

|                                                         |                                      |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Rapport annuel<br/>d'activité</b>                    | <b>2017</b>                          |
| <b>Centre de national de<br/>référence du Paludisme</b> | <b>Année<br/>d'exercice<br/>2016</b> |

# Résumé analytique des activités 2016

Les activités que nous rapportons sont celles de l'année 2016, dernière année de fonctionnement de la mandature 2102-2016 du CNR du paludisme, qui regroupent les données du pôle métropole et du pôle Antilles-Guyane.

## Pôle métropole

Les données du CNR du paludisme mettent en évidence, **au plan du fonctionnement du réseau en métropole**, l'adhésion de nos correspondants à l'organisation et au fonctionnement du CNR puisqu'en 2016, la transmission des prélèvements est restée à un niveau élevée par les hôpitaux correspondants du réseau.

Pour ces mêmes cas, la surveillance post-thérapeutique recommandée par la conférence de consensus 2007 de prise en charge du paludisme reste incomplète avec en 2014, 26,9 % de suivis parasitologiques et cliniques pour la détection des échecs précoces et seulement, 18,2% pour la détection des échecs tardifs. La mobilisation des équipes cliniques pour cette surveillance est difficile compte tenu de la bonne efficacité des traitements antipaludiques actuellement recommandés, mais dont la biodisponibilité est variable quelle que soit l'association thérapeutique considérée.

**Sur le plan de l'épidémiologie**, pour l'année 2016, un total de 2 450 cas de paludisme a été déclaré au Centre national de référence (CNR) du Paludisme par les correspondants du réseau métropolitain. Deux cas sont des paludismes présumés autochtones. Le nombre de cas de paludisme d'importation a été estimé à environ 4690 cas pour l'ensemble de la France métropolitaine, sans augmentation significative des cas par rapport à 2015. Comme pour les dernières années, les pays de contamination sont toujours majoritairement situés en Afrique subsaharienne (97,5%), les cas surviennent principalement chez des sujets d'origine africaine (82,2%), résidant en France ou arrivant d'Afrique, et ils sont dus en majorité à l'espèce *Plasmodium falciparum* (86,4 %), stable par rapport à 2015. Aucun accès à *Plasmodium knowlesi* n'a été diagnostiqué en 2016 par nos correspondants.

Pour les principaux pays de contamination, une diminution des cas en provenance de la Côte d'Ivoire (n=432, -21 %), du Mali (n=160, -25%) et de la République Centrafricaine (n=118, -33 %) par rapport à 2015 est observée. En revanche, les cas en provenance du Cameroun (N=426, +5%) ou de pays d'Afrique Central, RDC (n=50, +117%), Congo (n=171, +71%) et Gabon (n=74, +80%) sont en augmentation par rapport à 2015. Il y a eu en 2016, six cas de paludisme d'importation au retour des Comores contre 0 cas rapportés en 2015 (1 en 2014) : la surveillance des cas de paludisme, importés ou autochtone, doit être une priorité pour le contrôle du paludisme sur cet archipel.

Le nombre et la proportion des formes graves 302 (13,1 %) sont stables par rapport à l'année 2015 (315, 13,9 %). Un total de cinq décès est déclaré, soit une létalité de 0,21 % sur l'ensemble des cas (0,48% en 2015) et de 1,6 % sur les formes graves, ces chiffres sont en diminution par rapport à ceux de 2015. Le traitement par artésunate intraveineux, recommandé par le Haut Conseil de la Santé Public en 2013<sup>1</sup>, est maintenant le traitement le plus prescrit pour la prise en charge des accès graves, (70,7% des cas).

Au final, l'année 2016 est stable en nombre de cas de paludisme importés en France métropolitaine comparée à 2015. Les pays de provenance des cas fluctuent d'une année sur l'autre essentiellement en lien avec les sujets d'origine africaine en visite dans leur famille et par les variations des cas survenant chez les militaires français déployés dans ces pays. Concernant les Comores, des cas sont de nouveau observés au retour des Comores, après l'absence de cas observé en 2015. Pour les autres pays, les variations observées ne sont pas significatives. Les sujets d'origine africaine sont toujours très majoritaires dans la distribution des cas de paludisme importés. Le nombre de cas graves est stable en 2016, avec une diminution de la létalité.

