, cinq pays ont enregistré

près de la moitié des cas : le Nigéria (25 %), la République Démocratique du Congo (11 %), le Mozambique (5 %), l'Inde (4 %) et l'Ouganda (4 %).

Les dix pays où le paludisme est le plus présent en Afrique ont rapporté une hausse du nombre de cas en 2017 par rapport à 2016. Parmi ces pays, le Nigéria, Madagascar et la République Démocratique du Congo auraient enregistré les plus fortes augmentations.



*Figure 1 : Zones d'endémie palustre en 2018, répartition mondiale, Pilly 2018. (3)*

## **2. Mortalité en 2017.**

Le paludisme est une maladie parasitaire pouvant être mortelle.

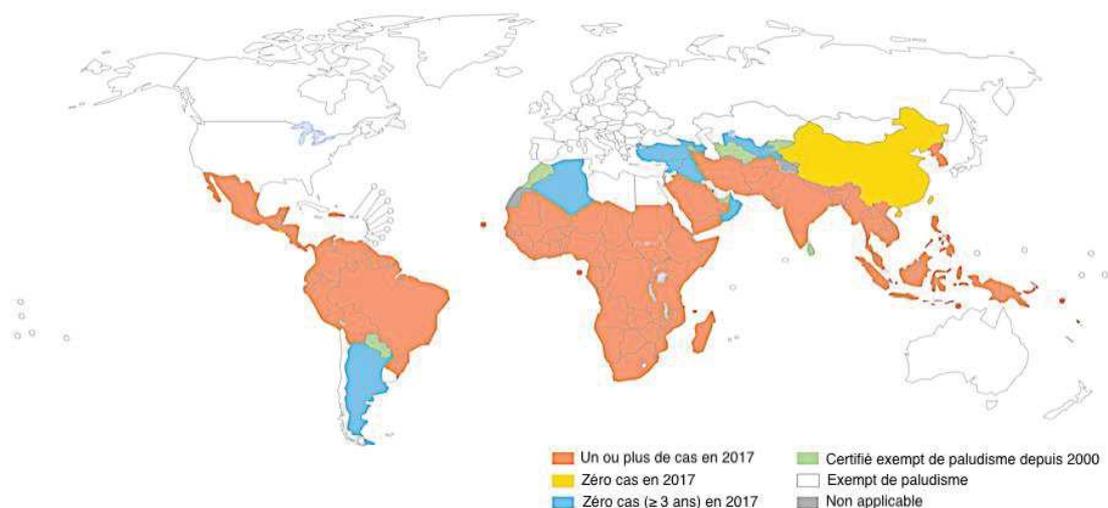
Le continent africain a comptabilisé 93 % des décès liés au paludisme au niveau mondial.

Le nombre de décès attribués au paludisme dans le monde était en recul en 2017 avec 435 000 décès (0,002 %) contre 451 000 en 2016 (0,002 %) et 607 000 en 2010 (0,003%) selon le rapport OMS 2018. Les baisses les plus franches ont

été observées en Asie du Sud-Est (54 %), Afrique (40 %) et Méditerranée orientale (10 %). Malgré ces progrès, on observait un ralentissement de cette tendance de baisse de mortalité depuis 2015. (1)

Les enfants de moins de cinq ans étaient les plus touchés, représentant 61 % (soit 266 000) du nombre total des décès enregistrés en 2017.

La majorité des décès dus au paludisme (80 %) ont été concentrés dans 17 pays de la région Afrique de l’OMS et en Inde. Sept de ces pays représentaient plus de 50% des décès : le Nigéria (19 %), la République Démocratique du Congo (11 %), le Burkina Faso (6 %), la République-Unie de Tanzanie (5 %), la Sierra Leone (4 %), le Niger (4 %) et l’Inde (4 %).



*Figure 2 : Zones d’endémie palustres en 2000 avec leur évolution de statut en 2017 (World Malaria Report 2018).*

### 3. Le paludisme en France.

La France métropolitaine est le pays européen recensant le plus grand nombre de cas de paludisme d'importation, environ 82 000 entre 2000 et 2015. (2)

On estimait à 5220 le nombre de cas de paludisme d'importation en 2017 sur le territoire métropolitain, ce qui constitue une augmentation de 10,6% par rapport à l'année 2016.

Les patients provenaient majoritairement d'Afrique intertropicale (97,6% des cas) avec comme principaux pays représentés : la Côte d'Ivoire (29,7%), le Cameroun (20,5%), la Guinée (7,1%) et le Mali (5,4%).

L'âge moyen de cette population était de 37,4 ans, déclarant majoritairement des accès à l'espèce plasmodiale *falciparum* (82,7% des cas). Dans 88 % des cas, les patients n'avaient utilisé de protection anti-vectorielle d'aucune sorte.

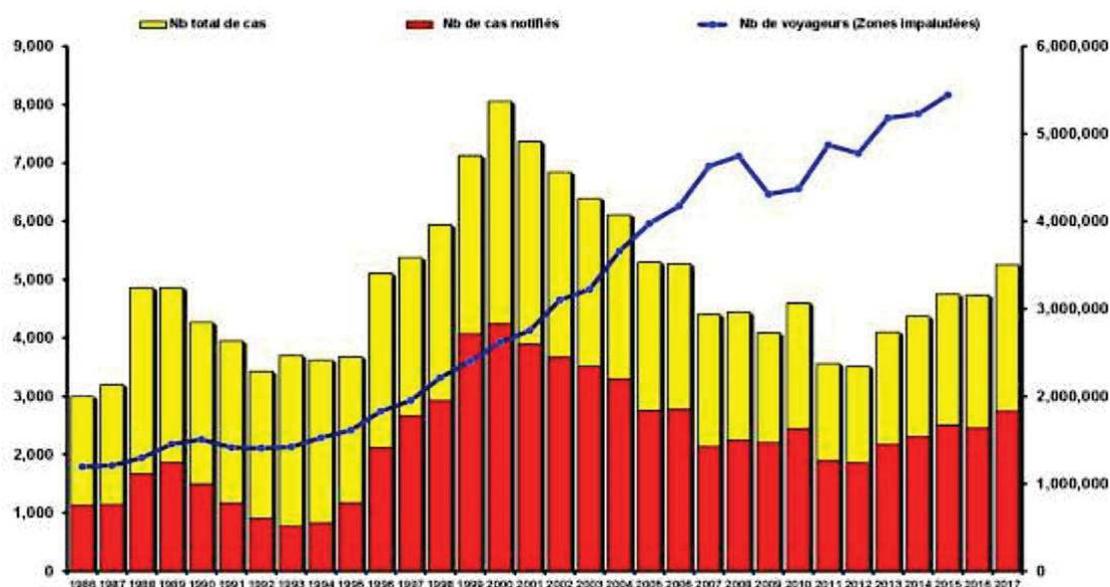
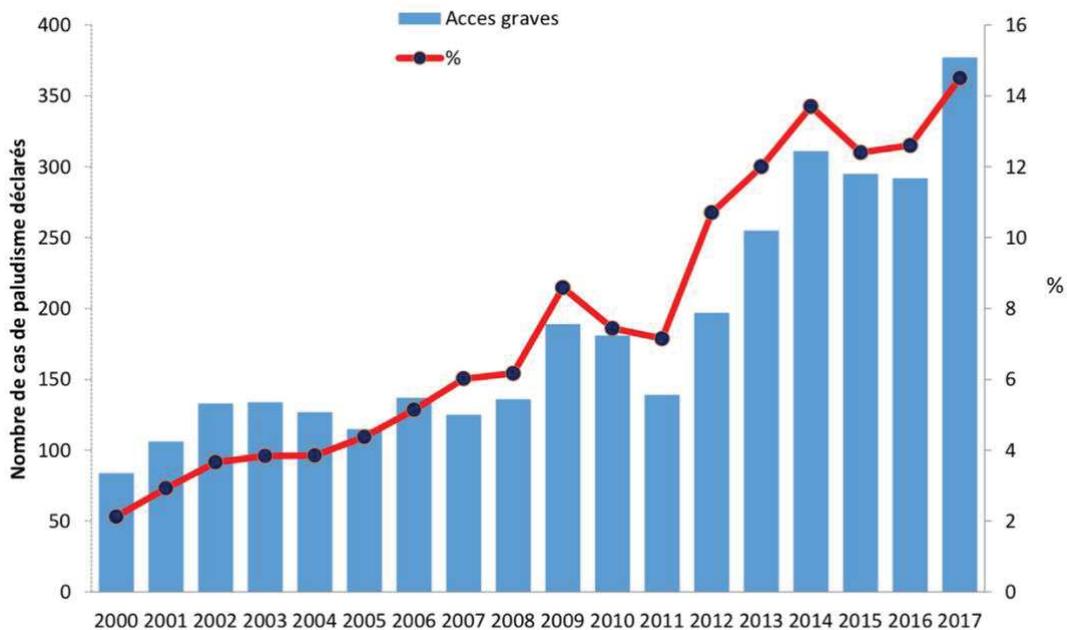


Figure 3 : Évolution du paludisme d'importation, cas notifiés, cas estimés et nombre de voyageurs vers les zones impaludées, en France métropolitaine tendance de 1996 a 2017, d'après le Rapport d'activité CNR paludisme 2017.

En 2017, le CNR relevait une nette augmentation des accès palustres graves : 379 (14,6%), par rapport à l'année 2016 (292 ; 12,6%), avec une létalité de 3,4% concernant ces formes graves, et une mortalité estimée à 0,48% pour l'ensemble des cas. Les accès palustres graves étaient dans 97,9 % des cas (369/377) dus à *P. falciparum*.



*Figure 4 : Évolution des cas graves de paludisme d'importation en France de 2000 à 2017, d'après le Rapport d'activité CNR paludisme 2017.*

Le délai médian d'apparition des symptômes concernant tous les accès palustres à *P. falciparum*, quel que soit le statut touriste/résident des patients, pour les cas d'importation en France métropolitaine, était de 5 jours. Cette durée est à mettre en corrélation avec le nombre prédominant d'accès palustre à *P. falciparum*, délais d'apparition des symptômes de 5 jours ; délais estimés à 42 jours pour *P. ovale* et à 64,5 jours pour l'espèce plasmodiale *vivax*.

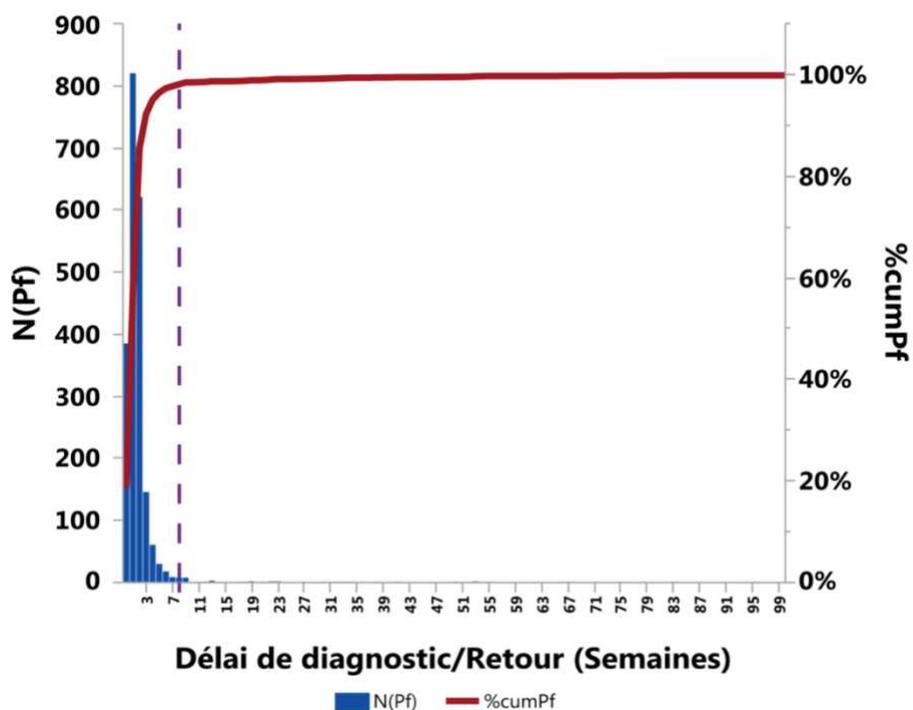


Figure 5 : Graphique présentant le délai entre la date de retour et le diagnostic de l'accès palustre concernant les accès à *P. falciparum*. N(Pf) : nombre d'accès à *P. falciparum*, %cumPf : pourcentage cumulé d'accès palustres à *P. falciparum*.

Concernant le diagnostic, la méthode la plus fréquemment employée était le test immunochromatographique antigénique (TDR) en association avec une méthode de diagnostic microscopique.

Le rapport du CNR rapportait une parasitémie moyenne de 0,3% dans les accès palustres non grave sans vomissements, et de 5% pour les accès palustres graves en moyenne.

Concernant le traitement les accès palustres simples, l'association arténimol-piperaquine était la première ligne thérapeutique prescrite. Faisaient suite les associations arthéméter-luméfantrine et atovaquone-proguanil.

Les accès palustres graves avaient été, quand à eux, traités par artésunate dans 77,9% des cas. (4)

## Déclaration obligatoire :

Le paludisme, en France, est une maladie soumise à déclaration obligatoire pour les cas de paludisme autochtone sur le territoire métropolitain et pour les cas d'importation dans les DOM (la Guyane et territoire de Mayotte sont répertoriées comme des zones d'endémie palustres). (5)

Le paludisme autochtone est défini comme : un tableau clinique évocateur d'accès palustre, avec présence de *Plasmodium* au frottis et/ou goutte épaisse, avec absence de séjour en zone d'endémie palustre dans les douze mois précédant le début des signes.

Le paludisme d'importation dans les DOM est défini comme : un tableau clinique évocateur de paludisme, associé à la présence de *Plasmodium* au frottis et/ou goutte épaisse possiblement lié à un séjour en zone d'endémie palustre (hors du département pour la Guyane).

La déclaration se fait à l'ARS du lieu d'exercice, sans délai, et par tout moyen approprié<sup>10</sup>, par le médecin ou le biologiste faisant le diagnostic de certitude.

Un formulaire *Cerfa*<sup>11</sup> adapté à la situation doit être rempli et permet de suivre les cas dans le temps, de débiter si besoin une enquête et de mettre en œuvre les mesures appropriées. Les laboratoires de parasitologie peuvent faire une demande au CNR Paludisme qui analyse les isolats de *Plasmodium* par phénotypage et génotypage. Le phénotype de chimiosensibilité est confronté aux génotypes de résistance, aux

---

<sup>10</sup> Formulaire Cerfa papier, déclaration en ligne, par fax.

<sup>11</sup> Formulaire administratif règlementé, imprimé officiel fixé par arrêté et édité par le Centre d'Enregistrement et de révision des formulaires administratifs.

concentrations sanguines d'antipaludéens, aux réponses thérapeutiques et à l'origine géographique de la contamination. (6) (7)

Le Centre National de Référence pour le Paludisme en France est organisé en deux entités : le Pôle zones non endémiques (Hôpital Bichat, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée de Marseille) traitant les cas de paludisme d'importation, Métropole, Antilles et Île de la Réunion ; et un Pôle zones endémique (Guyane, Mayotte).

L'objectif de ses organisations est de répondre aux missions définies par l'Agence Nationale de Santé Publique et terme d'expertise, de conseil, et de surveillance épidémiologique (phénotypes d'isolats de *Plasmodium*, études de marqueurs moléculaires de résistance aux antipaludéens). Elles participent également au développement de nouvelles techniques de diagnostic, aux mesures de l'efficacité effective des traitements prophylactiques recommandés contre le *plasmodium* en France. (8)

Pour l'année 2017, 2 721 cas de paludisme ont été déclarés au CNR Paludisme zone non endémique. Deux cas présumés autochtones ont été signalés, ; généralement ces cas sont étiquetés comme cryptiques ou aéroportuaires.

### **Des cas aéroportuaires :**

Les cas définis comme aéroportuaires ont pour mécanisme une contamination du patient par un moustique infecté par un *Plasmodium* ayant voyagé depuis une zone d'endémie palustre vers un aéroport situé en zone indemne de paludisme.(9) L'interrogatoire occupe donc une place centrale pour établir le diagnostic. Le patient doit avoir eu la possibilité d'être en contact avec un *Anophèle* infecté en France

métropolitaine (zones aéroportuaires, résidence proche d'un aéroport, professions à risque, ...) et un autre mode de contamination doit avoir été écarté (pas de séjour en zone d'endémie, de transfusion ...) (10).

Les cas répertoriés ont souvent lieu durant la saison estivale en métropole qui correspond à la saison des pluies en Afrique intertropicale, période de transmission élevée. Ces conditions permettent de plus la survie du vecteur sur le sol métropolitain. (10)

L'OMS publiait dès 1985, les mesures à mettre en œuvre pour lutter contre cette forme de contamination, avec le traitement des aéronefs, mais aussi des zones aéroportuaires (dans un rayon de 400m autour des aéroports). (11)

Depuis 1994, la France a mis en place un contrôle de cette décontamination des cabines avant l'ouverture des portes pour les compagnies aériennes ayant des appareils atterrissant sur le sol de France métropolitaine en provenance des zones d'endémie (12). L'innocuité pour les passagers et personnel de bord de telles mesures utilisant la plupart du temps des insecticides à base de pyréthrinés ou pyréthroïdes a été affirmée en 1995 par un rapport de l'OMS comprenant l'étude des principes actifs et des gaz propulseurs. (13)

#### Cas autochtones répertoriés en 2017 en France métropolitaine :

Le premier patient présentait un accès palustre à *P. ovale*. L'enquête a montré qu'il a possiblement été contaminé dans le cadre de son activité professionnelle par un *Anophèle* infecté transporté avec une palette de fruits et légumes d'import.

Le deuxième patient présentait un accès palustre à *P. falciparum* après avoir assisté à un mariage où le marié résidant à Dubaï a lui-même déclaré un accès

palustre. L'enquête avait conclu à l'hypothèse probable d'un paludisme de colis en lien avec la visite de participants au mariage en provenance de zones d'endémies palustres diverses. (4)

#### **Des cas cryptiques :**

Les cas de paludisme cryptiques correspondent à des cas de paludisme découverts en l'absence de symptomatologie évocatrice. De part cette définition, ils sont rares et témoignent en partie d'une certaine tolérance immunitaire.

#### **4. Le paludisme en Alsace.**

##### **Étude au CHU de Strasbourg 1997.**

La dernière étude menée à Strasbourg concernant le paludisme d'importation a été publiée en octobre 1997 par l'équipe du Pr Hansmann.

Elle concernait le recueil rétrospectif de données épidémiologiques, cliniques, biologiques, et thérapeutiques sur la période de 1984 à 1995, chez les patients ayant présenté un accès palustre caractérisé par un frottis goutte épaisse positif au CHU de Strasbourg.

L'âge moyen des patients était de 33,7 ans. Près de la moitié des patients étaient d'origine Française (49%) et l'autre moitié originaire d'Afrique (44,8%), majoritairement d'Afrique intertropicale Francophone. Dans 79% des cas, les sujets habitaient en France et dans 20% des cas, en Afrique.

Les accès palustres à *P. falciparum* représentaient 76,2 % des cas. Le délai entre les premiers signes et le début du traitement était en moyenne de 7,10 jours.

La chimioprophylaxie antipalustre n'avait été prise que dans la moitié des cas, et l'observance avait été bonne pour 40,7 % de ces cas.

Concernant l'attitude thérapeutique, les auteurs observaient que la chloroquine était le traitement le plus utilisé pour traiter les accès palustres simples quelle que soit l'espèce en cause au début de l'étude. Avec le temps, et l'évolution dynamique des recommandations, la méfloquine puis l'halofantrine ont été utilisées en première intention dans le traitement des accès à *P. falciparum* ; alors que la chloroquine restait utile en cas d'atteinte par les autres espèces.

La Quinine gardait une place importante dans le traitement des formes compliquées et chez femmes enceintes. (14)

### **En 2017 à Strasbourg.**

Sur l'année 2017, selon les données du CNR Paludisme, 47 cas ont été déclarés, par le CHU de Strasbourg, rechutes comprises avec 37 isolats transmis.(4)

### **III. Physiopathologie du Paludisme.**

Le paludisme est une pathologie parasitaire à transmission vectorielle, à répartition géographique en zone intertropicale. Seulement approximativement 25 des plus de 400 espèces de moustiques appartenant au genre *Anophèle* sont de bons vecteurs pour la maladie.

La transmission par voie non vectorielle reste possible, notamment par voie transplacentaire et sanguine, par exemple lors de transfusion sanguine ou de la greffe d'organe ou de tissus. Elle est exceptionnelle en France. (15)

Le cycle parasitaire du *Plasmodium* nécessite des hôtes différents, et la transmission à l'homme résulte le plus probablement d'un glissement du singe, plus précisément du gorille, vers l'humain. (16)

## 1-Le vecteur.

En Afrique, les espèces du complexe *Anopheles gambiae* et *Anopheles funestus*, très anthropophiles<sup>13</sup>, sont les vecteurs majeurs.

Les Anophèles femelles effectuent leur repas sanguin, après fécondation par le mâle, dans le but de permettre le développement de leurs follicules ovariens. Après maturation complète, obtenue après un ou plusieurs repas sanguins, la femelle dépose ses œufs dans un gîte de ponte soigneusement choisi. Puis, elle repart à la recherche d'un hôte, pour un nouveau repas sanguin qui permettra à nouveau la maturation ovarienne, puis la ponte, après recherche du gîte de ponte si possible proche des sites d'alimentation.

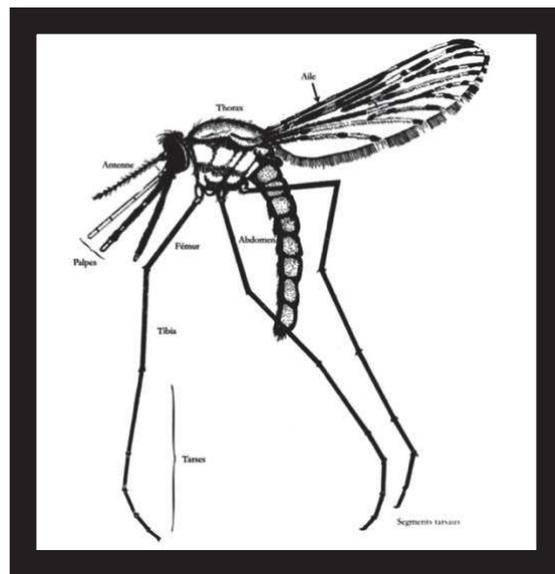


Figure 6 : Adulte femelle Anophèle, d'après Holstein 1949, Les Anophèles IRD Edition 2009. (18)

Certains travaux ont montré que les *Anophèles* gardent une mémoire de leur plan de vol. On peut observer, dans les conditions naturelles, 5 à 8 cycles par *Anophèle*. (19)

---

<sup>13</sup> Anthropophiles : Terme qualifiant les moustiques qui ont tendance à piquer de préférence l'homme, même lorsque des hôtes animaux se trouvent à leur portée (définition OMS) (17).

## 2-Le cycle parasitaire.

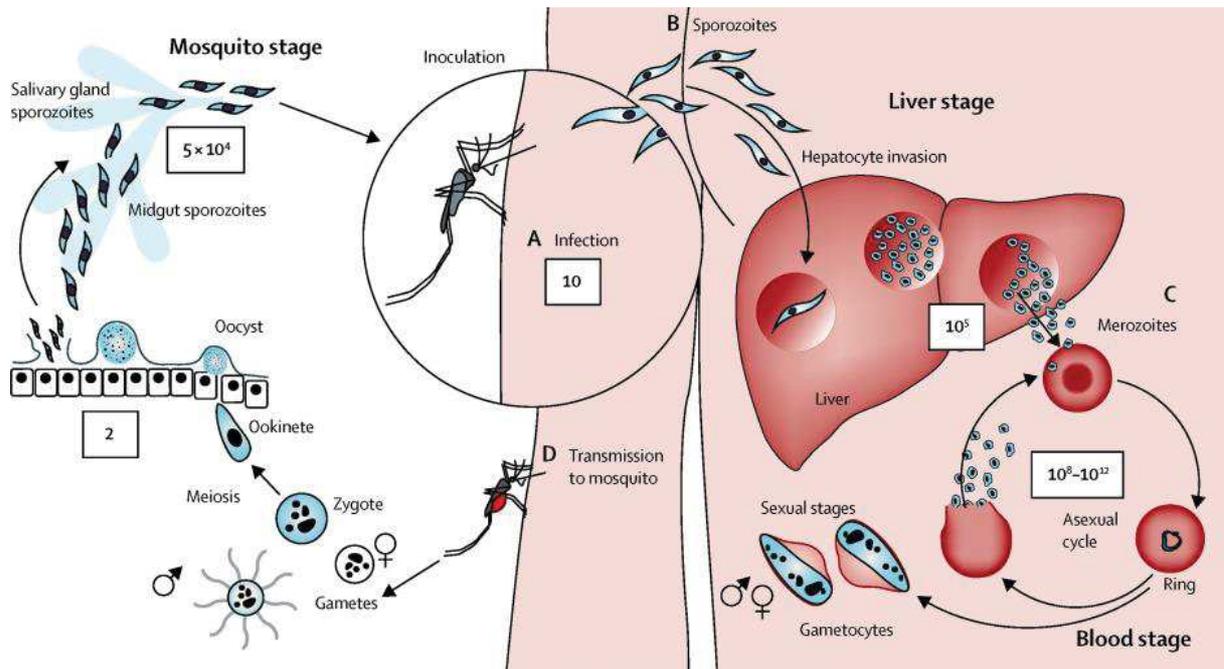


Figure 7 : Cycle du parasite *Plasmodium spp.* d'après *The Lancet*. (20)

(A) Inoculation des sporozoïtes dans le derme par l'anophèle. (B) : Les sporozoïtes gagnent ensuite le foie par la circulation sanguine et entrent dans les hépatocytes où ils se multiplient. Après une semaine, la paroi des hépatocytes se rompt et relargue dans la circulation sanguine les merozoïtes (C) qui envahissent les globules rouges et débutent le cycle asexué (asexual cycle). Les symptômes apparaissent lorsque le nombre de parasites atteint en moyenne 100 millions. Quelques parasites évoluent alors vers la forme gamétocyte (D) et débutent le cycle sexué du parasite (sexual stages). Ce cycle sexué se poursuivra quand un Anophèle fera un nouveau repas sanguin, ingérant les gamétocytes (D) et permettant leur transformation en ookinète puis oocyste via la paroi de l'estomac du moustique puis en sporozoïtes pouvant de nouveau être inoculés.

Le *Plasmodium spp.* est un parasite à cycle hétéroxène<sup>14</sup> avec pour hôte intermédiaire l'homme ; permettant une reproduction asexuée dite schizogonique ; et un hôte définitif, le moustique *Anophèle* femelle chez lequel se complète le cycle parasitaire par une reproduction sexuée dite sporogonique.

<sup>14</sup> Hétéroxène : parasite nécessitant un hôte intermédiaire pour atteindre le stade infestant.

a) Phase pré ou exo-érythrocytaire silencieuse :

Cette phase est d'une durée variable selon l'espèce plasmodiale : de 7 à 12 jours pour *P. falciparum*, 3 semaines pour les espèces *P. vivax*, *ovale*, et *malariae*.

L'anophèle femelle, lors d'un repas sanguin, inocule à l'homme des sporozoïtes contenus dans ses glandes salivaires, ainsi que sa salive aux propriétés anti-coagulantes. Les sporozoïtes gagnent les hépatocytes par voie sanguine, où une maturation va pouvoir se faire en schizontes puis en mérozoïtes. Ceux-ci vont rejoindre par la suite la circulation sanguine à la faveur de la rupture de l'hépatocyte.

b) Phase Intra-érythrocytaire symptomatique, accessible au diagnostic :

La durée pour cette phase varie également en fonction de l'espèce plasmodiale, 48 heures pour *P. falciparum*, *vivax*, *ovale* ; 72 heures pour *P. malariae*, et 24 heures pour *P. knowlesi*.

Le plasmodium au stade mérozoïte, lorsqu'il a rejoint la circulation sanguine, pénètre dans le globule rouge. On observe alors la reproduction asexuée (schizogonie), qui permet l'évolution de trophozoïte uninucléé en schizonte multinucléé. S'en suit la rupture de la membrane érythrocytaire, avec la libération de mérozoïtes qui vont parasiter d'autres globules rouges (augmentation de la charge parasitaire de huit à vingt-quatre fois selon les espèces).

Sous l'effet d'un stress ou d'autres stimuli, les trophozoïtes asexués peuvent évoluer vers le stade de gamétocyte mâle ou femelle, et pourront être ponctionnés par un nouveau vecteur.

#### c) Hôte définitif, cycle sexué :

On observe par la suite une différenciation des gamétocytes en gamètes, mâle et femelle dans la cavité abdominale de l'*Anophèle*, et fécondation avec formation d'un ookinète, œuf mobile. L'ookinète quitte la lumière du tube digestif pour se fixer sur la paroi externe de l'estomac du moustique, et se transformer en oocyste dans lequel des centaines de trophozoïtes seront produits et rejoindront les glandes salivaires de l'*Anophèle*. (21)

#### d) Accès palustres récurrents ou persistants :

La phase intra-érythrocytaire peut durer des années en l'absence de traitement. C'est elle qui est à l'origine de la symptomatologie de l'accès palustre lors de la rupture du schizonte qui libère le mérozoïte mais aussi le pigment plasmodial, l'hémozoïne, ainsi que des endotoxines. Ces endotoxines plasmodiales stimulent la production par les macrophages de TNF-alpha, responsable de certains symptômes (fièvre, céphalées, vomissements, asthénie, nausées, diarrhées...) avec action concomitante de l'IL-1 et IL-6 proinflammatoires. Les épisodes de parasitémie schizogonique et de gamétocytémie résultent de variations antigéniques. (22)

### **3-Aspects concernant l'interaction hôte-*Plasmodium*.**

La relation entre le *Plasmodium* et l'hôte, met en jeu des inter-phénomènes complexes étudiés et décrits depuis de nombreuses années. Le *Plasmodium* s'est adapté à son hôte au fil du temps, des modulations immunitaires, et de l'élaboration des thérapeutiques antipaludéennes. La stratégie du parasite consiste à échapper au système immunitaire de l'hôte afin de pouvoir se multiplier et se propager, sans tuer son hôte.

#### a) Perturbations biologiques :

L'anémie observée au cours du paludisme est en partie d'étiologie hémolytique. Elle résulte de la phase intra-érythrocytaire avec destruction des hématies parasitées, d'une certaine dysérythropoïèse induite par le parasite, ainsi qu'une destruction de globules rouges non parasités par mécanismes immunologiques. Certains auteurs ont décrit des modifications membranaires des érythrocytes non parasités avec formation d'échinocytes, forme spiculée, acanthocytes, microcytes, sphérocytes liés aux perturbations du métabolisme des micro-protéines sériques lors de l'accès palustre.(23)

La majoration de production d'érythropoïétine par le cortex rénal, réactionnelle à l'hypoxie, a été observée comme inefficace dans son rôle de stimulation de l'érythropoïèse chez l'enfant comme chez l'adulte au cours de l'accès palustre. (16)

La thrombopénie présente au cours de l'accès palustre est principalement périphérique, en partie causée au cours de la phase intra érythrocytaire, par l'activation des plaquettes ainsi que de de l'endothélium vasculaire, provoquant l'agrégation plaquettaire. Les plaquettes auraient un rôle, selon certains auteurs, dans la clairance précoce du parasite, avec une action, via les facteurs plaquettaires, aboutissant à la lyse intra-érythrocytaire la vacuole du parasite entraînant la mort de celui-ci. La prise d'aspirine était décrite comme délétère pour l'hôte. (16)

Lors des accès palustres, des variations de glycémie ont souvent été observées. On retrouve à ce moment, des troubles microcirculatoires, avec comme résultante une anoxie tissulaire activant la glycolyse anaérobie lors de la majoration de la consommation de glucose et participant à l'augmentation de la lactacidémie. (23)

Une dysprotéïnémie est également décrite lors des accès palustres, d'origine multifactorielle avec un dysfonctionnement hépatique et réduction de la synthèse d'albumine, une augmentation du catabolisme protéique, ainsi qu'une fuite protéique par l'augmentation de la perméabilité vasculaire.

On observe parfois des troubles ioniques avec une tendance à l'hyponatrémie et hypotension liés à un dysfonctionnement cortico surrénalien d'étiologie multifactorielle (thrombose, hémorragie, nécrose, infiltration cellulaire...).

Une perturbation importante du métabolisme lipidique est aussi à noter. Une augmentation des lipoprotéines riches en triglycérides, chylomicrons, VLDL, avec majoration du taux de LDL et chute des HDL est effective. L'augmentation du taux d'Acides Gras libres et de leur captation hépatocytaire induit une stéatose hépatique transitoire utile au métabolisme au parasite. La perturbation du métabolisme lipidique participe notamment à une certaine immunosuppression lymphocytaire. (23)

#### b) Perturbations immunitaires :

Les modifications immunitaires au cours de l'infection à *Plasmodium* sont multiples et complexes résultant d'une longue adaptation lors de la relation parasite-hôte, tant sur le versant humoral que cellulaire. Certaines études décrivent la probable production d'anticorps anti-érythrocytaires, ainsi que la formation de complexes immuns pouvant retentir sur la fonction rénale, à la faveur de dépôts glomérulaires. On observe également l'apparition d'une modification plus profonde de l'immunité avec hyper-gammaglobulinémie, et la production d'anticorps anti lymphocytoxyque induisant une chute des lymphocytes T. En résulte une immunodépression relative favorisant

certaines infections virales (EBV...) ainsi que certains cancers (Lymphome de Burkitt...). (23)

N. Argy et S. Houzé ont publié en 2014 une mise au point sur la physiopathologie de l'accès palustre, présentant certaines particularités de l'accès grave.

Lors de la phase intra-érythrocytaire, la prolifération et la maturation du *Plasmodium* s'accompagne de la production de protéines parasitaires interagissant avec la membrane du globule rouge et formant des « knobs », protubérances de surface. Ceci permet stratégiquement au parasite d'échapper à la clairance splénique, en partie par séquestration dans les capillaires et veinules post capillaires de différents organes notamment l'encéphale et le foie. (24)

On observe lors des accès palustres et de la phase intra érythrocytaire le phénomène de *rosetting*. En effet, les érythrocytes infectés par *P. falciparum* ont la capacité de se lier aux globules rouges sains. Ceci forment des amas d'érythrocytes avec au centre le globule rouge infecté et autour les globules rouges sains prêts à être infestés par le parasite, celui restant à l'abri du système immunitaire. (25)

Ce phénomène a lieu dans les veinules post capillaires et contribue à une obstruction de la microvascularisation.

L'hypoxie tissulaire résultant de ces phénomènes de cytoadhérence capillaire, de *rosetting*, de production toxique parasitaire induit une réaction inflammatoire locale. L'activation endothéliale et la production de facteurs plaquettaires favorisent l'état pro-coagulant. L'hypoxie tissulaire induit l'activation des voies cellulaires anaérobies, majorant le taux de lactates et l'acidose métabolique.

Une vasodilatation locale réactionnelle est observée, médiée par la production de monoxyde d'azote afin de lutter contre l'hypoxie tissulaire. Ce phénomène est observé

au niveau cérébral, pulmonaire notamment, induisant comme effet collatéral un œdème local plus ou moins sévère participant à la symptomatologie de l'accès grave.

(16)

La gravité de l'accès palustre est liée en grande partie à l'emballement du système immunitaire en réaction au *Plasmodium*.

Une immunité naturelle est également impliquée lors de l'interaction parasite-hôte. Elle résulte de la pression du parasite sur le génome de l'hôte au cours du temps. Certaines caractéristiques génétiques et leur expression phénotypiques, vont influencer sur la relation parasite-hôte, conférant parfois une immunité partielle contre le *Plasmodium*. Ainsi les patients porteurs de trait drépanocytaire (sujet AS), groupe sanguin Duffy négatif, groupe sanguin O, certains groupes HLA, certains facteurs ethniques, vont être protecteurs dans une certaine mesure contre le *Plasmodium*. (16)

### c) Tolérance immunitaire, prémunition :

Un phénomène de tolérance immunitaire, nommé prémunition, fréquent en zone d'endémie, a été décrit depuis plusieurs d'années. Cet état nécessite une transmission du parasite fréquente, sans longue interruption.

Cette caractéristique a pu être mise en évidence notamment par l'Institut Pasteur à Madagascar en 1998 avec Rasamoel P. et al ..

L'équipe a comparé les taux de parasitémie asymptomatiques chez l'adulte versus chez l'enfant dans différentes régions de l'île ayant une épidémiologie palustre très différente. Les Hautes Terres à Madagascar étaient caractérisées par une transmission faible et saisonnière intermittente. Les auteurs avaient observé chez les habitants de ces régions « un retard d'acquisition de la prémunition ».

À contrario, dans les zones côtières de l'île, la transmission était notifiée comme élevée et pérenne. Les auteurs ont observé dans ces zones, des taux de parasitémie très élevés asymptomatiques chez les jeunes enfants (système immunitaire immature, immunité *in utero* possible). Cependant, les adultes avaient un seuil minimal de parasitémie déclenchant les symptômes bien plus bas que les enfants, mais avec une symptomatologie beaucoup moins bruyante lorsqu'ils déclaraient l'accès palustre.

Ce portage asymptomatique joue un rôle majeur dans la transmission, via les gamétocytes circulants du *P. falciparum*, seule espèce à ne pas avoir de stade assurant une survie pérenne chez l'homme (stades tels que hypnozoïtes ou formes quiescentes érythrocytaires).

Les auteurs décrivaient une augmentation rapide et explosive de la parasitémie chez ces patients au début de l'accès palustre. Ceci pouvait être l'expression une perte de contrôle par le système immunitaire, selon les auteurs, en raison par exemple d'une variation antigénique plasmodiale inconnue ou à un déficit temporaire immunitaire (grossesse, virose, stress métabolique ...).

L'apparition des symptômes est corrélée soit au relargage par le *Plasmodium* d'antigènes solubles à la fin de la schizogonie intra-érythrocytaire, soit au moment de la ré-invasion du globule rouge par les mérozoïtes. Le système immunitaire se doit donc de juguler ces deux phénomènes. L'immunité répond aux différentes présentations antigéniques variant entre les souches de *Plasmodium* et probablement au cours du temps pour une même souche. (26)

La répétition de phases érythrocytaires en zones d'endémie palustre, permet le développement d'une immunité qui réduit les symptômes inhérents à cette phase ; mais ce phénomène immunologique ne permet pas de limiter la réinfestation. (27)

Le mécanisme de tolérance met en jeu notamment les hépatocytes qui occupent une place importante lors de la réponse immunitaire innée.

Wunderlich et al. ont décrit 2014 le rôle immunitaire spécifique du foie vis-à-vis du parasite, encore peu connu, notamment lors de la phase intra-érythrocytaire.

Les auteurs rappellent que la masse sanguine totale passe vingt cinq fois par heure par le foie via les capillaires sinusoides et donne de ce fait au foie, une situation centrale lors de l'accès palustre. Le foie, par ces hépatocytes, mais aussi les cellules de Kupffer, les cellules stellaires, les cellules dendritiques, les lymphocytes résidents T, B, NK, est capable d'assurer à la fois la défense de l'organisme, et une certaine tolérance immunitaire vis à vis du *Plasmodium*. Les auteurs décrivaient la mise en jeu de mécanismes immunitaires innés, et d'autres adaptatifs. Ainsi, la phase intra-hépatocytaire du *plasmodium* reste asymptomatique, témoin des capacités de tolérance immunitaire de cet organe.

La rate est connue pour être l'organe occupant un rôle prépondérant lors de la phase intra-érythrocytaire. Elle permet la destruction des globules rouges sénescents ou aberrants modifiés par le *plasmodium*, ainsi que les érythrocytes parasités. Elle joue également un rôle immunitaire central, permettant l'interaction en son sein des cellules de l'immunité innée et adaptative.

Cependant, plusieurs études avec modèles murins ont montré que l'organisme est capable de se défendre, lors de la phase intra-érythrocytaire, même en situation de splénectomie, ou lorsque les souris sont porteuses d'une mutation rendant non efficaces les organes lymphoïdes. De plus, lors de l'histoire naturelle de l'accès palustre, la rate présente un phénomène de saturation, avec une certaine incapacité fonctionnelle à ce moment. Plusieurs auteurs ont décrit une augmentation en parallèle

de l'absorption hépatique des globules rouges parasités, avec une chute de la parasitémie, et un contrôle de la symptomatologie.

L'évolution de l'accès palustre vers un accès grave ou vers un état de tolérance immunitaire est, entre autres, conditionné par la balance entre production de cytokines pro et anti-inflammatoires, notamment par le foie. Concernant les expérimentations murines, on observait dans les cas létaux une production importante de cytokines pro-inflammatoires le premier jour de l'accès ainsi que le huitième jour. Lors des accès non létaux, une production de cytokine pro et anti inflammatoire modulants alors les taux de cytokines pro-inflammatoires à la baisse était notée. (27)

#### d) Adaptation du parasite :

Thuy-Nhien Nguyen et al. ont décrit en 2018, lors d'une étude menée au Vietnam, l'existence, la persistance et les variations de parasitémie chez des patients infectés par le *Plasmodium* (*vivax* et *falciparum*, et co-infection), asymptomatiques vivants en zone d'endémie palustre à faible transmission ou transmission saisonnière.

Les auteurs ont observé, en dosant régulièrement la parasitémie chez ces patients, que celle-ci fluctuait souvent sous le seuil des 1 000 000 de parasites par millilitres et que les patients restaient asymptomatiques.

Cette observation était en faveur de l'hypothèse de sélection de souches peu agressives de *Plasmodium* (faible compétition avec des souches plus agressives en zone de faible endémie) qui persistent à bas bruit, provoquent peu ou pas de symptômes, ne sont pas traitées, et peuvent continuer d'être transmises sur de longues périodes. (28)

Plusieurs études ont également montré une adaptativité du *Plasmodium*, avec observation de modifications antigéniques au cours de l'accès palustre, expression de mutations géniques dynamiques. Toutes ces observations font partie de la stratégie plasmodiale d'échappement au système immunitaire, notamment à l'immunité adaptative humorale. (16)

#### **IV. Précautions, prévention primaire anti paludéenne.**

Plusieurs facteurs sont à prendre en compte : la lutte anti-vectorielle à l'échelle individuelle et environnementale, ainsi que la chimioprophylaxie antipalustre.

L'information des patients vivant en zone impaludée ou de ceux se rendant en zone d'endémie est une étape fondamentale dans la construction d'une politique de prévention à l'échelle individuelle et collective.

##### **1-Lutte anti vectorielle.**

La lutte anti vectorielle a pour but de limiter les risques d'inoculation. Elle s'appuie sur la connaissance des comportements des vecteurs, et sur l'utilisation d'insecticides.