Les données sur l'évolution des chimiorésistances aux antipaludiques en 2016 sont sans particularité par rapport aux années antérieures justifiant les recommandations de chimioprophylaxie du paludisme, en adéquation avec les recommandations internationales. Il n'est pas observé d'augmentation de résistance à l'atovaquone-proguanil et la sensibilité *in vitro* à la luméfantrine, à la pipéraquline et à la dihydroartémisinine reste élevée. La sensibilité moyenne des isolats à la chloroquine continue de s'élever du fait de la baisse des pressions sélectives sur les parasites en Afrique. Il n'a pas été mis en évidence de

---

<sup>1</sup> <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=310>

mutations associées à la résistance à l'artémisinine dans les isolats de paludisme d'importation analysés. En 2016, une chimioprophylaxie n'est alléguée par le patient que dans 26,2 % des cas. Le non-respect des recommandations de prévention reste à l'origine de la plupart des cas de paludisme d'importation étudiés.

**Sur le plan du diagnostic et de la prise en charge** du paludisme importé, un test immunochromatographique antigénique est associé à une méthode de diagnostic microscopique dans 80,4% des diagnostics. La concordance entre le diagnostic d'espèce initial et celui réalisé au CNR du Paludisme est bonne.

L'atovaquone-proguanil reste la première ligne thérapeutique (35,7%) suivie par les combinaisons à base d'artémisinine, l'association artémether-luméfantrine (13,2%) ou l'association dihydroartémisinine-pipéraqune (23,2%), qui au total supplante l'atovaquone-proguanil.

**Sur le plan de l'efficacité et de la tolérance des traitements** du paludisme importé, les quelques échecs thérapeutiques à l'atovaquone-proguanil, à la dihydroartémisinine-pipéraqune et à l'artémether-luméfantrine en traitement curatif incitent à recommander des contrôles post-thérapeutiques tardifs (J28) pour ces médicaments à longue demi-vie d'élimination. Le non-respect des recommandations de prévention est à l'origine de la plupart des cas de paludisme d'importation étudiés.

### **Pôle Antilles-Guyane**

En 2016, l'exhaustivité du CNR paludisme pour les isolats de Guyane s'est maintenue au niveau de 66,9% des cas déclarés à la Cire guyane. Pour une analyse résumée mais plus complète, se référer au bulletin de rétro-information annexé à ce rapport.

Le niveau de sensibilité *in vitro* aux antipaludiques a pu être étudié chez 37 isolats et ce essentiellement grâce à la mise en culture systématique et notre collection robuste et complète. Ceci est très consommateur en termes de ressources humaines notamment tout comme les nouvelles méthodes de typage, test de survie, unique moyen pour évaluer à ce jour le niveau de sensibilité aux artémisinines phénotypiquement. Ce test RSA est passé en routine en Guyane et est effectué sur tous les isolats reçus. Certains isolats présentent un taux de survie élevé mais seuls 1/3 des résultats sont reproductibles. Nous sommes en train de modifier les critères d'interprétation des tests pour voir si on peut augmenter cette reproductibilité. Le génotypage du gène *pfK13* et *pfcytb* a permis d'identifier deux isolats résistants à l'atovaquone-proguanil et faisant suite à un premier traitement par cette association.

**En conclusion, le niveau de sensibilité des plasmodies aux antipaludiques actuellement recommandés en Guyane est satisfaisant mais nous restons particulièrement vigilants concernant les artémisinines et la pipéraqune.**

Compte tenu du nombre de cas de plus en plus faible, le CNR est impliqué auprès de l'ARS Guyane pour une réorientation de la lutte afin d'aboutir à l'élimination du paludisme. Cela implique des études épidémiologiques plus poussées telle que celle qui a eu lieu dans le milieu des orpailleurs en 2015, Orpal ou en population autochtone à Blondin. Ainsi, le laboratoire est porteur d'un vaste projet financé par l'ARS et les fonds européens visant à évaluer les outils disponibles pour l'élimination, dépistage actif et associations à base d'artémisinine notamment. Ce travail n'est possible qu'avec l'apport de fonds extérieurs. En effet, les moyens nationaux dédiés à notre CNR en zone endémique sont de plus en plus limités et risque d'aboutir à une restriction des actions pouvant être mises en œuvre en cas de foyer épidémique, d'une situation particulièrement délicate en terme de résistance.