Concernant la prophylaxie individuelle, il est recommandé lors de voyage en zone intertropicale de porter des vêtements couvrants (pantalons, manches longues, chaussures fermées) si possible imprégnés d'insecticide ; de dormir sous une moustiquaire imprégnée, après s'être assuré de l'intégrité du maillage ; de protéger les parties du corps non couvertes par des répulsifs cutanés.

Les *Anophèles* piquent généralement au moment du coucher ou du lever de soleil. Par ailleurs, on observe depuis quelques années un changement de

comportement de certaines de ces espèces. Elles colonisent aujourd'hui les périphéries et même le centre-ville des grandes métropoles africaines, au contact d'environnements pollués d'où elles étaient habituellement absentes, préférant une répartition plutôt rurale.

Alors que le pic d'agressivité des *Anophèles* était généralement observé en milieu de nuit, des décalages d'activité au crépuscule ou à l'aube, souvent un moment où l'homme n'est pas protégé par une moustiquaire, sont de plus en plus fréquemment rapportés. L'épidémiologie de la transmission du paludisme évolue, on observe maintenant des anophèles urbains, diurnes et piquants à l'extérieur, ce qui a conduit à changer ces dernières années les recommandations faites aux voyageurs.

Très peu d'alternatives en termes de lutte antivectorielle existent aujourd'hui. La plupart des populations de vecteurs testée sur le terrain montre déjà une sensibilité réduite, voire parfois une résistance, aux insecticides utilisés habituellement. (29)

Nombre maximal d'application(s) quotidienne(s).						
Substance active et concentration		À partir de 6 mois et tant que l'enfant ne marche pas	Dès que l'enfant marche et jusqu'à 24 mois	> 24 mois à 12 ans	> 12 ans	Femmes enceintes
<b>DEET</b> (N1,N-diéthyl-m-toluamide)	20%	1*	2*	2*	3*	3*
	30 à 50%			Posologie en fonction des indications de l'AMM	Posologie en fonction des indications de l'AMM	Utilisable uniquement si risque de maladie vectorielle  Posologie en fonction des indications de l'AMM
<b>IR3535</b> (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle)	20%	1*	2*	2*	3*	3*
	25 à 35%			2*	3*	
<b>KBR3023</b> (Carboxylate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1 / Icaridine)	20%			2*	3*	3*
	25%			2*	3*	
<b>PMDRBO</b> (mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol) ou 2-Hydroxy-α,α,4-triméthylcyclohexaneméthanol	19 à 20%	1*	2*	2*	3*	
	25%	1*	2*	2*	3*	

\*Sauf si le produit dispose d'une AMM. Dans ce cas, ce sont les indications qui figurent dans l'AMM qui s'imposent. Les substances Icaridine et PMDRBO sont en cours d'évaluation au niveau européen.)

*Figure 8 : Répulsifs pour la protection contre les piqûres d'arthropodes (substances actives et modes d'utilisation) conformes aux recommandations de bonnes pratiques établies par la Société de Médecin des Voyages et la Société française de parasitologie, label HAS. Ces conditions d'utilisation prennent en compte la toxicité individuelle et les risques environnementaux, d'après BEH 2018.*

## 2-La chimioprophylaxie anti palustre.

La chimioprophylaxie anti palustre doit être discutée au cas par cas.

L'indication et les schémas thérapeutiques sont à déterminer en fonction du pays de destination, de la durée du séjour, des zones de voyage au sein du pays (ville/campagne), de l'altitude (pas de transmission en dessous de 1500m d'altitude en Afrique, 2500m en Asie et Amérique), de la saison des pluies, des données épidémiologiques, et du patient (antécédents, prises médicamenteuses, allergies, âge, grossesse ...). Celle-ci est délivrée uniquement sur ordonnance. (2)

La chimioprophylaxie anti palustre n'empêche pas l'inoculation du *plasmodium*, elle agit principalement sur la phase intra-érythrocytaire, voir hépatocytaire. Ceci doit

être expliqué au patient, afin de bien préciser son rôle complémentaire à celui des précautions anti-vectorielles.

La balance bénéfice risque doit être discutée en consultation dédiée, notamment en termes d'effets secondaires, d'interaction médicamenteuse, de l'état de santé, de l'âge, d'une intolérance connue, d'un profil d'observance possible, et du coût. La consultation voyages ainsi que les traitements prescrits ne sont pas remboursés en France, ce qui peut être un frein à la prise d'une telle thérapeutique, notamment concernant les voyages de plusieurs semaines.

Type de séjour	Amérique tropicale et Caraïbes	Afrique sub-Saharienne	Asie du Sud et Sud-Est
Quelle que soit la durée, avec nuitées en milieu urbain	pas de CP	CP	pas de CP
< 1 mois avec nuitées en zone rurale	pas de CP# TTR* si séjour en condition isolée**	CP	pas de CP TTR* si séjour en condition isolée**
> 1 mois avec nuitées en zone rurale	avis spécialisé (à priori pas de CPΔ TTR* si séjour en condition isolée**)	CP	Avis spécialisé (à priori pas de CP TTR* si séjour en condition isolée**)
expatriation prolongée	avis spécialisé (à priori pas de CPΔ TTR* si séjour en condition isolée**)	-Zone sahélienne : CP en saison des pluies☼ -Afrique centrale forestière : CP toute l'année☼	avis spécialisé (à priori pas de CP TTR* si séjour en condition isolée**)

(CP : chimioprophylaxie, \* : TTR = traitement de réserve, \*\* : à plus de 12 heures d'une structure de soins de qualité suffisante, ☼ : début 1 mois après le début de la saison des pluies ; arrêt 1,5 mois après la fin des pluies, Δ : si une chimioprophylaxie est retenue, la Chloroquine est suffisante dans les Caraïbes et la plupart des pays d'Afrique centrale )

Figure 9 : Indication de la chimioprophylaxie (CP) en zone d'endémie palustre selon le continent et les conditions de séjour, d'après SPILF prise en charge et prévention du paludisme d'importation mise à jour 2017.

En 2017, la conférence de consensus sur la prise en charge du paludisme à *P.*

*falciparum* a rappelé le peu d'évolution des profils de résistance de *P. falciparum* aux antipaludéens ; dans ce contexte, les recommandations sont restées en adéquation avec les recommandations internationales. (30)

Molécule	Présentations	Posologies enfant et adulte	Durée, indications, précautions d'emploi, contre-indications
<b>Atovaquone-Proguanil</b>	Cp* pédiatrique (cpP) à 62,5 mg/25 mg  Cp adulte (cpA) à 250 mg/100 mg	<b>Enfant :</b> 5-7 kg : ½ cpP/j (hors AMM) 8-<11 kg : ¾ cpP/j (hors AMM) 11-<21 kg : 1 cpP/j 21-<31 kg : 2 cpP/j 31-≤40 kg : 3 cpP/j >40 kg : 1cpA/j  <b>Adulte :</b> 1 cpA/j	À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée, à heure fixe <b>Début du traitement :</b> 24 à 48 h avant le jour d'entrée dans la zone à risque ou le jour d'entrée, selon les indications du fabricant. À prendre pendant le séjour et 1 semaine après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Peut-être envisagé, si nécessaire, chez la femme enceinte <b>Effets indésirables :</b> Augmentation de l'INR** pour les patients sous AVK***
<b>Chloroquine</b>	Sirop à 25 mg=5ml Cp sécable à 100mg	<b>Enfant :</b> <b>1,7 mg/kg/j</b> <10 kg: 25 mg 1 j/ 2. ≥10-16 kg : 25 mg/j ≥16-33 kg : 50 mg/j ≥33-45 kg : 75 mg/j >45 kg : 1 cp/j  <b>Adulte :</b> 1 cp/j	À prendre le jour du départ, et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Pour la femme enceinte : appliquer les nouvelles modalités d'emploi dès leur publication (RCP en cours de révision). Attention aux intoxications accidentelles
<b>Chloroquine-Proguanil</b>	Cp à 100 mg/200 mg	<b>Enfant :</b> à partir de 15 ans et >50 kg : 1 cp/j  <b>Adulte :</b> 1 cp/j	À prendre en fin de repas, au moins 24 h avant le départ, pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Réservé aux adultes et adolescents de 15 ans et plus et pesant au moins 50 kg. Pour la femme enceinte : appliquer les nouvelles modalités d'emploi dès leur publication (RCP en cours de révision) <b>Effets indésirables :</b> Augmentation de l'INR** pour les patients sous AVK***
<b>Doxycycline</b>	Cp à 50 mg Cp à 100 mg Cp sécable à 100 mg	<b>Enfant :</b> ≥8 ans et < 40 kg : 50 mg/j ≥ 8 ans et ≥ 40 kg : 100 mg/j  <b>Adulte :</b> 100 mg/j :	À prendre pendant le repas du soir au moins 1 heure avant le coucher, la veille du départ, pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme. <b>Contre-indications :</b> femme enceinte, enfant âgé de moins de 8 ans. <b>Effets indésirables :</b> • photosensibilisation • potentialisation de l'effet des AVK*** par modification de la flore saprophyte
<b>Méfloquine</b> (Voir encadré ci-dessous)	Cp sécable à 250 mg	<b>Enfant :</b> <b>5 mg/kg/semaine</b> 5-14 kg : 1/8 cp/sem (hors AMM)  15-19 kg : ¼ cp/sem >19-30 kg : ½ cp/sem >30-45 kg : ¾ cp/sem >45 kg : 1 cp/sem  <b>Adulte :</b> 1 cp/sem	À commencer 10 jours avant le départ jusqu'à 3 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Pour les sujets n'ayant jamais pris de méfloquine : première prise 10 jours avant l'exposition au risque afin de vérifier l'absence d'effets secondaires lors de la deuxième prise, soit 3 jours avant l'entrée dans la zone à risque. Ce délai de 10 jours n'est pas indispensable pour les sujets connus pour supporter la méfloquine et n'ayant pas de contre-indication apparue à la date de la nouvelle prise. <b>Contre-indications :</b> convulsions, troubles neuropsychiques. <b>Déconseillé en cas de pratique de la plongée.</b> Peut-être administré à la femme enceinte.
<b>Proguanil</b>	Cp sécable à 100 mg	<b>Enfant âgé de 1 à 12 ans :</b> <b>3 mg/kg/j</b> 9-16,5 kg : ½ cp/j 17-33 kg : 1cp/j 33,5-45 kg : 1cp ½ /j  <b>Adulte et enfant âgé de plus de 12 ans :</b> 200 mg/j	Uniquement en association avec la chloroquine À prendre pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme Pour la femme enceinte : appliquer les nouvelles modalités d'emploi dès leur publication (RCP en cours de révision), en raison de l'association avec la chloroquine <b>Effets indésirables :</b> Augmentation de l'INR** pour les patients sous AVK***

(\*Cp : comprimé, \*\*INR : International Normalized Ratio, \*\*\*AVK : Anti-Vitamine K)

Figure 10 : Médicaments utilisables pour la chimioprophylaxie du paludisme chez l'enfant et l'adulte, d'après BEH<sup>16</sup> 2018.

### a) Schémas de prise.

La plupart des molécules utilisées en prophylaxie, chloroquine, méfloquine, doxycycline, n'agissent que sur la forme érythrocytaire ce qui conduit à une durée de

<sup>16</sup> BEH : Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire.

traitement préventif plus longue, car devant couvrir l'incubation hépatique. La prise doit pour ces molécules, être prolongée après le retour de zone d'endémie.

Seule l'atovaquone-proguanil agit sur les formes intra hépatocytaires et permet un traitement plus court.

Le schéma de traitement est, qu'elle que soit la molécule, en prise journalière et peut-être parfois mal toléré (troubles digestifs, psychiatriques...). L'obtention d'une bonne observance nécessite une information claire sur les modes de prise et la gestion d'effets indésirables. Par exemple, la doxycycline doit être prise au cours des repas avec grand verre d'eau, il est conseillé ne pas s'allonger dans l'heure qui suit la prise, et d'éviter l'exposition solaire (réactions de photosensibilisation). Le contexte de changement d'environnement, le décalage horaire peuvent être défavorables à une observance parfaite.

#### b) Mise à jour des recommandations 2017.

Les indications de chimioprophylaxie ont connu une modification importante au cours de l'année 2017. La chimioprophylaxie antipalustre n'est désormais plus recommandée pour les patients se rendant dans les zones tropicales à faible risque d'Amérique et Asie, lors d'un séjour touristique conventionnel.

Ce séjour est défini comme ayant une durée inférieure à un mois, principalement en zone urbaine ou sur sites touristiques classiques avec quelques nuitées effectuées dans des conditions d'hébergement satisfaisantes (hôtel, maison en zone rurale) (Figure 9).(30)

## V-Diagnostic biologique de certitude en laboratoire et suivi.

### 1-Le diagnostic biologique.

Le diagnostic de certitude de l'accès palustre est sanguin.

L'analyse biologique doit être demandée en urgence devant toute fièvre au retour de zone d'endémie palustre (zone intertropicale plus largement). Le laboratoire doit donner un résultat en urgence dans les deux heures, et le biologiste se doit d'informer le plus rapidement possible le clinicien.

Le frottis sanguin goutte épaisse (FSGE) est la technique de référence permettant la détection du *Plasmodium* lors de la phase érythrocytaire, permettant également le diagnostic d'espèce. C'est majoritairement la forme trophozoïte qui est mise en évidence. Cette technique est utilisée d'emblée par le laboratoire de microbiologie du CHU de Strasbourg.

#### a) Frottis sanguin mince (FS) :

Le seuil de détection est d'environ 50 trophozoïtes par microlitre de sang. Au Laboratoire de Parasitologie du CHU de Strasbourg, la fixation est faite au May Grunwald et la coloration au Giemsa. L'identification de l'espèce plasmodiale se fait grâce à certaines caractéristiques morphologiques, lors de l'étude en MO à immersion (figure 11). (31)

La charge parasitaire sanguine est estimée sur le frottis sanguin en pourcentage. Le biologiste établit un rapport entre le nombre d'hématies parasitées, et le nombre d'hématies totales, décomptées sur plusieurs champs microscopiques

homogènes en nombre et répartition de globules rouges, en prenant en compte seulement les trophozoïtes et les schizontes.

**b) La goutte épaisse (GE) :**

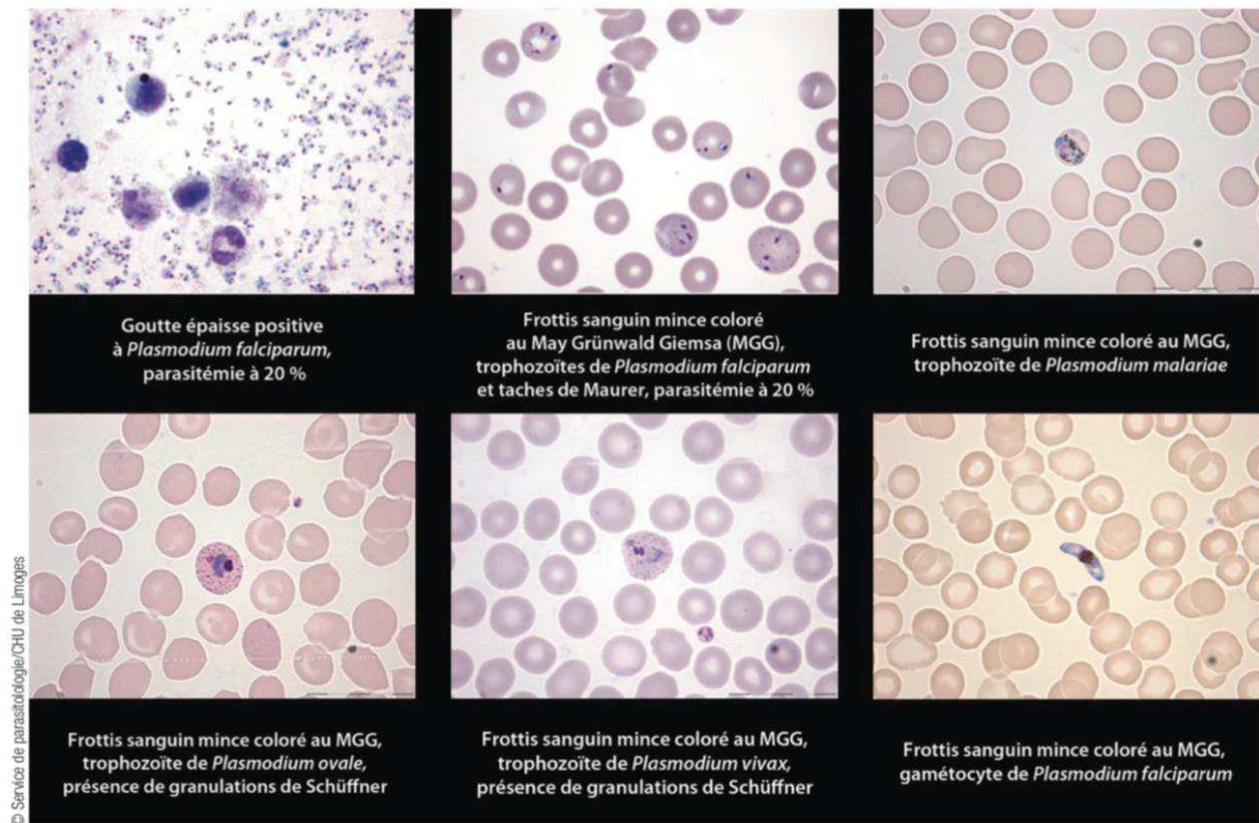
La limite de détection est estimée à 1 à 10 parasites par microlitre de sang. Ceci permet, en cas de négativité, et sous réserve qu'elle ait été lue en entier, d'éliminer l'hypothèse diagnostique de paludisme avec une bonne valeur prédictive négative.

Le principe général repose sur l'observation complète d'une préparation sanguine, déposée en cercle réduit sur une lame de verre standard, puis hémolysée (fixation à l'alcool absolu, lysé à la saponine). Celle-ci est ensuite colorée selon la méthode de Giemsa au laboratoire du CHU de Strasbourg. L'analyse se fait au MO à immersion et le nombre de parasites est alors compté et rapporté au volume sanguin étudié.

	<i>Pl. falciparum</i>	<i>Pl. vivax</i>	<i>Pl. ovale</i>	<i>Pl. malariae</i>
Allure générale du frottis sanguin ❶	monotone	panaché à faible parasitémie	panaché à faible parasitémie	panaché à faible parasitémie
Polyparasitisme (≥ 2 trophozoïtes/ hématie parasitée)	fréquent	inhabituel	possible	exceptionnel
Taille des hématies parasitées	standard	augmentée	augmentée	diminuée
Forme des hématies parasitées	standard	trapézoïdale et anguleuse	oblongue et frangée	standard
Granulations de Schüffner intra-érythrocytaires ❷	absentes	nombreuses et très fines	nombreuses et fines	absentes
Taches de Maurer intra-érythrocytaires ❸	occasionnelles	absentes	absentes	absentes
Pigment malarique ❹	limité	fin et dispersé	fin et dispersé	abondant et gros
Morphologie de l'anneau cytoplasmique des trophozoïtes matures	fine en 'bague' ou en 'écouteur' ou de localisation marginée	épaisse et amoeboïde ❺	épaisse et globuleuse	évasée en 'drapeau' ou en 'panier'
Morphologie du noyau des trophozoïtes matures ❻	ponctué, parfois divisée	grosse, fragmentée et déformée	grosse et globuleuse	grosse
Morphologie des schizontes ❼ (si présents)	/	10 – 14 µm, 12 – 24 noyaux	10 µm, 8 – 12 noyaux	5 – 6 µm, 6 – 12
Morphologie des gamétocytes (si présents)	10 µm, falciforme	10 – 12 µm arrondie	8 – 10 µm, arrondie	5 – 6 µm, arrondie

© G. Desoubaux et collégale ANOFEL

**Figure 11** : Tableau résumant les principales caractéristiques morphologiques en MO pour l'identification de l'espèce plasmodiale lors du diagnostic de paludisme d'importation, d'après la Revue Francophone des Laboratoires N°497 Dec. 2017.(31)



**Figure 12** : Exemple d'observation de morphologies de *Plasmodium* spp. au MO de frottis sanguin, d'après Actualités Pharmaceutiques n°574 mars 2018. (32)

### c) La technique QBC (Quantitative Buffy Coat):

La technique repose sur la coloration à l'acridine orange de l'ADN plasmodial. L'échantillon est centrifugé avec concentration par gradient de densité, et la lecture se fait ensuite au microscope avec éclairage halogène. Cette méthode est simple à mettre en œuvre, elle permet une bonne sensibilité, et présente des performances analytiques similaires à celles de la goutte épaisse. Cependant, le matériel nécessaire est coûteux et l'analyse nécessite une bonne expérience de la part du biologiste. À noter que cette technique ne permet pas le diagnostic d'espèce. (32)

#### d) L'amplification génique (PCR) :

La technique de biologie moléculaire par amplification génique du parasite est souvent utilisée, car plus sensible avec une détection de *P. falciparum* 0,5 à 0,0005 parasites par microlitre de sang, et permet le diagnostic d'espèce.

Cependant cette technique n'est pas maîtrisée par tous les laboratoires, reste coûteuse, et nécessite du temps ne pouvant pas donner un diagnostic dans le contexte d'urgence.

Une nouvelle technique nommée LAMP, moins coûteuse, permet une détection à l'œil nu ou automatisée, avec résultats rapides en une quarantaine de minutes. Un manque de concordance peut être à craindre, car de multiples techniques différentes sont utilisées lors des étapes de préparation, détection et amplification. Dans ce cas, le diagnostic d'espèce se fait tout de même par FSGE. (33)

#### e) Les tests de diagnostics rapides (TDR) :

Les tests-diagnostic rapides, reposent sur la technique d'immunochromatographie sur support solide. Elle détecte certains antigènes parasitaires de nature protéique circulants dans le sang périphérique (comme PfHRP2 spécifique d'espèce *P. falciparum*, ou des éléments mixtes comme l'enzyme lactate déshydrogénase, ou encore l'aldolase).

La spécificité et sensibilité de ces tests sont bonnes, et le seuil de détection proche de celui de la goutte épaisse. Les TDR ne permettent cependant pas de mesurer la parasitémie, ni d'identifier l'espèce plasmodiale en cause lorsque les antigènes qu'ils détectent sont mixtes. En outre, on observe des réactions croisées avec certains éléments sanguins comme le facteur rhumatoïde. Ils constituent de bons

tests d'orientation diagnostique, mais ne doivent pas remplacer hors pays d'endémie le frottis sanguin goutte épaisse.

## **2-Le Suivi biologique.**

Le suivi biologique implique par la suite, une réévaluation de la parasitémie à soixante-douze heures par FSGE après la première prise médicamenteuse antipaludéenne<sup>21</sup>. Un deuxième contrôle du FSGE est réalisé au septième jour du début du traitement ; une parasitémie nulle est cette fois attendue. Des gamétocytes peuvent être présents à ce moment, témoins du stress causé par le traitement sur le parasite. Un troisième et dernier contrôle sanguin est préconisé au vingt-huitième jour du début du traitement, également par FSGE, permettant de détecter les rechutes précoces.

## **VI. Prise en charge du paludisme en France en 2019.**

### **1- Accès palustre simple à *P. falciparum*.**

#### **a) Chez l'adulte.**

Les accès palustres à *P. falciparum* non compliqués, non graves, doivent être traités en première intention par une combinaison de molécules comprenant un dérivé de l'artémisinine (ACT). (34)

Les ACT existants sont : artéméter-luméfantrine, arténimol-piperaquine, artesunate-méfloquine, artesunate-amiodaquine, artesunate-pyrodamidine.

---

<sup>21</sup> Attendue abaissée de plus de 75 % par rapport à la parasitémie initiale.

### Mécanismes d'action.

Les ACT sont dérivés d'une plante, l'Armoise Annuelle « *Artemisia Annua* », utilisée depuis plus de mille ans dans la pharmacopée chinoise pour traiter les symptômes palustres.

La molécule d'artémisinine a été isolée, et sa structure analysée en 1972. On relève une action schizonticide élective et gamétocytocide permettant une réduction de la transmission, la plus rapide par rapport aux autres antipaludéens. L'artémisinine n'a, par ailleurs, aucune action sur le stade intra-hépatocytaire. (35)

Les dérivés de l'artémisinine (artéméther, artésunate, arténimol), ont une action rapide, en se liant à l'hème au sein de la vacuole digestive du parasite. Ceci entraîne une majoration du stress oxydatif, qui a un effet toxique sur les constituants cellulaires du parasite. Ces dérivés sont associés en combinaison fixe à une autre molécule d'action plus lente type antifoliques (sulfadoxine), et antifoliniques (pyriméthamine, proguanil) qui bloquent la voie métabolique de synthèse l'acide folique du *Plasmodium*, ce qui altère la synthèse des amino-acides du parasite au stade schizonte. L'association de ces deux actions conjointes permet de lutter contre l'apparition rapide de mutations géniques pourvoyeuses de résistances. (36)

L'atovaquone–proguanil, association non-ACT, est la première alternative en cas d'indisponibilité, d'intolérance, de contre-indication, d'interaction médicamenteuse ou en cas d'échec d'un traitement par ACT. L'atovaquone permet d'inhiber la synthèse des pyrimidines via son action lente dans la mitochondrie du parasite. Son utilisation doit se faire en association avec le proguanil antifolinique, afin d'éviter le développement rapide de résistances.

### **b) Chez l'enfant.**

Les accès palustres à *P. falciparum* doivent être traités en première intention, comme chez l'adulte par ACT. L'atovaquone-proguanil et la méfloquine sont utilisés en deuxième intention. (3)

### **2-Accès palustres simples, autres espèces plasmodiales.**

Les recommandations préconisent l'utilisation en première intention d'un ACT ou de la chloroquine. L'ACT sera privilégié en cas d'infection mixte ou de paludisme à *P. vivax* provenant d'une zone d'endémie palustre avec résistances connues à la chloroquine.

Les accès de reviviscence à *P. vivax* et *P. ovale* doivent être prévenus par éradication des formes quiescentes hépatiques par la primaquine, non commercialisée en France, disponible en ATU à partir de l'âge de 6 mois après élimination d'une contre-indication<sup>24</sup>. (29) La demande est à faire en ligne ou sur formulaire auprès de l'ANSM. (37)

Une cartographie dynamique des résistances avec mutations géniques interactive est disponible en ligne. En 2017 il n'a pas été retrouvé de modifications notables concernant ce point. (38)

### **3-Paludisme Grave.**

La définition d'un accès palustre grave repose sur l'identification d'éléments cliniques et biologiques. La présence d'un seul des critères ci-dessous clinique ou

---

<sup>24</sup> Contre-indication à la Primaquine : Déficit en glucose 6 phosphate deshydrogénase (G6PD), grossesse, allaitement.

biologique classe l'accès en accès palustre grave et nécessite une prise en charge hospitalière en urgence avec avis pris auprès d'un réanimateur.(3)

Pronostic péjoratif	Critères cliniques ou biologiques	Fréquence
+++	Toute défaillance neurologique incluant : · obnubilation, confusion, somnolence, prostration, convulsion(s) · coma avec score de Glasgow < 11	+++
+++	Toute défaillance respiratoire incluant : · si VM ou VNI : PaO <sub>2</sub> /FIO < 300 mmHg · si non ventilé : PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg et/ou SpO <sub>2</sub> < 92 % en air ambiant et/ou FR > 30/min · signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	Toute défaillance cardiocirculatoire incluant : · pression artérielle systolique < 80 mmHg et/ou présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire · nécessité de drogues vasopressives et lactate > 2 mmol/L	++
++	Hémorragie (définition clinique)	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/L	+++
+	Hémoglobinurie macroscopique	+
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dL, hématocrite < 20 %	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/L	+
+++	Acidose : · bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L · ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/L)	++
+++	Hyperlactatémie : > 2 mmol/l <i>a fortiori</i> > 5 mmol/L	++
+	Hyperparasitémie : dès que parasitémie > 4 %	+++
++	Insuffisance rénale : · créatininémie > 265 µmol/L ou urée sanguine > 20 mmol/L	+++

(VM : ventilation mécanique – VNI : ventilation non invasive – FR : fréquence respiratoire)

**Figure 13** : Critères du paludisme grave d'importation de l'adulte à *P. falciparum*, d'après Pilly 2018.

Le traitement de l'accès palustre grave repose sur l'artésunate par voie IV en première intention, ou sur l'utilisation de la quinine en continu au PSE si l'artésunate n'est pas disponible.

L'artésunate est un dérivé de l'artémisinine. Comme les autres dérivés, cette molécule interfère avec l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite, libère des radicaux libres toxiques ayant une action létale sur les schizontes érythrocytaires et sur les gamétocytes, en endommageant les lipides de paroi, produisant un effet parasiticide rapide permettant la réduction de la transmission parasitaire. (24)

### **Schéma d'utilisation :**

L'artésunate est utilisé en trois perfusions initialement à dose de 2,4 mg/kg chez l'adulte comme l'enfant. L'administration initiale doit être faite le plus rapidement possible, puis la deuxième à 12 heures de la première perfusion, et la troisième à 24 heures de la première perfusion. Le traitement par voie intraveineuse est administré pendant minimum 24 heures (trois doses minimum). On peut poursuivre par la suite le schéma toutes les vingt-quatre heures pendant sept jours maximums. (24)

Le relais per os est réalisé dès que la prise orale est possible et après amendement des signes de gravité. Celui-ci se fait en faveur des traitements de première intention de l'accès palustre non grave : les ACT.

Une attention doit être accordée au risque d'hémolyse différée deux à trois semaines après traitement, avec surveillance clinique et biologique le 7<sup>ème</sup> jour, le 14<sup>ème</sup> jour, le 21<sup>ème</sup> jour ainsi que le 28<sup>ème</sup> jour. (39)

## **VII. Étude réalisée au CHU de Strasbourg.**

### **1-Matériels et Méthodes.**

L'objectif principal de l'étude consistait en une description du profil clinico-anamnestique, biologique et thérapeutique des accès palustres chez les personnes vivant en zone impaludées, prises en charge aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg pour un accès palustre.

Nous avons mené une étude rétrospective non interventionnelle monocentrique descriptive, incluant tous les patients ayant eu un diagnostic microbiologique positif par frottis sanguin-goutte épaisse au laboratoire de microbiologie du CHU de Strasbourg entre le 1er janvier 2017 et le 1er janvier 2018.

L'hypothèse de recherche a été élaborée à partir du constat clinique que certains patients impaludés chroniques, vivants en zone d'endémie palustre, déclenchent un accès palustre dans les premiers jours suivant leur arrivée en France métropolitaine.

Nous avons également envisagé qu'il puisse exister un décalage entre les performances du diagnostic parasitologique de ville et celui réalisé au CHU en termes de parasitémie et d'espèce plasmodiale.

Le critère d'inclusion était : un frottis goutte épaisse positif réalisé au CHU de Strasbourg durant la période du 1<sup>er</sup> janvier 2017 au 1<sup>er</sup> janvier 2018.

Les critères d'exclusion étaient : un refus exprimé par voie écrite ou orale, après information postale de la réalisation de l'étude (Annexe 1, 2, 3). Les enfants et les femmes enceintes n'étaient pas exclus de la population de l'étude.

Le critère d'évaluation principal choisi était : le délai entre le retour de voyage de zone d'endémie et la survenue de l'accès palustre. La survenue de l'accès palustre était définie comme étant le début des symptômes relatés par le patient.

Les critères d'évaluation secondaires consistaient en une étude de l'anamnèse (pays de provenance, chimioprophylaxie, terrain, contexte de précarité), caractéristiques cliniques et biologiques (atteintes hématologiques, rénales, hépatiques), paludisme grave/non grave, comorbidités (VIH, diabète, néoplasie, HTA, traitements) et les thérapeutiques mises en place.

Nous avons comparé le diagnostic biologique de paludisme en laboratoire de ville avec les résultats microbiologiques obtenus au CHU en termes de parasitémie et de diagnostic d'espèce.

Détail des données anamnestiques, cliniques, biologiques, recueillies :

- Date d'entrée et de sortie d'hospitalisation du CHU,
- Données démographiques: âge, sexe, précarité (définie comme l'absence de contact personnel en métropole), antécédents personnels pertinents pouvant notamment modifier l'immunité (diabète, insuffisance rénale, VIH, grossesse, accès palustre, prise d'immunosuppresseurs, asplénie).
- Délai entre l'arrivée de zone d'endémie palustre et les premiers symptômes d'accès palustre.
- Statut de résident : défini comme un séjour effectué de plus de 180 jours en zone d'endémie palustre; Statut de touriste défini comme étant un séjour de moins de 180 jours en zone d'endémie palustre.
- Pays de provenance directe, durée de séjour.
- Prise de chimioprophylaxie, observance de la chimioprophylaxie, molécule prise.
- Éléments cliniques: tension artérielle, température, présence de vomissements, d'ictère, d'arthralgies, de myalgies, de saignement, de dyspnée, de céphalées.
- Données biologiques : hémoglobininémie, taux de leucocytes, de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes, CRP, plaquettes, bilirubinémie, clairance de la créatinine, lactatémie.
- Diagnostic biologique : diagnostic d'espèce aux HUS, diagnostic d'espèce en ambulatoire, taux de parasitémie aux HUS, taux de parasitémie en ambulatoire.

- Paludisme classé comme grave ou non grave.
- Traitements mis en place aux HUS : molécule, durée de délivrance.
- Données pronostiques : survie.

#### **a) Éthique.**

Le protocole d'étude a été approuvé par le Comité d'éthique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg le 02 Juillet 2018.

Une note d'information concernant l'étude ainsi qu'un formulaire de consentement ont été envoyés par voie postale aux patients concernés. (Annexe 1, 2, 3).

Aucun patient n'a fait connaître son opposition à l'utilisation de ses données médicales pour cette étude jusqu'à ce jour (30 Août 2019).

#### **b) Traitement des données.**

Le recueil rétrospectif des données a été effectué sur les dossiers cliniques informatisés des patients ayant consulté aux urgences du CHU de Strasbourg sélectionnés sur la base des critères d'inclusion/exclusion décrits plus haut.

Le recueil de données a été fait par l'intermédiaire du logiciel *Dx Care*, et celui des paramètres biologiques via le serveur de résultats du CHU de Strasbourg.

Une déclaration de création de fichier anonymisé à la CNIL a été réalisée dans le cadre de la recommandation CNIL MR003.

## **2-Résultats.**

### **a) Données anamnestiques.**

#### **- Caractéristiques de la population étudiée.**

Au total 40 patients ont été inclus dans l'étude sur le critère de frottis sanguin goutte épaisse positif réalisé au laboratoire de parasitologie du CHU de Strasbourg sur la période prédéfinie.

On dénombrait 13 femmes (32,23% de la population étudiée), 5 enfants (âgés de moins de 18 ans), dont 3 étaient apparentés au premier degré. La population de l'étude ne comprenait pas de femmes enceintes.

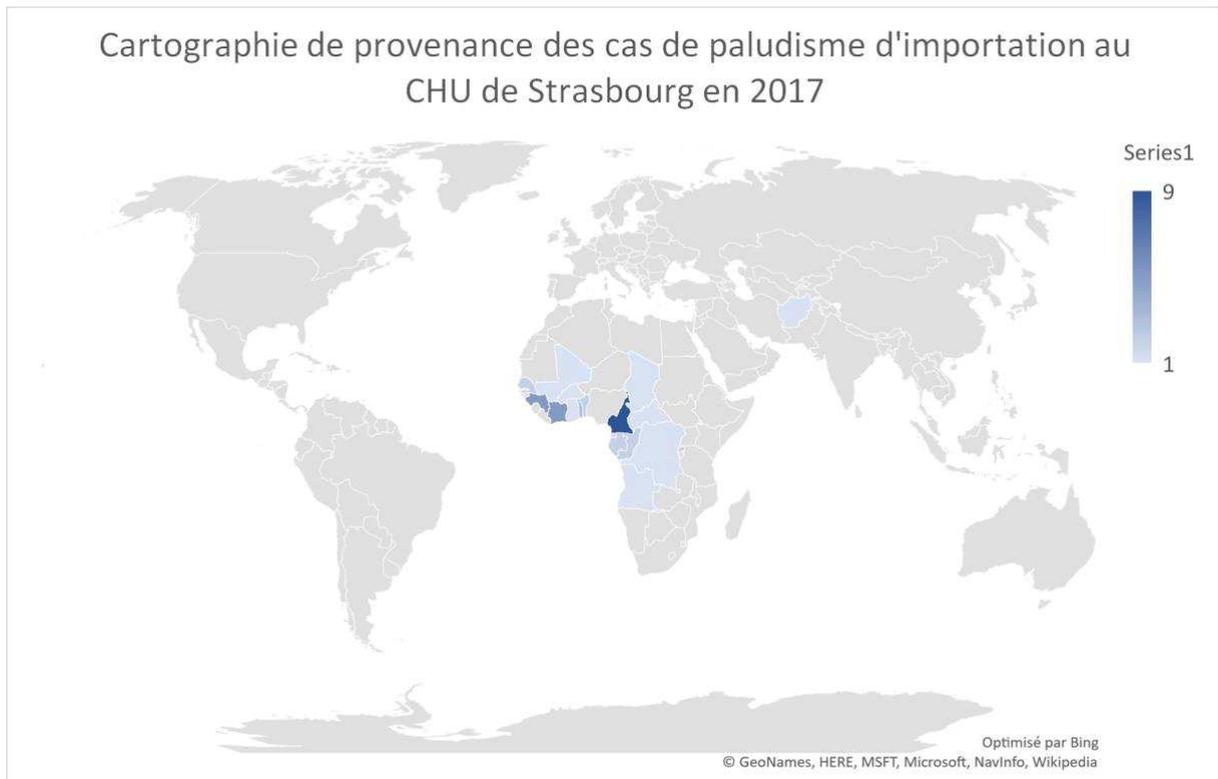
La moyenne d'âge était de 35,2 ans.

Les professions des patients en âge de travailler n'étaient pas été renseignées dans les dossiers, partie médicale ou administrative dans 17 cas sur 35 (48,5%). Deux patients ont été identifiés comme vivant dans une situation précaire.

#### **- Zones d'endémies palustres représentées.**

Lors de cette étude, 97,5 % des patients (39/40) revenaient d'une zone d'endémie palustre située en Afrique intertropicale, majoritairement de pays francophones (Cameroun, Guinée, Côte d'Ivoire).

Seulement un patient revenait d'une autre zone géographique (Afghanistan).



**Figure 14 :** Cartographie de provenance géographique des patients inclus dans l'étude. (Afghanistan N=1, Angola N=1, Bénin N=2, Burkina Faso N=1, Cameroun N=9, République centrafricaine N=1, République du Congo N=2, République Démocratique du Congo N=1, Côte d'Ivoire N=5, Gabon N=2, Ghana N=1, Guinée N=5, Mali N=1, Rwanda N= 2, Sénégal N=2, Tchad N=1, Togo N=3).

### **- Résidents-touristes.**

Les patients considérés comme touristes représentaient 70 % de la population étudiée ici (28/40).

Douze patients sur la population totale de l'étude étaient considérés comme résidents soit 30% de la population totale.

### **- Espèce plasmodiale.**

On observait que 92,5% des patients (soit 37/40) présentaient un accès palustre à *P. falciparum*. Deux patients touristes en provenance du Togo ont présentés un accès palustre à *P. ovale*. Le cas unique d'accès palustre à *P. vivax* était un patient résidant en Afghanistan.

### **- Durée de prise en charge hospitalière.**

La durée de prise en charge hospitalière était en moyenne de 3,2 jours dans la population générale (0-17 jours), de 2,7 jours chez les patients considérés comme touristes (0-9 jours), et de 3,8 jours chez les résidents (0-17 jours).

### **- Saisonnalité.**

Quinze pourcents des accès palustres vus aux urgences du CHU de Strasbourg en 2017 ont eu lieu l'hiver (6/40), 17,5% au printemps (7/40), 32,5 % au cours de l'été (13/40), et 35% en automne (14/40).

### **- Délais entre l'arrivée en métropole et le début des symptômes d'accès palustre.**

Dans la population globale, quel que soit de diagnostic d'espèce, on observait que l'accès palustre survenait en moyenne 15,5 jours (0-150 jours), avec une médiane à 5 jours, après le retour en métropole.

### ***-P. falciparum***

Concernant l'ensemble des accès à *P. falciparum*, le délai moyen d'apparition des symptômes après le retour en métropole était de 7,5 jours (0-56 jours) avec une médiane à 4 jours.

Pour les accès à *P. falciparum* non grave, le délai moyen était de 6,6 jours (0-21 jours).

### **-Résidents**

Le délai entre l'arrivée en métropole et le début des symptômes était en moyenne de 11,2 jours (1-90 jours) avec une médiane à 3 jours, si l'on prend en compte tous les accès quelle que soit l'espèce.

Ce délai était en moyenne de 4 jours avec un intervalle plus réduit (1-10 jours) ; une médiane à 3 jours si l'on ne considère que les patients (n=11) ayant présenté un accès palustre à *P. falciparum*.

Parmi les patients considérés comme résidents, trois ont fait un accès palustre grave. Le délai, pour ces patients, entre leur arrivée en métropole et le début des symptômes était en moyenne de 2,7 jours (1-4 jours).

Concernant les patients considérés comme résidents ayant un antécédent connu de paludisme (n=9) et présentant un accès palustre à *P. falciparum*, ce délai était en moyenne de 4,4 jours (1-10 jours) avec une médiane à 3,5 jours, contre une moyenne de 2 (2-2 jours) jours concernant les patients sans antécédent connu de paludisme (n=2).

### **-Touristes**

Pour les patients considérés comme touristes, le délai entre l'arrivée en métropole et le début des symptômes était évalué en moyenne à 18 jours (0-150 jours) avec une médiane à 8,5 jours toute espèce confondue. On constatait en moyenne un délai de 9 jours (0-56 jours) chez les patients ayant présenté un accès palustre à *P. falciparum*, avec une médiane à 7 jours.

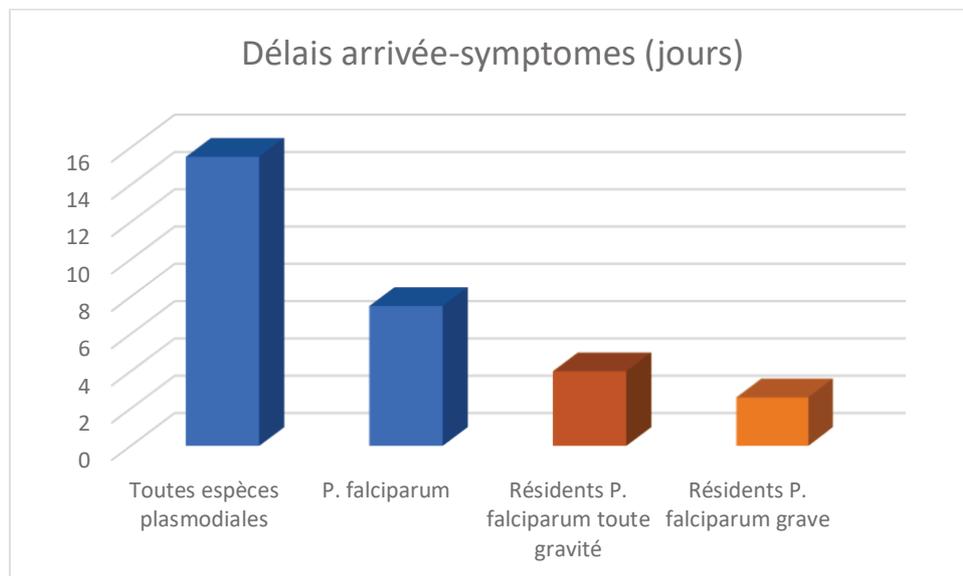
Parmi les patients considérés comme touristes, deux ont fait un accès palustre grave à *P. falciparum*, avec un délai entre leur arrivée en métropole et le début de leurs symptômes estimé en moyenne à 29 jours (2-56 jours).