Au niveau international, le laboratoire continue le déploiement de ses actions en collaboration avec l'OMS, génotypage *pfk13* en les pays de la région amazonienne et surveillance des parasites délétés au niveau des gènes *pfhrp2* et *pfhrp3* impossible à diagnostiquer avec certains tests de diagnostic rapide.

**Enfin, le temps et les moyens financiers dédiés à l'accréditation EN NF ISO 15189 déployée uniquement du fait de nos activités de CNR sont importants et supportés uniquement par l'Institut Pasteur de la Guyane. Mi 2017 nous aurons notre premier audit COFRAC au niveau du laboratoire de parasitologie.**

Les activités de recherche se poursuivent toujours en lien avec les problématiques de santé publique mais de façon à approfondir davantage certaines questions. Nous nous concentrons actuellement sur la compréhension de l'évolution des résistances en Guyane en s'attachant plus particulièrement à définir la répartition et l'origine de la mutation C350R dans le gène *pfcr1* spécifiquement guyanaise rendant les isolats de *P. falciparum* sensibles à la chloroquine *in vitro*, malgré la présence de la mutation caractéristique de la résistance. Nous étudions également l'évolution de la diversité génétique parasitaire eu cours du temps depuis 1998, en fonction du niveau de transmission général de la pathologie et des pressions médicamenteuses qu'elle subit.

## Table des matières

|                                                                                                                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Résumé analytique des activités 2016                                                                                                                                                   | 2  |
| Table des figures                                                                                                                                                                      | 6  |
| Table des tableaux                                                                                                                                                                     | 8  |
| 1 Missions et organisation du CNR                                                                                                                                                      | 10 |
| 2 Activités d'expertise                                                                                                                                                                | 10 |
| 2.1 Evolution des techniques                                                                                                                                                           | 10 |
| 2.1.1 Pôle Métropole                                                                                                                                                                   | 10 |
| 2.1.2 Pôle Antilles-Guyane : Laboratoire associé Institut Pasteur de la Guyane                                                                                                         | 10 |
| 2.2 Présentation des activités d'expertise et de leur évolution                                                                                                                        | 11 |
| 2.2.1 Pôle Métropole                                                                                                                                                                   | 11 |
| 2.2.2 Pôle Antilles – Guyane                                                                                                                                                           | 12 |
| 3 Activités de surveillance                                                                                                                                                            | 15 |
| 3.1 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques du paludisme                                                                                                                   | 15 |
| 3.1.1 Réseau de partenaires                                                                                                                                                            | 15 |
| 3.1.2 Epidémiologie du paludisme d'importation – Pôle métropole                                                                                                                        | 19 |
| 3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques du paludisme en zone d'endémie – Pôle Antilles Guyane                                                                          | 46 |
| 3.2.1 Définition des isolats collectés                                                                                                                                                 | 46 |
| 3.2.2 Contribution à la surveillance en interface avec Santé Publique France et l'ARS Guyane                                                                                           | 46 |
| 3.2.3 Distribution des cas de paludisme en Guyane                                                                                                                                      | 46 |
| 3.2.4 Patients hospitalisés pour paludisme en Guyane                                                                                                                                   | 47 |
| 3.2.5 Distribution des cas de paludisme aux Antilles                                                                                                                                   | 48 |
| 3.3 Surveillance de la résistance de <i>P. falciparum</i> aux antipaludiques                                                                                                           | 48 |
| 3.3.1 Surveillances de la sensibilité des isolats importés de <i>P. falciparum</i> – Pôle métropole                                                                                    | 48 |
| 3.3.2 Surveillances de la sensibilité des isolats importés de <i>P. falciparum</i> sur l'île de la Réunion – Pôle métropole                                                            | 57 |
| 3.3.3 Surveillances de la sensibilité des isolats de Mayotte – Pôle métropole                                                                                                          | 57 |
| 3.3.4 Surveillance de la résistance de <i>Plasmodium falciparum</i> aux antipaludiques en Guyane                                                                                       | 57 |
| 3.4 Paludisme grave en 2016                                                                                                                                                            | 59 |
| 3.4.1 Recueil des isolats et analyse du pitting « naturel » <i>in vivo</i>                                                                                                             | 64 |
| 3.4.2 Données de tolérance de l'AS en France depuis sa mise à disposition                                                                                                              | 65 |
| 3.4.3 Décès déclarés dans la base CNR du Paludisme en 2014, description des cas                                                                                                        | 66 |
| 3.5 Analyse des tendances                                                                                                                                                              | 66 |
| 3.6 Paludisme d'importation de la femme enceinte en France métropolitaine (2016)                                                                                                       | 67 |
| 3.7 Contribution aux réseaux de surveillance internationaux                                                                                                                            | 68 |
| 3.7.1 Réseau Mondial de surveillance de la résistance aux antipaludiques (WWARN)                                                                                                       | 68 |
| 3.7.2 Réseau de surveillance de la résistance dans le bassin amazonien (RAVREDA)                                                                                                       | 68 |
| 3.8 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance                                                                                                                        | 69 |
| 3.8.1 Mise en place d'un laboratoire de chimiosensibilité <i>in vitro</i> à l'Hôpital Principal de Dakar (Sénégal) et évaluation du niveau de résistance aux antipaludiques au Sénégal | 69 |
| 3.8.2 Evaluation du paludisme en Mauritanie                                                                                                                                            | 69 |
| 3.8.3 Efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement des accès palustres simples à <i>Plasmodium vivax</i> en Guyane.                                                   | 70 |