### **-Accès palustres graves (*P. falciparum*)**

Le délai moyen d'apparition des symptômes était de 13,2 jours (1-56 jours) avec une médiane à 3 jours.

### **-Autres espèces**

Deux patients au sein de la population de l'étude avaient présenté un accès palustre à *P. ovale*, et un patient à *P. vivax*. Le délai d'apparition moyen des symptômes était de 120 jours (90-150 jours) pour les accès palustres autre qu'à *P. falciparum*.



*Figure 15 : Graphique présentant les délais entre l'arrivée en métropole et début des symptômes en fonction des différents groupes de patients : accès palustres toutes espèces confondues (15,5 jours), Accès palustres à *P. falciparum* (7,5 jours), Accès palustres toute gravité chez les patients considérés comme résidents en zone d'endémie à *P. falciparum* (4 jours), Accès palustre grave chez les patients considérés comme résidents en zone d'endémie à *P. falciparum* (2,7 jours).*

### **- Antécédents personnels.**

Parmi la population de l'étude, 47,5% des patients (19 patients sur 40) étaient connus pour avoir un antécédent de paludisme, et parmi eux 47,3% étaient considérés comme résidents.

Parmi les patients avec accès palustre grave, 60 % présentaient un antécédent de diabète (3/5), et parmi eux, deux de ces patients avaient un antécédent de paludisme surajouté. Le dernier patient avait un antécédent connu de paludisme seul.

Un patient seulement, à l'issue d'un séjour touristique en Côte d'Ivoire, présentait un antécédent connu de VIH. On ne relevait pas de prise de chimioprophylaxie dans ce dossier. Le délai d'apparition des symptômes était de 6 jours. Il présentait biologiquement une leucopénie 2,04G/L avec une lymphopénie à 0,41G/L, CRP 35mg/L, pas d'hyperbilirubinémie, lactates à 1,89 mmol/L, un accès palustre à *P. falciparum* avec une parasitémie < 0,1%.

Les données anamnestiques sont résumées dans le Tableau 1, et présentées dans la population totale de l'étude ainsi que dans les groupes résidents et touristes.

Données	Caractéristiques	Population totale N=40	Touristes n=28	Résidents n=12
Sexe	M	27	18	9
	F	13	10	3
Age (ans)	(moyenne, écart)	35,2 (2-66)	35,3 (4-66)	35,2 (2-64)
Accès Palustre grave	(Nombre, %)	(5, 12,5%)	(2, 7,1%)	(3, 25%)
Pays	Cameroun	(9, 22,5%)	(6, 21,4%)	(3, 25%)
	Côte d'Ivoire	(5, 12,5%)	(4, 14,0%)	(1, 8,3%)
	Guinée	(5, 12,5%)	(4, 14,0%)	(1, 8,3%)
	Togo	(3, 7,5%)	(3, 10,7%)	0
	Autres pays AIT*	(17, 42,5%)	(11, 39,3%)	(6, 50%)
	Autres pays hors AIT *(Afghanistan)	(1, 2,5%)	0	(1, 8,3%)
Espèce (N, %)	<i>falciparum</i>	(37, 92,5%)	(26, 92,9%)	(11, 91,7%)
	<i>vivax</i>	1	0	1
	<i>ovale</i>	2	2	0
Délais arrivée/symptômes (jours)	(moyenne; médiane)	(16; 5)	(18; 8,5)	(11,2; 3)
Délais arrivée/symptômes accès palustre <i>P. falciparum</i> (jours)	(moyenne; médiane)	(7,5; 4)	(9; 7)	(4; 3)
Délais arrivée/symptômes accès plustre grave (jours)	(moyenne; médiane)	(13,2; 3)	(29; 29)	(2,7; 3)
Précarité		(2, 5%)	(1, 3,6%)	(1, 8,3%)
Antécédents	Paludisme	(19, 47,5%)	(10, 35,7%)	(9, 75%)
	VIH	(1, 2,5%)	(1, 3,6%)	0
	Diabète	(3, 7,5%)	(1, 3,6%)	(2, 16,7%)

(n : nombre de patients, AIT : Afrique Intertropicale)

**Tableau 1 :** Données démographiques et anamnestiques de la population étudiée ; en termes de sexe, de notion de précarité, de pays de provenance, d'espèce plasmodiale, de délais entre le retour de zone d'endémie et le début des symptômes, d'antécédents personnels pouvant modifier l'immunité, respectivement dans la population totale, dans le groupe des touristes et dans le groupe des résidents.

## b) Données cliniques à l'admission aux urgences.

### - Présence de céphalées.

La présence de céphalées à l'admission au service des urgences sans critère d'intensité était mentionnée dans les dossiers chez 70% des patients de la population (28/40) contre 17,5% d'absence de céphalée (7/40) mentionnée.

Cette donnée clinique n'avait pas été recueillie chez 12,5% des patients de la population étudiée (5/40) avec parmi deux cas de paludisme cotés comme graves.

### **- Présence d'arthro-myalgies.**

La notion clinique simple de douleurs articulaire était mentionnée chez 27,5% des patients (11/40), notifiée comme absente chez 15% des patients (6/40) ; et non mentionnée chez 57,5% des patients (23/40).

La présence à l'interrogatoire lors de la prise en charge de douleurs musculaires était signalée chez 42,5 % des patients (17/40). On notait l'absence de données sur ce point chez 45% des patients (18/40) de la population étudiée.

### **- Vomissements.**

On remarquait que 37,5 % des patients (15/40) présentaient des vomissements à leur admission. L'absence de vomissements était signalée chez 47,5% de la population (19/40) ; et la donnée ne figurait pas dans le dossier pour 15% des patients (6/40).

### **- Ictère cutanéomuqueux clinique.**

Ce symptôme était décrit chez 7,5% des patients (3/40), et un tiers de ces patients avaient un taux de bilirubine totale supérieur au seuil définissant un accès palustre grave (bilirubinémie  $>50\mu\text{mol/l}$ ). Parmi les 20% de patients (8/40) patients où l'absence d'ictère clinique était clairement indiquée, 12,5% (1/8) avaient néanmoins un taux de bilirubine élevé au-dessus du seuil théorique ictérique<sup>30</sup>.

La notion d'ictère n'était pas renseignée dans 72,5% des dossiers (29/40) mais 93,1% (27/29) d'entre eux avaient eu un dosage de la bilirubine à l'admission aux urgences et 14,8% (4/27) présentaient un taux de bilirubine élevé au-dessus du seuil théorique ictérique<sup>34</sup>.

---

<sup>30</sup> Seuil biologique au-dessus duquel théoriquement apparaît l'ictère clinique (Bilirubine  $>40\mu\text{mol/l}$ )

### **- Présence de saignements.**

Seulement 5% des patients (2/40) présentaient à l'admission un saignement extériorisé sans aucune nécessité transfusionnelle, et l'on retrouvait 17,5% des dossiers (7/40) faisant état de l'absence de saignement. Cette donnée était manquante pour 77,5% des patients (31/40).

### **- Présence de dyspnée.**

La notion d'une dyspnée clinique simple<sup>32</sup> sans seuil ou notion d'oxygénorequérance a été recueillie. Elle était présente chez 5% des patients de la population (2/40), absente chez 80 % des patients (32/40 et non indiquée chez 15% des patients (6/40).

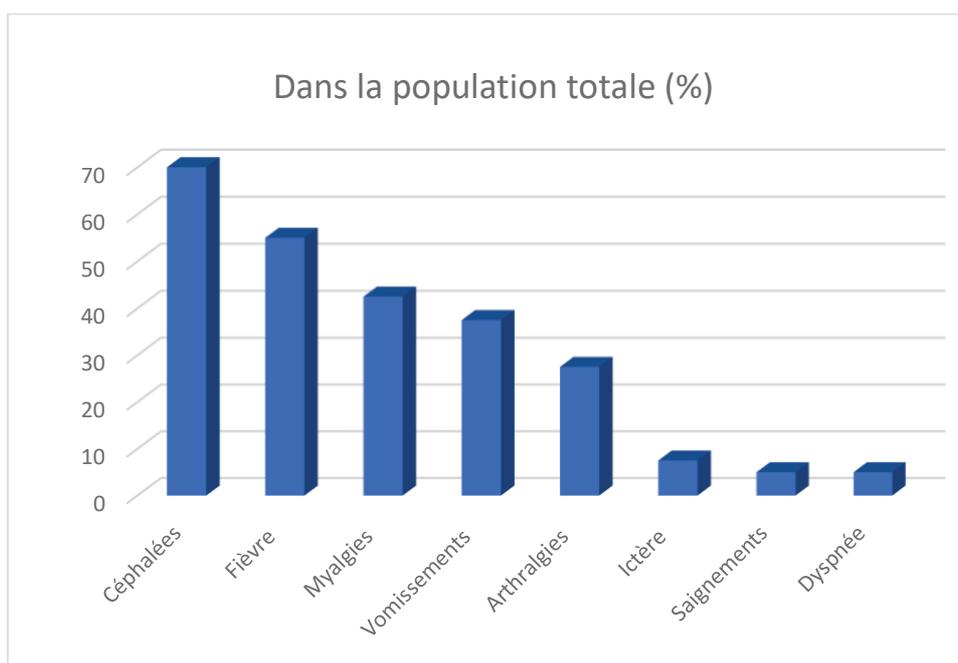
### **- Fièvre**

La température corporelle était recueillie systématiquement à l'admission aux urgences. Elle était mesurée en moyenne à 38,6°C dans la population totale. La notion de fièvre, définie comme une température corporelle supérieure à 38,2°C, était présente chez 55% de la population globale, chez 72% des patients considérés comme résidents et chez 50% des patients considérés comme touristes.

La *figure 16* reprend les caractéristiques cliniques des accès palustres à l'admission aux urgences dans la population totale de l'étude.

---

<sup>32</sup> Dyspnée : Inconfort respiratoire pour un niveau d'activité n'entraînant normalement pas de gêne (définition du collège des enseignants de pneumologie 2015). (40)



**Figure 16 :** Graphique présentant les taux des différents symptômes (céphalées, fièvre, myalgies, vomissements, arthralgies, ictère, saignements, dyspnée) relevés comme présents aux urgences du CHU dans la population totale de l'étude.

La synthèse de ces données cliniques en fonction de la population totale, du sous-groupe touristes, et du sous-groupe résidents est décrite dans le *Tableau 2*.

Données	Caractéristiques	Population totale n=40	Touristes n=28	Résidents n=12
Clinique	Tension artérielle (mmHg)	117/74	119/74	113/75
	Température (°C) (population %)	(38,6; 55%)	(38,5; 50%)	(38,9; 72%)
	Vomissements (n; %)	(15; 37,5)	(10; 35,7)	(5; 41,7)
	Ictère (n; %)	(3; 7,5)	(1; 3,6)	(2; 16,7)
	Arthralgies (n; %)	(11; 27,5)	(7; 25,0)	(4; 33,3)
	Myalgies (n; %)	(17; 42,5)	(13; 46,4)	(4; 33,3)
	Saignements (n; %)	(2; 5)	(2; 7,1)	NC
	Céphalées (n; %)	(28; 70)	(22; 78,6)	(6; 50)
	Dyspnée (n; %)	(2; 5)	(2; 7,1%)	0

(n : nombre de patients, NC : donnée non connue)

**Tableau 2 :** Données cliniques de la population étudiée : (tension artérielle, température corporelle, vomissements, ictère, arthralgies, myalgies, saignements, céphalées, dyspnée) respectivement dans la population totale, dans le groupe des touristes et dans le groupe des résidents.

### **c) Paramètres biologiques.**

#### **- Population totale.**

Concernant l'échantillon total, on retrouvait en moyenne : un taux d'hémoglobine à 13,1g/dl (7,3-16,8g/dl), leucocytes 5,6G/l (2,04-10,86G/L), PNN 4,0G/l (1,08-7,49G/l), lymphocytes 1,0G/l (3,16-3,1G/l), pas d'hyper éosinophilie, CRP 131,2mg/l (8,1- 369,5G/l), plaquettes 110G/l (28-264G/l), bilirubinémie totale 27,6 µmol/l (6,7-110 µmol/l), DFG (CKD-EPI)<sup>33</sup> 92,2ml/min (10-154ml/min) et lactates 1,7 mg/l (4-0,56mg/l).

La parasitémie était en moyenne à 1,64 % (0,01-12,5%), la durée de traitement moyenne de 3 jours.

#### **- Accès palustre à *P. falciparum*.**

Chez les patients ayant présentés un accès palustre à *P. falciparum* par rapport à la population totale on retrouvait en moyenne: un taux d'hémoglobine similaire à 13,3g/dL (10-16,8g/dL), des leucocytes à 5,5G/L (2,04-10,86G/L), des PNN à 4,0G/L (1,8-7,49G/L), des lymphocytes à 1,0G/L (0,16-3,1G/L), avec une CRP à 131,6 mg/L (8,1-369,5G/L), une thrombopénie à 108G/L (28-264G/L), une bilirubinémie à 27,8 µmol/l (6,7-110µmol/l), lactates 1,78mg/L(0,9-4, DFG (CKD-EPI)<sup>18</sup>à 88ml/min (10-128 ml/min), parasitémie à 2,09% (0,1-12,5%).

#### **- Résidents, accès à *P. falciparum*.**

Chez les patients considérés comme résidents et ayant fait un accès palustre à *P. falciparum*, ce qui représentait un groupe de 11 patients, on retrouvait en moyenne :

---

<sup>33</sup> DFG (CKD-EPI) : débit de filtration glomérulaire déterminé selon la l'équation CKD-EP, méthode de calcul du laboratoire du CHU de Strasbourg par défaut

hémoglobine 12,96 g/dl (10-16,8g/dl), leucocytose 6,12 G/L(2,08G/L-10,86 G/L), PNN 4,7G/L (1,08-7,49G/L), lymphocytes 0,96G/L (0,16-3,1G/L), une CRP à 185,35 mg/L (38,8-369,5mg/L), une thrombopénie plus marquée à 87,5 G/L (34-247G/L), bilirubinémie 31,6  $\mu$ mol/L (9,1-91,8  $\mu$ mol/L), lactates à 2,3 mg/L (1,05-4mg/L), parasitémie 1,8% (0,1-4%), DFG (CKD-EPI) 76,2 ml/min (10-113ml/min), par rapport au groupe *P. falciparum* total.

La synthèse de ces données biologiques en fonction de la population totale, du sous-groupe touristes, et du sous-groupe résidents est décrite dans le *Tableau 3*.

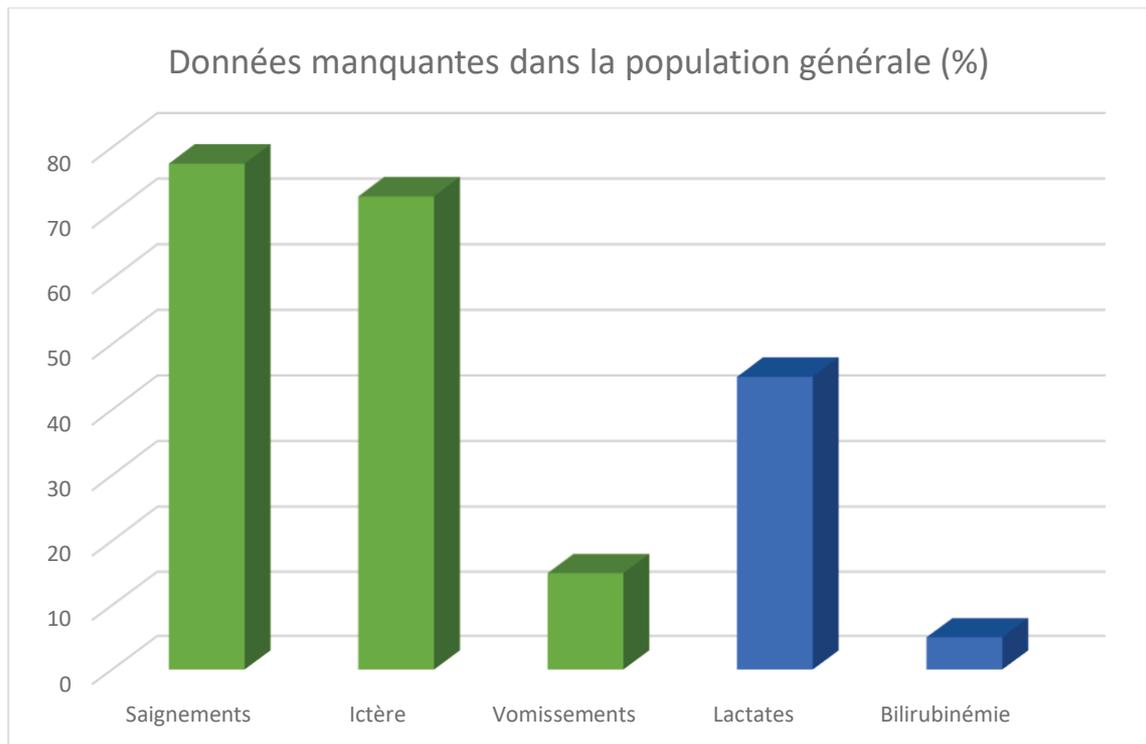
Données	Caractéristiques	Population totale N=40	Touristes n=28	Résidents n=12
Biologie	Hémoglobine (g/dl)	13,1	13,4	12,5
	Leucocytes (G/l)	5,6	5,3	6,1
	PNN (G/l)	4	3,7	4,6
	Lymphocytes (G/l)	1	1	1
	CRP (mg/l)	131,2	108,7	173,5
	Plaquettes (G/l)	110	115,4	96,8
	Bilirubinémie ( $\mu$ mol/L)	27,6	25,9	31,6
	Clairance CKD-EPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	92,2	94,5	84
	Lactates (mmol/l)	1,7	1,5	2,3
	Parasitémie (%)	1,7	2,1	1,8

(n: nombre de patients, PNN : polynucléaires neutrophiles)

*Tableau 3* : Caractéristiques biologiques des accès palustres dans la population totale de l'étude et dans les groupes résidents et touristes(hémoglobine, leucocytes, PNN, lymphocytes, CRP, Plaquettes, Bilirubinémie, Clairance de la créatinine, lactates, parasitémie).

#### d) Données manquantes.

La *figure 20* reprend les données cliniques et biologiques manquantes dans les dossiers décrites plus haut.



*Figure 17 : Graphique présentant les taux de données manquantes cliniques et biologiques dans la population générale de l'étude, données participant notamment au diagnostic de d'accès palustre grave.*

#### **e) Paludisme grave.**

On retrouvait 12,5% de cas d'accès palustre grave (5/40) à *P. falciparum* (100% des cas), dont deux enfants âgés de 2 et 12 ans.

Nous n'avons pas identifié de situation de précarité chez ces patients et tous rentraient de zone d'endémie africaine inter-tropicale.

Soixante pour cent de ces patients avaient comme antécédent un diabète (3/5), et cela constituait 100% de la population adulte ayant présenté un accès palustre grave.

Quarante pour cent des patients (2/5) avaient un antécédent d'accès palustre. Soixante pour cent des patients (3/5) étaient considérés comme résidant en zone d'endémie, les deux autres cas étaient considérés comme touristes.

Deux d'entre eux avaient pris une chimioprophylaxie anti palustre mais avec une observance non optimale pour l'un, les données manquaient pour le second.

La durée de prise en charge hospitalière était de 7,2 jours en moyenne (4-17 jours) dans la population ayant présenté un accès palustre grave.

Cliniquement, 40% présentaient des vomissements (2/5), 20% des arthralgies (1/5), 20% des céphalées (1/5). La notion de dyspnée était mentionnée comme absente dans 60% des cas (3/5) avec absence de données pour les 2 autres cas ; pas de données concernant la présence de saignement, ou ictère pour ces cinq cas.

On relevait une tension artérielle moyenne de 91/52 mmHg (systolique 85-97mmHg ; diastolique 40-62mmHg) et une fièvre à 39,1°C (36,4-41°C).

Biologiquement, la CRP était élevée, avec une moyenne à 234 mg/L (86-369 mg/L) contre 116 mg/L en moyenne chez les patients ayant un accès palustre non grave. Les plaquettes étaient diminuées à 83,8 G/L en moyenne (34-142G/L), la bilirubine élevée à 43,8 µmol/L (12,3-110 µmol/L) contre 25,1µmol/ concernant les accès palustres non graves, et les lactates à 2,9 mmol/L en moyenne (0,9-4 mmol/L) contre 1,36 mmol/L retrouvé en moyenne pour les accès palustres non graves.

La clairance de la créatinine était en moyenne de 30ml/min/1,73m<sup>2</sup> avec 2 patients sur 5 où le dosage avait été réalisé mais n'était pas disponible à la consultation du dossier. Le taux de parasitémie était en moyenne à 1,83 % (<0,1%-4%) contre 1,67% en moyenne pour les accès palustres simples

Quatre-vingt pourcent des patients (4/5) ont été traités par artésunate sur une durée de trois jours, ce qui entre dans le cadre les recommandations en vigueur en

2017. Un patient a été traité par quinine un jour, puis artesunate un jour, puis arteminol-piperaquine.

#### **f) Chimio prophylaxie.**

On constate que seuls 27,5% de la population étudiée soit 11 patients sur 40 ont pris une chimio prophylaxie, et tous étaient considérés comme touristes. Ceci représentait alors 39,3% (11/28) de ce groupe.

Les patients avaient comme molécule prescrite, dans 4 cas de la doxycycline, dans 3 cas de la malarone, et dans 2 cas de la méfloquine. Pour les deux dossiers restants, un des patients n'avait pas pu renseigner la molécule prise, et dans l'autre cas la molécule n'a pas été relevée, sans plus de détails notifiés.

Parmi eux, seuls 27,3% des patients (3/11), d'après leur interrogatoire retranscrit, ont eu une bonne observance du traitement. Les molécules de chimio prophylaxie prescrites étaient dans ces cas de la malarone et la doxycycline . Pour le troisième cas, la molécule n'était pas retranscrite dans le dossier.

#### **g) Traitements.**

Parmi les cas d'accès palustre non grave à *P. falciparum*, 68,8% des cas ont été traités par artémol-piperaquine (22/32), 18,75% des patients par arthéméter-luméfantrine (7/32), et par atovaquone-proguanil dans 6,25% des cas (2/32), avec des durées de traitement de 3 jours.

Les accès palustres non grave survenus chez les mineurs ont été traités par arteminol-pipéraquline en accord avec les recommandations en vigueur. (3)

À noter qu'un accès palustre non grave à *P. falciparum* chez un adulte a été traité par artésunate avec relais précoce par arteminol-pipéraquline, le patient n'a pas souhaité être hospitalisé et est sorti contre avis médical.

Les deux accès palustres à *P. ovale* ont été traités par chloroquine, ainsi que l'accès palustre à *P. vivax*.

#### h) Survie.

Nous notons qu'aucun patient inclus dans l'étude n'est décédé dans les suites de la prise en charge de l'accès palustre étudié.

L'ensemble des caractéristiques thérapeutiques de ces patients, en termes de traitement et de chimioprophylaxie, est résumée dans le Tableau 4, concernant la population totale et dans les groupes résidents et touristes.

Données	Caractéristiques	Population totale N=40	Touristes n=28	Résidents n=12
Chimioprophylaxie (n, %)	Prise	(11, 27,5%)	(11, 39,3)	0
	Atovaquone-proguanil	(3, 7,5%)	(3, 27,3%)	0
	Doxycycline	(4, 10%)	(4, 36,4%)	0
	Méfloquine	(2, 5%)	(2, 18,1%)	0
	NC	(2, 5%)	(2, 18,1%)	0
	Bonne observance	(3, 7,5%)	(3, 27,3%)	0
Traitements de l'accès	ACT	(28, 70%)	(20, 71,4%)	(8, 66,6%)(72,7% accès à <i>P. falciparum</i> )
	Atovaquone-proguanil	(2, 5%)	(2, 7,1%)	0
	Artesunate	(5, 12,5%)	(2, 7,1%)	(3, 25%) (100% accès grave)
	Quinine	(2, 5%)	(2, 7,1%)	0
	Chloroquine	(3, 7,5%)	(2, 7,1%)	(1, 8,3%) (100% accès à <i>P. vivax</i> )

(n: nombre de patients, ACT : dérivés artémisinine)

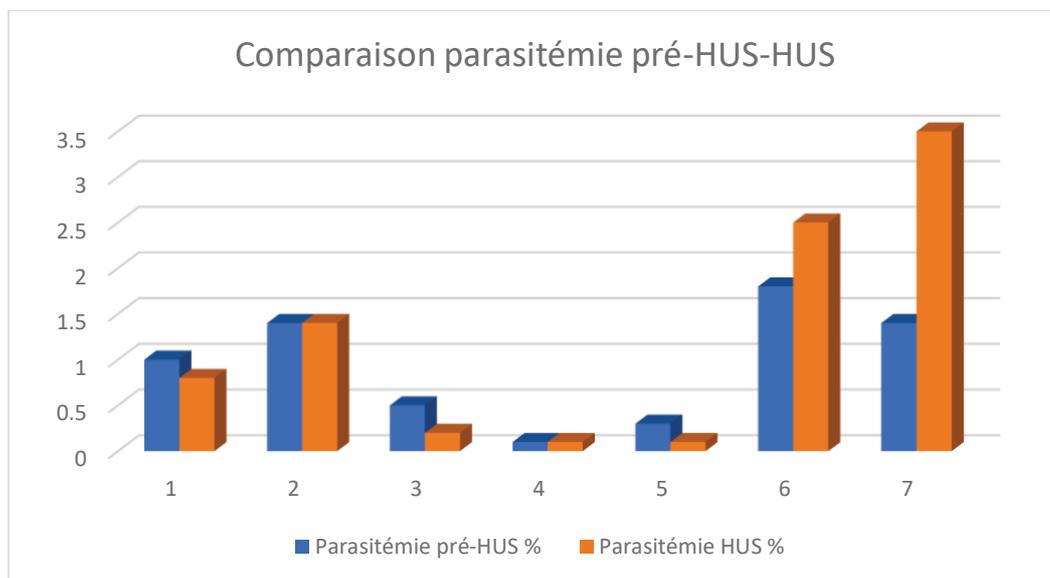
**Tableau 4 :** Caractéristiques thérapeutiques, données concernant la prise de chimioprophylaxie antipalustre (molécules prises) ; respectivement dans la population totale, dans le groupe de touristes et dans le groupe des résidents.

### i) Parasitémie ville-hôpital.

Sept patients sur 40, soit 17,5% de la population étudiée, avaient réalisé une parasitémie en laboratoire de ville, ou dans un autre centre hospitalier, ou clinique avant de se présenter au service des urgences du CHU. Les sites répertoriés étaient : la clinique Sainte Odile, l'Hôpital de Sélestat, des laboratoires privés de ville (centre-ville de Strasbourg), ainsi que la clinique Rhéna.

Le diagnostic d'espèce réalisé en pré-HUS et celui fait aux HUS concordait pour tous les cas de cette étude.

Concernant le taux de parasitémie, une différence était présente entre les taux mesurés lors de l'analyse microbiologique pré-CHU et celle faite un laboratoire du CHU (figure 19).



**Figure 18 :** Graphique comparant, pour chacun des sept patients ayant eu un diagnostic biologique avant la prise en charge aux HUS (n°1-7), les taux de parasitémie avec ceux retrouvés à l'admission aux HUS.

## VIII. Discussion.

Nous avons pu mettre en évidence l'impression clinique selon laquelle les patients vivants en zone impaludée et ayant été pris en charge au CHU de Strasbourg, déclenchent un accès palustre dans les jours suivant leur arrivée en métropole.

Le délai entre l'arrivée en métropole et le début des symptômes, concernant les cas d'accès palustre constatés, est concordant avec les données de physiopathologie du cycle parasitaire. Ce délai était en moyenne de 15,5 jours toutes espèces plasmodiales confondues, et de 7,5 jours chez les patients présentant un accès palustre à *P. falciparum*. Chez les résidents avec accès palustre à *P. falciparum* ce délai était observé en moyenne à 4 jours en moyenne, à 2,7 jours pour les cas d'accès palustre grave à cette même espèce plasmodiale. Les patients considérés comme touristes présentant un accès palustre à *P. falciparum* observaient un délai de 9 jours entre le retour en métropole et le début des symptômes.

Ces résultats sont concordants avec les données nationales du CNR en 2017, retrouvant un délai d'apparition des symptômes concernant les accès palustres à *P. falciparum*, en France métropolitaine à 5 jours (plus de 90% des cas totaux survenaient dans la semaine suivant le retour).

Nous avons évoqué les mécanismes immunologiques complexes impliquant l'immunité innée et adaptative qui entrent en jeu lors des différentes phases de l'infection parasitaire, ainsi que le phénomène de tolérance immunitaire.

De nombreuses études ont montré l'influence du stress psychologique sur le système immunitaire. On peut formuler l'hypothèse simple, selon laquelle, l'arrivée en métropole d'un patient vivant en zone d'endémie pourrait être un évènement

générateur d'un stress psychologique important, ayant pour conséquence une certaine dysimmunité, aboutissant à une diminution de la tolérance immunitaire au *Plasmodium*. (41)

Dans un deuxième temps, l'arrivée en métropole du patient résidant en zone d'endémie interrompt l'exposition son régulière au *Plasmodium* ce qui amende probablement, dans un délai incertain, le phénomène de prémunition, et favorise l'apparition de la symptomatologie palustre. Dans cette étude, les groupes résidents et touristes n'était pas statistiquement comparables, ce qui ne nous permet pas d'appuyer cette hypothèse.

Matthew M Ippolito et al. ont rédigés en 2018 une revue de la littérature, regroupant les données de plusieurs études récentes sur l'interaction entre le microbiome des mammifères et le cycle du plasmodium.

Le microbiome était défini comme étant l'information génétique portée par les micro-organismes commensaux ou microbiote (bactéries, virus, champignons, eucaryotes et archées<sup>38</sup>).

Le microbiote humain était décrit comme constitué de plusieurs écosystèmes différents situés en différentes zones anatomiques (peau, tube digestif ...) propre à chaque individu. Certaines études avaient déjà décrit les interactions entre le microbiome intestinal de l'*Anophèle* et le *Plasmodium*, influant notamment sur l'efficience de la transmission lors de la piqûre. Les études récentes, réalisées chez les mammifères (souris et humain), prenaient en compte plusieurs aspects et stades de l'infection.

---

<sup>38</sup> Archées : microorganismes procaryotes.

Il a été observé un changement de la composition du microbiote intestinal après l'infection par *Plasmodium*, en faveur de la prolifération de *Escherichia coli* et de *Salmonella spp non typhi* avec observation clinique d'une augmentation de la prévalence d'infections disséminées à *Salmonella* chez les enfants du groupe étudié.

L'hypothèse d'une protection conférée par l'influence de la composition du microbiote sur l'immunité humorale a aussi été explorée. Ainsi certaines souches d'*E. coli* (O86:B7) permettaient la production d'anticorps anti-alpha-galactosyl impliqués dans des réactions croisées avec les sporozoïtes de *Plasmodium spp.*

Une étude de cohorte, menée avec de jeunes enfants maliens exposés à *P. falciparum*, retrouvait par ailleurs un profil de microbiote intestinal à tendance protectrice vis-à-vis du parasite avec prédominance de *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Escherichia spp.*, et *Shigella spp.* Le microbiome n'influe cependant pas sur l'incidence des états fébriles liés au *Plasmodium*, ce qui suggère une modulation immunitaire partielle, n'ayant pas d'influence sur la phase intra-érythrocytaire.

Une autre étude montrait que l'apport de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* per os (yahourt) aux modèles murins, était suivie d'une charge parasitaire moindre, et infections moins sévères. Ceci était aussi observé après traitement préalable par antibiothérapie. (42)

Par ailleurs, la composition du microbiote cutané jouerait aussi un rôle, concernant l'attraction des *Anophèles* via la production de molécules olfactives plus ou moins attirantes pour l'insecte. Une prédominance commensale cutanée de

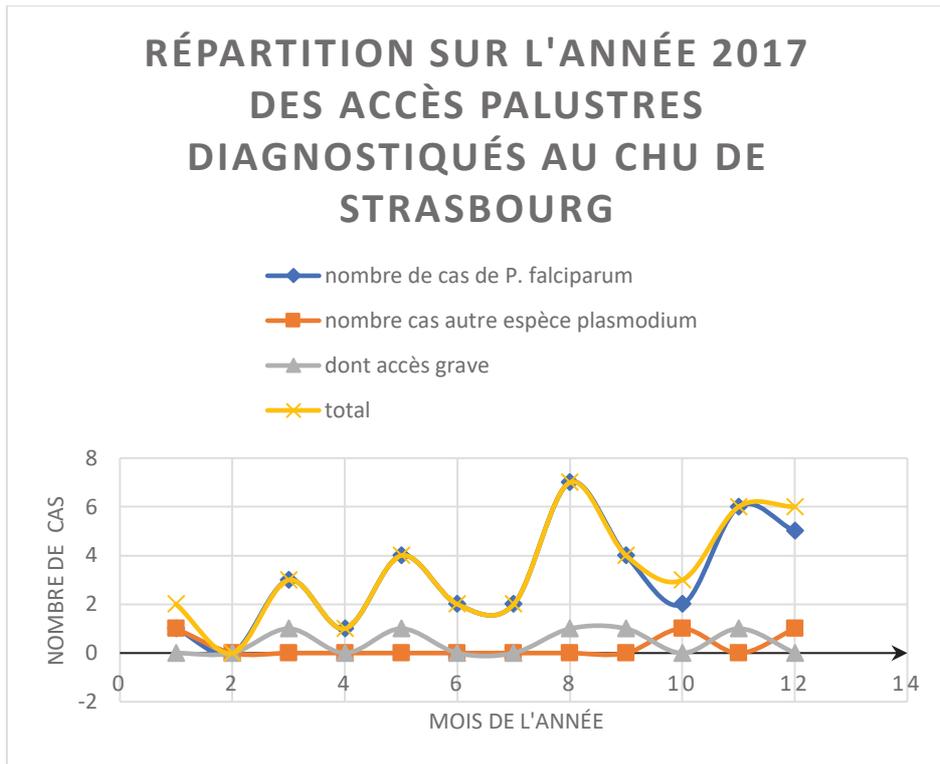
*Staphylococcus*, serait attractive pour les moustiques alors qu'une flore cutanée riche serait moins susceptible de les attirer. (43)

Ces études sont autant de pistes concernant les moyens de lutte contre la maladie, ainsi que des modifications de tolérance immunitaires parasite-hôte liées à l'environnement. On peut, à la lumière de ses éléments, formuler l'hypothèse qu'une modification du microbiote intestinal lors d'un changement drastique d'environnement, de régime alimentaire, comme par exemple lors de l'arrivée en métropole, soit responsable d'une modification de la tolérance immunitaire et puisse participer à favoriser l'accès palustre chez les patients revenant de zone d'endémie.

Concernant les objectifs secondaires de cette étude, les résultats retrouvés dans la population étudiée sont proches des statistiques observées en 2017 en France métropolitaine ; 97,5 % des patients de l'étude provenaient d'Afrique intertropicale contre, 92,5% des patients pour les statistiques nationales. Dans la population de l'étude, 92,5% présentaient un accès palustre à *P. falciparum*, contre 88,2 % observés en France Métropolitaine.

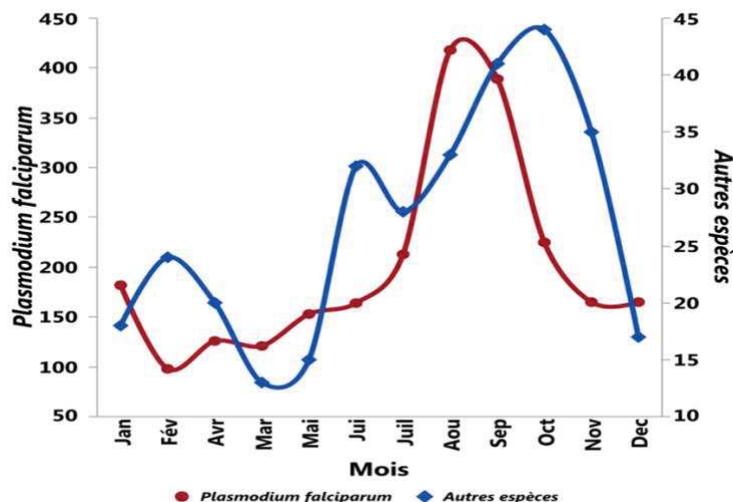
#### Saisonnalité :

Du fait de la durée de l'étude d'un an, nous avons une impression courte concernant la saisonnalité de consultation aux urgences pour accès palustre. Ces différences saisonnières avec une majorité des accès palustres constatés en été et automne, peuvent être corrélées aux périodes de flux migratoires plus ou moins importants en fonction des saisons et vacances scolaires, et dans le cas de cette étude aussi des cas groupés appartenant à la même famille.



*Figure 19* : Répartition mensuelle au cours de l'année des accès palustres de la population de l'étude, accès palustres à *P. falciparum*, autres espèces, accès palustres toute espèce confondue, accès palustres graves.

Les données françaises, concernant cette saisonnalité en 2017, montrent un pic de fréquence des cas de paludisme à *P. falciparum* entre juillet et octobre.



*Figure 20* : Distribution mensuelle des cas de paludisme déclarés par le réseau des correspondants du CNR du paludisme, France métropolitaine, année 2017, d'après CNR paludisme rapport d'activité 2017.(4)

#### -Données cliniques :

Concernant les symptômes relevés comme présents, on notait en premier lieu les céphalées qui concernait 70% de la population de l'échantillon, puis les myalgies 42,5% de la population, les vomissements 37,5% de la population, les arthralgies 27,5%, l'ictère relevé comme présent chez 7,5% de la population, puis en dernier lieu les saignements de tout type et la notion de dyspnée présents respectivement chez 5% de la population.

Le rapport du CNR pour l'année 2017 ne faisait état cliniquement que de la présence ou non de vomissements. On retrouvait 20,8% de vomissements lors des accès simples au cours de l'année 2017, toute espèce plasmodiale confondue.

#### -Données biologiques :

Les données biologiques traitées étaient caractérisées par une CRP élevée (131,2 mg/l en moyenne dans la population totale), une thrombopénie modérée (110G/l) n'ayant nécessité aucun support transfusionnel dans la population de l'étude.

Quinze pour cent des patients seulement sur la population de l'échantillon présentaient une hémoglobine inférieure à 12g/dl et on relevait une hyperbilirubinémie modérée avec une moyenne à 27,6  $\mu\text{mol/l}$ , observée supérieure au seuil d'apparition de l'ictère clinique (défini comme bilirubine > 40  $\mu\text{mol/L}$ ) dans 6 cas soit 15% des patients de la population. L'hyperlactatémie était plutôt modérée en moyenne à 1,7mmol/l ; la parasitémie était peu élevée à 1,7% en moyenne, trois prélèvements seulement retrouvaient une parasitémie  $\geq 4\%$  sans observation de symptomatologie particulièrement bruyante, mais d'une thrombopénie plus importante que la moyenne sur

la population totale (45,3 G/l contre 109,8 G/l, et 83,0 G/l chez les patients présentant un accès palustre grave). Était quasi constante une lymphopénie modérée réactionnelle ; la fonction rénale était globalement conservée.

#### -Accès palustre graves :

Dans la population totale de cette étude, on décrivait un taux de 12,5% d'accès palustre grave. Le rapport du CNR paludisme 2017 retrouvait un taux similaire avec 14,5% d'accès grave dans la population métropolitaine. (4)

On remarquait que tous les cas d'accès palustres graves présentaient un antécédent de paludisme connu. De plus on observe tous les patients cumulant l'antécédent de paludisme et de diabète, ici représentant un groupe de très faible puissance, ont fait un accès palustre grave dans la population étudiée.

Se pose la question de la tolérance immunitaire du plasmodium dans un contexte de maladie modulant l'immunité notamment innée comme le diabète.

Sanjay Kalra et al. en 2017 ont publié un article qui reprenait des travaux ayant étudiés le lien entre diabète et paludisme. Certaines études retrouvaient qu'un seuil de glycémie supérieur à 1,55g/L augmentait significativement le risque infectieux. Ceci pourrait être dû à une baisse de l'immunité médiée par les Lymphocytes T, et à une meilleure biodisponibilité du glucose pour *P. falciparum*.

L'hypothèse que les *Anophèles* seraient plus attirés par la signature olfactive des personnes en hyper-glycémie était aussi soulevée.

Les patients ayant comme antécédent un diabète de type 2, présentaient des accès palustres atypiques, sans fièvre, avec défaillance multi-organes, vomissements,

coma d'apparition rapide et de durée prolongée. Une parasitémie, même basse, pouvait être à l'origine de symptômes sévères chez les patients diabétiques, du fait notamment d'une possible dysautonomie avec bradycardie aggravant la macro-angiopathie pré-existante, de l'agrégation et séquestration des globules rouges qui aggravent la micro-angiopathie sous-jacente.

L'étude de modèles murins suggérait de plus, qu'un taux d'*Anophèle* plus important serait infecté, lors des repas sanguins pratiqués sur une souris diabétique et présentant un accès palustre, en comparaison à une souris infectée non diabétique, à taux de gamétocytes circulants superposables.

Dans notre étude, nous n'avons pas tenu compte du type de traitement antidiabétique pris par les patients, pouvant aussi interférer avec la physiopathologie du *Plasmodium*

En effet, la metformine aurait des propriétés anti-paludéennes selon une étude réalisée au Ghana et pourrait être indiquée en prévention primaire chez les patients diabétiques). (44)

La survie dans cette étude était de 100%, contre une mortalité nationale estimée à 0.48% pour l'ensemble des cas de métropole sur l'année 2017.

#### -Traitements des accès palustres :

Nous avons observé un respect des recommandations actuelles en pratique, concernant les thérapeutiques mises en œuvre. Les accès palustres graves ont été traités par artésunate, comme préconisé par les recommandations, et un accès palustre non grave a été traité par quinine devant des vomissements importants.

Pour les cas de paludisme non grave à *P. falciparum*, 93,75 % des patients ont été traités en première intention par ACT (75% par arteminol-piperaquine, 18,75% par arthéméter-lumefantrine), et par atovaquone-proguanil dans 6,25% des cas, sans que la raison ne soit mentionnée. Les durées de traitement étaient en moyenne de 3 jours ce qui entre dans le cadre des recommandations en vigueur, et s'approche des statistiques nationales.

On observait la prescription d'ACT en première intention, pour les cas pédiatriques, ce qui entre également dans le cadre des recommandations en vigueur.

#### -Chimioprophylaxie :

Dans la population de cette étude, peu de patients en déplacement touristique avaient pris une chimioprophylaxie anti palustre. L'observance était la plupart du temps médiocre, ne permettant pas une bonne réduction du risque d'accès palustre. Les raisons de cette observance médiocre ne figuraient pas dans les dossiers et l'on n'observait pas de molécule plus incriminée qu'une autre.

La consultation de Voyages reste nécessaire afin de déterminer, en fonction de la balance bénéfice-risque, l'intérêt d'une telle prise médicamenteuse, aux regards des effets indésirables rencontrés pouvant participer à un défaut d'observance. Les recommandations de chimioprophylaxie évoluent très régulièrement en fonction de l'épidémiologie de la maladie (éradication, épidémies, résistances...), et s'adaptent individuellement en fonction du risque personnel lié aux zones visitées et aux comorbidités du voyageur.

### -Diagnostic biologique ville-CHU :

Concernant la comparaison diagnostic de ville-diagnostic fait au CHU, le diagnostic d'espèce concordait pour chaque cas.

Par ailleurs, une différence existait concernant les taux de parasitémie retrouvés.

Cette différence n'a pas interféré dans le diagnostic de paludisme grave ou non grave ; aucun patient ayant une parasitémie retrouvée au-dessous du seuil des 4% lors du prélèvement pré-HUS et en dessus du seuil aux HUS, et inversement.

Ceci peut être attribué à la technique de laboratoire, à l'expérience du biologiste, ainsi qu'à la cinétique de la parasitémie, les prélèvements n'ayant pas été réalisés au même moment.

Les techniques concernant le diagnostic parasitologique différaient entre les laboratoires et le CHU. Le laboratoire du Centre Hospitalier de Haguenau utilise en premier lieu la technique par LAMP, avec en fonction des résultats un contrôle sur frottis sanguin. Les prélèvements des laboratoires de ville et de la clinique Sainte Odile et Rhéna sont centralisés au Laboratoire de la Meinau qui effectue en premier lieu une technique de LAMP, ou une technique d'immunochromatographie antigénique, avec contrôle, dans les deux cas, sur frottis sanguin en cas de positivité.

### -Données manquantes :

Les données étudiées, tant cliniques que biologiques, étaient celles rapportées sur l'observation réalisée lors de l'arrivée des patients aux Urgences du CHU de

Strasbourg. Ces données sont consignées dans le dossier médical informatisé, via le logiciel *DxCare* directement par le médecin, interrogeant et examinant le patient. En 2017, il n'existait pas de protocole standardisé concernant la prise en charge des patients fébriles de retour de zone d'endémie palustre aux urgences des HUS.

Nous avons constaté qu'un certain nombre de données n'était pas présentes dans le dossier informatisé ; soit parce qu'elles n'ont pas été retranscrites, mais probablement demandées au patient, et recherchées lors de l'examen clinique, notamment dans le cas d'élément clinique absent ; soit par ce qu'elles n'ont pas été recherchées.

Ainsi, quelques critères, cliniques ou biologiques, permettant de catégoriser un accès palustre comme grave n'ont pas été retrouvés dans certains dossiers. Par exemple, on notait l'absence de la notion de saignement dans 77,5 % des dossiers, l'absence de la notion d'ictère clinique chez 72,5% des patients de la population étudiée. La notion de vomissement, qui peut conditionner le choix du traitement, était absente dans 15% des dossiers étudiés. Le taux de lactates et la bilirubinémie n'étaient pas présents sur la biologie d'admission chez respectivement 42,5% et 5 % des patients (les dosages ont été réalisés par la suite à la faveur d'un autre prélèvement sanguin).

Cependant, nous pouvons noter que chez les patients atteints de paludisme grave, les dosages de la bilirubine et des lactates ne manquaient dans aucun cas. On observait par contre, l'absence de notion d'ictère et de saignements pour les cinq cas que comptait la population de patients atteints de paludisme grave ; les céphalées n'avaient pas été rapportées dans deux cas sur cinq tout comme la notion de dyspnée.

Pour améliorer ce point, nous avons mis en place, avec l'accord du Professeur Bilbault, chef de service des Urgences du CHU de Strasbourg, un onglet informatique, rapide à remplir, avec des items simples à cocher permettant d'identifier de manière efficace les patients atteints de paludisme grave.

Cette page informatique reprend les critères cliniques, avec les signes de défaillance neurologiques (score de Glasgow < 11 ou convulsions), les critères respiratoires (FR > 30/min ou SpO<sub>2</sub> < 92% en air ambiant), les signes de défaillance cardio-circulatoires (TAs < 80 mmHg ou signes de vasoconstriction périphérique) ainsi que la présence d'un ictère clinique.

Les critères biologiques sont rappelés (bilirubine totale > 50 µmol/l ; gazométrie artérielle PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg ; anémie sévère Hg < 7 g/dl ou hématicrite < 20% ; glycémie < 2,2 mmol/l ou 0,39 g/l, acidose : HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> < 15 mmol/l ou pH < 7,35 ou lactates > 2 mmol/l ; insuffisance rénale : créatinémie > 256 µmol/l ou urée > 20 mmol/l ; parasitémie > 4% chez le sujet non immun).

Enfin, l'indication à la radiographie de thorax est rappelée en cas de point d'appel clinique respiratoire, avec cotation si atteinte parenchymateuse pulmonaire alvéolaire ou/et interstitielle radiographique.

Le numéro direct de l'astreinte d'infectiologie est rappelé, afin de permettre un soutien spécialisé rapide pour tous les cas d'accès palustre diagnostiqués, faciliter la prise en charge en terme de délais ainsi que l'instauration du traitement en fonction du cas.

Figure 21 : Capture d'écran concernant la page informatique mise en place pour la prise en charge des accès palustres aux urgences du CHU de Strasbourg.

## IX. Conclusion.

Cette étude rétrospective, menée à partir des données des dossiers informatisés des patients ayant eu un diagnostic d'accès palustre au CHU de Strasbourg du 1<sup>er</sup> janvier 2017 au 1<sup>er</sup> janvier 2018, a permis de confirmer l'impression clinique selon laquelle, les patients vivants en zone d'endémie palustre déclenchent un accès à *P. falciparum*, quelques jours, quatre jours en moyenne dans cette étude, après leur arrivée en France métropolitaine.

Cette moyenne est concordante avec les données nationales publiées par le CNR en 2017 retrouvant un délai d'apparition moyen des accès palustres à *P. falciparum* de cinq jours.

Il n'y a pas d'explication claire à ce phénomène aujourd'hui, mais il repose certainement sur des modifications des interactions entre *P. falciparum* et son hôte

dans le cadre d'un changement d'environnement brutal (climat, régime alimentaire, microbiome, événements sources de stress et d'asthénie...).

Le paludisme est une pathologie parasitaire complexe par sa composante vectorielle, son cycle naturel intracellulaire (phase hépatocytaire, phase érythrocytaire), ses relations adaptatives avec les différents hôtes (immunité innée, immunité adaptative), son interaction avec les différents microbiotes humains, et l'apparition de résistances au contact des différentes molécules anti paludéennes.

Un phénomène de tolérance immunitaire, de prémunition, dont les mécanismes sont multiples, a été décrit chez les patients vivants en zone d'endémie palustre, leur permettant de rester asymptomatiques malgré des infections répétées, et c'est probablement ce mécanisme qui s'enraye lors de l'arrivée en France métropolitaine.

Les mesures anti vectorielles ont été renforcées par des campagnes locales, soutenues en partie par le plan OMS ; mais celles-ci restent difficiles à appliquer au quotidien même pour les patients venant de pays à haut revenus.

Le CNR en 2017 faisait état de 88% de non utilisation de protection anti vectorielle parmi les cas importés en France.

Les caractéristiques épidémiologiques des patients constituant la population de l'étude étaient tout à fait concordantes avec les données nationales, en termes d'âge moyen, de pays de provenance (majoritairement d'Afrique Sub-saharienne), d'espèce prédominante *P. falciparum*, ainsi que le taux d'accès palustres grave.

Les principaux symptômes présentés dans la population générale de l'étude décrits étaient, par ordre de fréquence : des céphalées, fièvre, des myalgies et enfin des vomissements. Chez les patients considérés comme résidents, on observait par ordre de fréquence en premier lieu de la fièvre, des céphalées, des vomissements et enfin des arthro-myalgies.

Les principaux stigmates biologiques retrouvés dans la population étudiée étaient : une CRP élevée, une thrombopénie modérée, une élévation mineure de la bilirubine, reflet notamment de l'hémolyse, un taux de lactates modéré, une parasitémie en moyenne de 1,7%.

Concernant le diagnostic, il était réalisé avant la prise en charge au service des Urgences (laboratoires de ville, centre hospitalier régional, cliniques) dans 17,5% des cas, et les diagnostics d'espèce concordait avec les données du laboratoire de Parasitologie du CHU de Strasbourg dans pour 100% des cas.

À contrario, une discordance existait concernant la parasitémie sans conséquence sur les diagnostics d'accès palustres graves.

On peut s'interroger sur le risque, en France métropolitaine, de réaliser le diagnostic parasitologique en médecine ambulatoire pré-hospitalière. Peu de données existent concernant ce sujet, et le *Pilly* pointe le fait, que les critères de prise en charge en ambulatoire, ne sont en réalité que rarement remplis.

Un diagnostic fait en ambulatoire retarde probablement l'hospitalisation, mais cela est à confronter aux délais de prise en charge aux Urgences (comparaison de délais de prise en charge entre patient sans diagnostic et patient avec diagnostic déjà posé en ville), ainsi que parfois, à la décision motivant le patient à se rendre aux urgences.

Une étude concernant les demandes de diagnostic biologique de paludisme faites en ville, revenues positives et surtout celles revenues négatives, ainsi que la stratégie adoptée par la suite par les médecins de ville, pourraient également fournir des informations pertinentes.

On pourrait évaluer l'intérêt d'une filière courte, permettant l'admission directement en service de maladies infectieuses depuis le secteur ambulatoire, voir une gestion en ambulatoire encadrée lorsque les critères clinico-biologiques sont remplis, sans admission à l'hôpital.

Notre étude a permis de mettre en évidence que seulement 27,5% des patients avaient effectivement suivis une chimioprophylaxie anti palustre ; et seulement 27,3% de ceux ayant pris cette prophylaxie avaient une observance déclarée complète.

Le rapport du CNR, pour les données nationales, faisait état de 76,9 % des patient ayant déclaré ne pas avoir suivi de chimioprophylaxie. Les accès palustres importés par les patients considérés comme touristes restent avant tout probablement liés à un défaut de chimioprophylaxie, à laquelle les voyageurs doivent être absolument sensibilisés avant leur départ.

La réalisation de cette étude, nous a permis de mettre en lumière également, que les dossiers informatisés aux urgences ne contenaient pas toujours toutes les informations requises pour la prise en charge de la pathologie ; sans que pour autant la gestion des cas de paludisme grave ne soit déficiente.

La mise en place de l'onglet informatique Paludisme sur le logiciel *Dx Care*, support de prise en charge aux Urgences du CHU de Strasbourg des cas de paludisme, a découlé de cette observation. Il serait intéressant d'étudier en pratique

sa facilité d'utilisation, son efficacité en terme notamment de séquence temporelle de prise en charge ainsi que de renseignements cliniques et prescriptions biologiques.

Cette étude a posé un regard simple sur nos pratiques, tant ambulatoires qu'hospitalières, concernant une pathologie tropicale d'importation potentiellement grave, dont le diagnostic et la prise en charge se doivent d'être rapides faciles et précis. Grace à une compréhension de plus en plus accrue de la physiopathologie du *plasmodium* et d'une prise en compte des changements épidémiologique en cours, nous nous devons d'optimiser la prise en charge de ces patients en médecine de ville ainsi qu'aux urgences.

Conflits d'intérêts : Aucun.

## **X. Annexes.**

Annexe 1 : Lettre d'information et d'opposition à l'utilisation des données médicales pour l'étude.

Madame, Monsieur

Nous vous informons par ce courrier que nous réalisons une étude rétrospective sur le Paludisme au sein du centre hospitalier universitaire de Strasbourg afin de pouvoir mieux comprendre cette pathologie.

Votre dossier a été sélectionné comme remplissant les critères d'inclusion dans cette étude.

L'utilisation de vos données médicales est anonyme et réalisée conformément au cadre légal :

Cette étude a été soumise au Comité d'éthique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, le 02/07/2018.

Une déclaration de création de fichier anonymisé à la commission nationale informatique et liberté (CNIL) a été réalisée dans le cadre de la recommandation CNIL MR003.

*Le traitement des données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre de la recherche sera réalisé dans les conditions définies par la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004 et des textes réglementaires pris pour son application.*

Ci-joint une page d'informations plus détaillée concernant l'étude.

Si vous souhaitez vous opposer à l'utilisation de vos données, merci de nous retourner votre décision par voie postale via le formulaire ci-joint ou de contacter directement les médecins investigateurs de cette étude. Votre décision sera notifiée dans votre dossier médical.

Pour plus d'information, veuillez contacter le service de Maladies infectieuses du CHU de Strasbourg et mes médecins investigateurs de cette étude : Anne Dindoyal ou Dr Xavier Argemi.

**Email** : [xavier.argemi@chru-strasbourg.fr](mailto:xavier.argemi@chru-strasbourg.fr) ou [anne.dindoyal@etu.unistra.fr](mailto:anne.dindoyal@etu.unistra.fr)

**Tel Secrétariat** : 03 69 55 05 45, Fax : 03 69 55 18 36

### **Adresse postale**

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales  
1, place de l'hôpital  
NHC BP 426  
67091 Strasbourg cedex

### **Horaires d'ouverture**

Du lundi au vendredi 8h - 17h

## Annexe 2 : Formulaire de non opposition à l'étude, patient adulte.

### **FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE NON OPPOSITION DESTINE A UNE PERSONNE ADULTE**

Votre êtes invité à participer au projet de recherche non interventionnel, intitulé :

" Étude du profil clinico-anamnestique du Paludisme d'importation au CHU de Strasbourg »

Votre participation à cette recherche est volontaire. Si vous souhaitez retirer à quelque moment que ce soit votre accord, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical approprié et cela n'affectera en rien votre surveillance future (loi n° 2004-801 du 6 aout 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés).

Cette étude a reçu l'avis favorable du Comité d'Ethique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg le, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Afin d'éclairer votre décision concernant la recherche pour laquelle nous souhaitons votre participation volontaire, vous devez avoir reçu et bien compris les informations suivantes :

#### • **QUELS SONT LES OBJECTIFS DE CETTE RECHERCHE ?**

Nous étudions les paramètres cliniques (tels que la présence de maux de tête de vomissements...) et biologiques (nombre de globules blancs, bilan hépatique...) lors de votre passage au CHU de Strasbourg pour crise de paludisme au cours de l'année 2017.

Les objectifs de la recherche sont de d'étudier l'histoire, clinique, biologique et thérapeutique du paludisme d'importation à Strasbourg notamment chez les personnes vivant habituellement en zone où sévit le paludisme.

#### • **EN QUOI PUIS-JE FAIRE AVANCER LA RECHERCHE ?**

La recherche a pour but d'améliorer les connaissances scientifiques permettant ensuite de procurer de meilleurs soins, adaptés à chaque patient. Dans le cadre de la prise en charge habituelle de patients, un dossier médical est créé contenant des informations comme des données cliniques, des résultats d'imagerie ou de laboratoire. Les données contenues dans votre dossier médical peuvent être très utiles aux chercheurs. Les recherches effectuées à partir du dossier médical ne changent rien à la manière dont vous êtes soignés. Vous pouvez faire avancer la recherche en acceptant que les données contenues dans votre dossier médicale soient recueillies, anonymisées et analysées à des fins de cette recherche.

Pour les besoins de notre recherche, nous souhaitons recueillir et analyser vos données suivantes :

- Caractéristiques démographiques : (âge, sexe, situation de précarité, antécédents personnels tels que : diabète, VIH insuffisance rénale, grossesse, accès palustre, prise de traitements immunosuppresseurs)
- Date d'entrée et de sortie d'hospitalisation des HUS
- Délai entre arrivée de voyage et premiers symptômes de paludisme.
- Statuts résident ou touriste,
- Pays de provenance, durée de séjour
- Prise de chimio prophylaxie, observance, molécule prise.
- Paludisme classé comme grave ou non grave
- Traitements mis en place aux HUS (molécule, durée)
- Données pronostiques : Décès ou survie
  
- Caractéristiques cliniques : Tension artérielle, Température, Présence de vomissements, Ictère (jaunisse), Arthralgies, Myalgies (douleurs dans les articulations ou les muscles), Saignements, Dyspnée (difficultés respiratoires), Céphalées (maux de tête).

#### • **SUIS-JE OBLIGE DE PARTICIPER A CETTE ETUDE ?**

La participation à cette recherche est volontaire. Vous avez le droit de refuser ou de retirer votre participation à tout moment. Votre décision de cesser votre participation ne vous causera aucun préjudice. Vous continuerez à bénéficier du suivi médical approprié et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

#### • **QUELS SONT LES CONTRAINTES LIEES A L'ETUDE ET LES BENEFICES ATTENDUS ?**

Aucune contrainte particulière ou aucun risque prévisible n'est à redouter du fait de votre participation à cette recherche non interventionnelle rétrospective sur données. Votre participation n'induit pas de bénéfice direct pour vous puisqu'elle n'influence pas votre prise en charge. Cependant vous aurez la satisfaction d'aider à améliorer notre connaissance concernant la prise en charge et le suivi des futurs patients atteints de cette affection.

Cette participation n'empêche pas la participation à un autre protocole de recherche le cas échéant.

#### • **DUREE DE LA RECHERCHE**

Le recueil des données de la totalité de participants à cette recherche sera effectué sur une période de 4 mois, après obtention de l'avis favorable du Comité d'éthique et déclaration du fichier de traitement des données à caractère personnel auprès de la commission nationale informatique et liberté (CNIL).

#### • **QUE DEVIENNENT MES INFORMATIONS PERSONNELLES ET MEDICALES ?**

Les données personnelles recueillies au cours de cette recherche pourront être transmises, dans le respect absolu du secret médical, au représentant du gestionnaire de la recherche et des autorités de santé dans un but de contrôle de conformité.

Un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales vous concernant seront destinées au responsable de la recherche et aux investigateurs associés, et transmises au gestionnaire de la recherche. Ces données seront identifiées par un code alphanumérique composé d'un numéro et de la première lettre de votre nom et de votre prénom, afin d'être totalement anonymes. Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret médical susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez accéder, à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique.

#### • **COMMENT PUIS-JE EXERCER MES DROITS ?**

Vos droits s'exercent auprès du responsable de la recherche qui connaît votre identité et dont les coordonnées sont précisées ci-dessous :

Dr ARGEMI Xavier Responsable Scientifique de la Recherche Service de Maladies Infectieuses et Tropicales  
Nouvel Hôpital Civil – Hôpitaux Universitaires de Strasbourg 1, place de l'hôpital – 67091 STRASBOURG  
Cedex  
Email : [xavier.argemi@chru-strasbourg.fr](mailto:xavier.argemi@chru-strasbourg.fr)  
Tel : 03 69 55 11 87

Vous pouvez à tout moment demander des informations complémentaires au responsable de la recherche ou à l'investigateur associé (interne) DINDOYAL Anne

Email : [anne.dindoyal@etu.unistra.fr](mailto:anne.dindoyal@etu.unistra.fr)

Tel : 03 69 55 05 45

En fin de recherche, vous serez informé(e) de ses résultats globaux sur simple demande auprès du responsable de la recherche

Ma décision sera notée par le médecin en charge de la recherche dans mon dossier médical.

Si vous êtes opposé(e) à l'utilisation de vos données médicales anonymisées à des fins de cette étude, nous vous remercions de le faire signaler aux médecins en charge de cette recherche au numéro de téléphone ci-dessus mentionné ou par voie postale, dans ce cas, merci de cocher la mention  **NON, je ne souhaite pas que les informations me concernant puissent être recueillies de manière anonyme à des fins de cette recherche,** et renvoyer ce formulaire à l'attention du responsable de la recherche à l'adresse postale mentionnée ci-dessus.

Ma décision sera notée par le médecin en charge de la recherche dans mon dossier médical.

<u>Sujet donnant son accord:</u> NOM, Prénom : _____ Date de l'accord : _____	<u>Sujet refusant de participer à la recherche:</u> NOM, Prénom : _____ Date du refus : _____
<u>Investigateur ayant recueilli la décision du sujet :</u> NOM, Prénom : _____ Date : _____ Signature : _____	

*Ce formulaire est établi en deux exemplaires : Le 1<sup>er</sup> à conserver 15 ans par le responsable de la recherche  
Le 2<sup>nd</sup> à transmettre au patient avec une copie dans son dossier médical*

### Annexe 3 : Formulaire de non opposition à l'étude, patient mineur.

#### **FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE NON OPPOSITION DESTINE AUX TITULAIRES DE L'AUTORITE PARENTALE D'UNE PERSONNE MINEURE**

Votre enfant est invité à participer au projet de recherche non interventionnel, intitulé :

" Étude du profil clinico-anamnestique du Paludisme d'importation au CHU de Strasbourg »

Sa participation à cette recherche est volontaire. Si vous souhaitez retirer à quelque moment que ce soit votre accord, et quel que soit le motif, votre enfant continuera à bénéficier du suivi médical approprié et cela n'affectera en rien sa surveillance future (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés).

Cette étude a reçu l'avis favorable du Comité d'Ethique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg le, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
Afin d'éclairer votre décision concernant la recherche pour laquelle nous souhaitons la participation volontaire de votre enfant, vous devez avoir reçu et bien compris les informations suivantes :

#### • **QUELS SONT LES OBJECTIFS DE CETTE RECHERCHE ?**

Nous étudions les paramètres cliniques (tels que la présence de maux de tête de vomissements...) et biologiques (nombre de globules blancs, bilan hépatique...) lors de votre passage au CHU de Strasbourg pour paludisme au cours de l'année 2017.

Les objectifs de la recherche sont de décrire l'histoire, clinique, biologique et thérapeutique du paludisme d'importation à Strasbourg notamment chez les personnes vivant habituellement en zone où sévit le paludisme.

#### • EN QUOI LA PARTICIPATION DE MON ENFANT PEUT-ELLE-FAIRE AVANCER LA RECHERCHE ?

La recherche a pour but d'améliorer les connaissances scientifiques permettant ensuite de procurer de meilleurs soins, adaptés à chaque patient. Dans le cadre de la prise en charge habituelle de patients, un dossier médical est créé contenant des informations comme des données cliniques, des résultats d'imagerie ou de laboratoire. Les données contenues le dossier médical de votre enfant peuvent être très utiles aux chercheurs. Les recherches effectuées à partir de ce dossier médical ne changent rien à la manière dont votre enfant est soigné. Vous pouvez faire avancer la recherche en acceptant que les données contenues dans son dossier médical soient recueillies, anonymisées et analysées à des fins de cette recherche.

Pour les besoins de notre recherche, nous souhaitons recueillir et analyser ses données suivantes :

- Caractéristiques démographiques : (âge, sexe, situation de précarité, antécédents personnels tels que : diabète, VIH insuffisance rénale, grossesse, accès palustre, prise de traitements immunosuppresseurs)
- Date d'entrée et de sortie d'hospitalisation des HUS
- Délai entre arrivée de voyage et premiers symptômes de paludisme.
- Statuts résident ou touriste,
- Pays de provenance, durée de séjour
- Prise de chimio prophylaxie, observance, molécule prise.
- Paludisme classé comme grave ou non grave
- Traitements mis en place aux HUS (molécule, durée)
- Données pronostiques : Décès ou survie

- Caractéristiques cliniques : Tension artérielle, Température, Présence de vomissements, Ictère (jaunisse), Arthralgies, Myalgies (douleurs dans les articulations ou les muscles), Saignements, Dyspnée (difficultés respiratoires), Céphalées (maux de tête).

#### • MON ENFANT EST-IL OBLIGE DE PARTICIPER A CETTE ETUDE ?

La participation à cette recherche est volontaire. Vous avez le droit de refuser ou de retirer sa participation à tout moment. Votre décision de cesser sa participation ne lui causera aucun préjudice. Votre enfant continuera à bénéficier du suivi médical approprié et cela n'affectera en rien sa surveillance future.

#### • QUELS SONT LES CONTRAINTES LIEES A L'ETUDE ET LES BENEFICES ATTENDUS ?

Aucune contrainte particulière ou aucun risque prévisible n'est à redouter du fait de la participation de votre enfant à cette recherche non interventionnelle rétrospective sur données. Sa participation n'induit pas de bénéfice direct pour lui puisqu'elle n'influence pas sa prise en charge. Cependant vous aurez la satisfaction d'aider à améliorer notre connaissance concernant la prise en charge et le suivi des futurs patients atteints de cette affection.

Cette participation n'empêche pas la participation à un autre protocole de recherche le cas échéant.

#### • DUREE DE LA RECHERCHE

Le recueil des données de la totalité de participants à cette recherche sera effectué sur une période de 4 mois, après obtention de l'avis favorable du Comité d'éthique et déclaration du fichier de traitement des données à caractère personnel auprès de la commission nationale informatique et liberté (CNIL).

#### • QUE DEVIENNENT LES INFORMATIONS PERSONNELLES ET MEDICALES DE MON ENFANT ?

Les données personnelles recueillies au cours de cette recherche pourront être transmises, dans le respect absolu du secret médical, au représentant du gestionnaire de la recherche et des autorités de santé dans un but de contrôle de conformité.

Un traitement des données personnelles de votre enfant va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales la concernant seront destinées au responsable de la recherche et aux investigateurs associés, et transmises au gestionnaire de la recherche. Ces données seront identifiées par un code alphanumérique composé d'un numéro et de la première lettre de son nom et de son prénom, afin d'être totalement anonymes. Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données concernant votre enfant. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret médical susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez accéder, à l'ensemble de ses données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique.

#### • COMMENT PUIS-JE EXERCER MES DROITS ?

Vos droits s'exercent auprès du responsable de la recherche qui connaît l'identité de votre enfant et dont les coordonnées sont précisées ci-dessous :

Dr ARGEMI Xavier Responsable Scientifique de la Recherche Service de Maladies Infectieuses et Tropicales  
Nouvel Hôpital Civil – Hôpitaux Universitaires de Strasbourg 1, place de l'hôpital – 67091 STRASBOURG  
Cedex

Email : [xavier.argemi@chru-strasbourg.fr](mailto:xavier.argemi@chru-strasbourg.fr)  
Tel : 03 69 55 11 87

Vous pouvez à tout moment demander des informations complémentaires au responsable de la recherche ou à l'investigateur associé (interne) DINDOYAL Anne

Email : [anne.dindoyal@etu.unistra.fr](mailto:anne.dindoyal@etu.unistra.fr)

Tel : 03 69 55 05 45

En fin de recherche, vous serez informé(e) de ses résultats globaux sur simple demande auprès du responsable de la recherche

Ma décision sera notée par le médecin en charge de la recherche dans le dossier médical de mon enfant.

Si vous êtes opposé(e) à l'utilisation des données médicales anonymisées de votre enfant à des fins de cette étude, nous vous remercions de le faire signaler aux médecins en charge de cette recherche au numéro de téléphone ci-dessus mentionné ou par voie postale, dans ce cas, merci de cocher la mention  **NON, je ne souhaite pas que les informations concernant mon enfant puissent être recueillies de manière anonyme à des fins de cette recherche**, et renvoyer ce formulaire à l'attention du responsable de la recherche à l'adresse postale mentionnée ci-dessus.

Ma décision sera notée par le médecin en charge de la recherche dans le dossier médical de mon enfant.

<p><b><u>Patient mineur</u></b> : NOM, Prénom :</p> <p>_____</p> <p><b>Date de naissance</b> : ___/___/_____</p>	<p><b><u>Si l'enfant est en âge de discernement</u></b></p> <p>Date de l'accord de l'enfant:</p>
--	--

<p><b><u>Père :</u></b>  NOM, Prénom : _____  Date de l'accord :</p>	<p><b><u>Mère :</u></b>  NOM, Prénom : _____  Date de l'accord :</p>
<p><b><u>Investigateur ayant recueilli l'accord :</u></b></p> <p>NOM, Prénom : _____  _____</p> <p style="text-align: right;">date :     ___/___/____  Signature :</p>	

*Ce formulaire est établi en deux exemplaires :  
le premier à conserver 15 ans par l'investigateur principal – le deuxième à transmettre aux titulaires de l'autorité parentale*

#### Annexe 4 : Référence Clinical Trials.

Thèse DINDOYAL Anne RNI 2018-HUS n°7084 Intitulée « Étude du profil clinico-anamnestique du Paludisme d'importation au CHU de Strasbourg cours de l'année 2017, Étude rétrospective » dont le responsable scientifique est le Dr Xavier ARGEMI.

Official Title :

Retrospective clinical study of malaria in Strasbourg University.

Brief Title :

Malaria in Strasbourg University Hospital.

Acronym :

ACMUS

Brief Summary:

Our primary purpose is to describe the anamnestic, clinical, biological, and therapeutic characteristics of imported malaria in people originated from endemic areas. Indeed, clinicians have observed that people from such areas start malaria just after their arrival in France. Such observation needed to be confirmed. In addition, we observed a variation in the laboratory diagnostic performance of malaria between hospital and private laboratories. Such observation also needed to be analyzed objectively.

Conditions or Focus of Study:

All malaria cases in Strasbourg University Hospital based on a one year retrospective analysis.

Outcome Measures:

It is a retrospective study of malaria cases in Strasbourg from 01/01/2017 to 01/01/2018.

Medical record analysis of hospitalized patients at Strasbourg university hospital was performed by using DxCare (Medasys, France).

Collected data were:

-Anamnestic : age, sex, precariousness, medical history, country of origin, length of stay, delay arrival-onset of symptoms, tourist or resident, chemoprophylaxis, good compliance, type of medication.

-Clinical : fever, blood pressure, headaches, vomiting, bleedings, icterus, joint pain, muscle aches, dyspnea.

-Biological : hemoglobin, leukocytes, neutrophils, lymphocytes, CRP, platelets, bilirubin, renal function, lactates, species diagnosis, parasitaemia.

- Treatment and outcome.

#### Primary Outcome Measure :

Qualitative data are analyzed by Fischer test and quantitative data by a Wilcoxon-Mann-Whitney test. A p value was determine for statistical significance:  $p < 0,05$

Software used: STATA (Stata Corp, College Station, TX).

#### Time Frame :

Data collection: during 4 months.

Analyses and statistics: 2 months.

#### Keywords lists :

- malaria imported cases
- recurrent malaria
- endemic malaria areas
- biological diagnosis
- hospital vs private laboratory diagnosis

#### Eligibility Criteria:

- Inclusion criteria:
  - Patient over 18 years
  - Patients from birth to 18 years
  - Patient submitted to guardianship
  - Patient submitted to trusteeship
  - Diagnosed patients from 01/01/2017 to 01/01/2018
  - Patient or legal representative agree to use medical data for this research.
  
- Exclusion criteria:
  - Lack of confirmation malaria diagnosis
  - Impossibility to inform patients
  - Patient who does not wish to participate in the study
  - Patient submitted to justice safeguarding.

## X. Bibliographie.

1. WHO | This year's World malaria report at a glance [Internet]. WHO. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2018/en/>
2. Strady C. Groupe de travail n°1 : Quelles sont les tendances épidémiologiques mondiales et nationales (coordination : B. Pradines). :71.
3. Pilly E, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). Maladies infectieuses et tropicales. Paris: Alinéa Plus; 2014.
4. ra\_cnr\_2018\_CNPaludisme.pdf [Internet]. [cité 3 juill 2019]. Disponible sur: [https://anofel.net/wp-content/uploads/2019/07/ra\\_cnr\\_2018\\_CNPaludisme.pdf](https://anofel.net/wp-content/uploads/2019/07/ra_cnr_2018_CNPaludisme.pdf)
5. La situation du paludisme en Guyane au 10 novembre... - MesVaccins.net [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/11576-la-situation-du-paludisme-en-guyane-au-10-novembre-2017>
6. Centre National de Référence sur le Paludisme | IMEA [Internet]. [cité 26 févr 2019]. Disponible sur: <http://imea.fr/centre-national-de-referance-sur-le-paludisme>
7. Comment signaler et notifier le paludisme ? / Paludisme / Maladies à déclaration obligatoire / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 26 févr 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Paludisme/Comment-signaler-et-notifier-le-paludisme>
8. Missions du CNR – IHU [Internet]. [cité 4 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.mediterranee-infection.com/diagnostic/les-centres-nationaux-de-referance-cnr/cnr-paludisme/missions-du-cnr/>
9. Queyriaux B, Pradines B, Hasseine L, Coste S, Rodriguez P, Coffinet T, et al. Paludisme d'aéroport. //www.em-premium.com/data/revues/07554982/v38i7-8/S0755498208007471/ [Internet]. 30 juin 2009 [cité 8 juin 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/article/220512/resultatrecherche/1#N102CA>
10. Lusina D, Legros F, Estève V, Klerlein M, Giacomini T. Airport malaria : four new cases in suburban Paris during summer 1999. *Eurosurveillance*. 1 juill 2000;5(7):76-80.
11. Petersen - 2003 - World Health Organization. Organisation Mondiale d.pdf [Internet]. [cité 9 juin 2019]. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/59700/WHO\\_PCS\\_95.51\\_Rev.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/59700/WHO_PCS_95.51_Rev.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
12. Guillet, Germain, Giacomini, Chandre, Akogbeto, Faye, et al. Origin and prevention of airport malaria in France. *Tropical Medicine & International Health*. 1998;3(9):700-5.
13. Petersen PE. World Health Organization. Organisation Mondiale de la Sante. *Commun Dent Oral Epidemiol*. déc 2003;31(6):471-471.
14. Hansmann Y, Staub-Schmidt T, Christmann D. Le paludisme d'importation à Strasbourg: une étude épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique. *Tropical Medicine & International Health*. 1997;2(10):941-52.
15. Véronique D. Haute Autorité de santé. 2016;104.

16. Deroost K, Pham T-T, Opdenakker G, Van den Steen PE. The immunological balance between host and parasite in malaria. *FEMS Microbiol Rev.* 1 mars 2016;40(2):208-57.
17. Terminologie OMS du paludisme. :42.
18. Carnevale P, Robert V, éditeurs. 2. Morphologie. In: *Les anophèles : Biologie, transmission du Plasmodium et lutte antivectorielle* [Internet]. Marseille: IRD Éditions; 2017 [cité 5 juill 2019]. p. 22-46. (Didactiques). Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/10388>
19. Carnevale P, Robert V, éditeurs. 3. Bio-écologie. In: *Les anophèles : Biologie, transmission du Plasmodium et lutte antivectorielle* [Internet]. Marseille: IRD Éditions; 2017 [cité 5 juill 2019]. p. 47-86. (Didactiques). Disponible sur: <http://books.openedition.org/irdeditions/10389>
20. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. Malaria. *The Lancet.* févr 2014;383(9918):723-35.
21. Argy N, Houzé S. Épidémiologie et cycle parasitaire d'un fléau mondial, le paludisme. *Actualités Pharmaceutiques.* 1 mars 2018;57(574):18-20.
22. White et al. - 2014 - Malaria.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2813%2960024-0>
23. Dei-Cas E, Maurois P, Vernes A. Physiopathologie du paludisme. *Med Sci (Paris).* 1986;2(6):322.
24. Elsevier. Paludisme grave: de la physiopathologie aux nouveautés thérapeutiques [Internet]. Elsevier Connect. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/paludisme-grave-de-la-physiopathologie-aux-nouveautes-therapeutiques>
25. Mercereau-Puijalon O, Guillotte M, Vigan-Womas I. Rosetting in *Plasmodium falciparum*: A cytoadherence phenotype with multiple actors. *Transfusion Clinique et Biologique.* févr 2008;15(1-2):62-71.
26. download.pdf [Internet]. [cité 11 juill 2019]. Disponible sur: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.606.997&rep=rep1&type=pdf>
27. Wunderlich F, Al-Quraishy S, Dkhil MA. Liver-inherent immune system: its role in blood-stage malaria. *Front Microbiol* [Internet]. 2014 [cité 11 mai 2019];5. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2014.00559/full>
28. Björkman AB. Asymptomatic low-density malaria infections: a parasite survival strategy? *The Lancet Infectious Diseases.* mai 2018;18(5):485-6.
29. Strady - Groupe de travail n°1 Quelles sont les tendances.pdf [Internet]. [cité 5 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/2017-palu-texte-final.pdf>
30. BEH hors-série - Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2018 / 2018 / Archives / BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 25 janv 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2018/BEH-hors-serie-Recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2018>
31. Desoubeaux G, Chandénier J. Diagnostic biologique du paludisme d'importation. *Revue Francophone des Laboratoires.* 1 déc 2017;2017(497):34-43.
32. Durieux M-F. Diagnostic biologique du paludisme. *Actualités Pharmaceutiques.* mars 2018;57(574):25-9.
33. Unitaid-Malaria-Dx-Tech-Mkt-Landscape-3rd-Ed-April-2016.pdf [Internet]. [cité 11 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ghdonline.org/uploads/Unitaid-Malaria-Dx->

Tech-Mkt-Landscape-3rd-Ed-April-2016.pdf

34. \*Antipaludéens : Les points essentiels [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antipaludeens-les-points-essentiels>
35. Dhingra V, Rao KV, Narasu ML. Current status of artemisinin and its derivatives as antimalarial drugs. *Life Sciences*. déc 1999;66(4):279-300.
36. Tse EG, Korsik M, Todd MH. The past, present and future of anti-malarial medicines. *Malar J* [Internet]. 22 mars 2019 [cité 28 avr 2019];18. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6431062/>
37. PRIMAQUINE 15 mg, comprimé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/PRIMAQUINE-15-mg-comprime>
38. Home - Drugs resistance maps - Mapping the distribution of resistance genes of malaria in Africa [Internet]. [cité 23 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.drugresistancemaps.org/>
39. Dardé M-L, Fougère É, Buxeraud J. Les antipaludiques. *Actualités Pharmaceutiques*. déc 2018;57(581):27-37.
40. item\_199\_DYSPNEE.pdf [Internet]. [cité 7 avr 2019]. Disponible sur: [http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/09/item\\_199\\_DYSPNEE.pdf](http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/09/item_199_DYSPNEE.pdf)
41. Yang EV, Glaser R. Stress-induced immunomodulation: impact on immune defenses against infectious disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. juin 2000;54(5):245-50.
42. Villarino NF, LeCleir GR, Denny JE, Dearth SP, Harding CL, Sloan SS, et al. Composition of the gut microbiota modulates the severity of malaria. *PNAS*. 23 févr 2016;113(8):2235-40.
43. Ippolito MM, Denny JE, Langelier C, Sears CL, Schmidt NW. Malaria and the Microbiome: A Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 28 nov 2018;67(12):1831-9.
44. JPMA - Journal Of Pakistan Medical Association [Internet]. [cité 4 juill 2019]. Disponible sur: [https://jpma.org.pk/article-details/8215?article\\_id=8215](https://jpma.org.pk/article-details/8215?article_id=8215)

## **XI. Résumé.**

Le paludisme d'importation en France présente des particularités cliniques, biologiques et thérapeutiques. Il semble, dans la pratique clinique, que certains patients venant d'une zone impaludée et n'ayant pas présenté d'accès palustre depuis longtemps déclenchent un accès palustre dans les jours suivant leur arrivée en métropole. Cette impression clinique n'a jamais été étayée dans la littérature et il n'existe pas non plus de données physiopathologiques permettant de l'évoquer. Pour autant il s'agit d'un constat clinique régulièrement soulevé par les médecins en charge de tels patients.

L'objectif principal de cette étude était de décrire le profil anamnestique, clinique, biologique et thérapeutique du paludisme d'importation chez les personnes vivant habituellement en zone impaludée.

Le critère d'évaluation principal était l'étude du délai entre retour de voyage et la survenue de l'accès palustre chez les patients résidents en zone d'endémie palustre. Les objectifs secondaires étaient de comparer le diagnostic biologique du paludisme dans les laboratoires de ville par rapport aux résultats obtenus au CHU ainsi que de décrire le paludisme d'importation aux HUS.

Cette étude rétrospective, menée à partir des données des dossiers informatisés des patients ayant eu un diagnostic d'accès palustre au CHU de Strasbourg du 1<sup>er</sup> janvier 2017 au 1<sup>er</sup> janvier 2018, a permis de confirmer l'impression clinique selon laquelle, les patients vivants en zone d'endémie palustre déclenchent un accès à *P. falciparum*, quelques jours, 4 jours en moyenne.

Les caractéristiques épidémiologiques des patients constituant la population de l'étude étaient tout à fait concordantes avec les données nationales.

Le diagnostic biologique avait été fait en pré-HUS dans 17,5% des cas, et les diagnostics d'espèce concordent avec les données du laboratoire de Parasitologie du CHU de Strasbourg dans pour 100% des cas.

La réalisation de cette étude a mis en lumière le fait que les dossiers informatisés aux urgences ne contenaient pas toujours toutes les informations requises, sans que pour autant la gestion des cas de paludisme grave ne soit déficiente.

La mise en place de l'onglet informatique Paludisme sur le logiciel *Dx Care*, support de prise en charge aux Urgences du CHU de Strasbourg des cas de paludisme, a découlé de cette observation.

*Rubrique de classement* : Médecine Générale

*Mots-clés* : Accès palustre importation, *Plasmodium falciparum*, CHU Strasbourg, Résidents zone endémie palustre.

*Président* : Professeur Yves Hansmann

*Assesseurs* : Directeur de Thèse : Docteur Xavier Argemi, Membres du Jury :

Docteur Ahmed Abou-Bacar, Professeur Vincent Castelain, Docteur Béatrice Uring-Lambert, Docteur Alexander Pfaff.

*Adresse de l'auteur* : 26 A rue des Acacias 90000 Belfort.

VU

Strasbourg, le 13.08.19

Le président du Jury de Thèse

Professeur Yves Hansmann



VU et approuvé

Strasbourg le 13 AOUT 2019

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA

Pour le Doyen,  
L'Assesseur  
Pr Bernard GOICHOT



Université

de Strasbourg



Faculté  
de médecine

### DECLARATION SUR L'HONNEUR

**Document avec signature originale devant être joint :**

**- à votre mémoire de D.E.S.**

**- à votre dossier de demande de soutenance de thèse**

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main** : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

**Signature originale :**

A \_\_\_\_\_, le \_\_\_\_\_

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**