|        |                                                                                                                                                                                                                          |    |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.8.4  | Analyse des sensibilités <i>in vitro</i> à la quinine de <i>Plasmodium falciparum</i> en Guyane (1997-2012) et association avec le polymorphisme des gènes <i>pfcr1</i> , <i>pfmdr1</i> , <i>pfhe-1</i> , <i>pfmrp</i> . | 70 |
| 3.8.5  | ORPAL : Prévalence du portage de <i>Plasmodium</i> chez les personnes travaillant sur les sites d'orpaillage clandestin en Guyane française                                                                              | 71 |
| 3.9    | Procédure d'alerte en cas de détection de phénomène anormal                                                                                                                                                              | 71 |
| 3.9.1  | Procédure en Zone Endémique                                                                                                                                                                                              | 71 |
| 3.9.2  | Procédure en métropole                                                                                                                                                                                                   | 72 |
| 3.10   | Phénomènes ayant fait l'objet d'un signalement ou d'une alerte                                                                                                                                                           | 72 |
| 3.10.1 | En métropole                                                                                                                                                                                                             | 72 |
| 3.10.2 | Aux Antilles – Guyane                                                                                                                                                                                                    | 72 |
| 3.11   | Activités d'information, de formation et de conseil                                                                                                                                                                      | 73 |
| 3.11.1 | Enseignements, formations aux professionnels de santé, accueil de stagiaires                                                                                                                                             | 73 |
| 3.11.2 | Guides élaborés                                                                                                                                                                                                          | 74 |
| 3.12   | Modalités de diffusion des données de surveillance et production du CNR                                                                                                                                                  | 74 |
| 3.12.1 | Résultats d'analyse                                                                                                                                                                                                      | 74 |
| 3.12.2 | Rapport d'activités – Productions du CNR                                                                                                                                                                                 | 74 |
| 3.13   | Activités de conseil aux professionnels                                                                                                                                                                                  | 75 |
| 3.14   | Activités de conseil à destination du public                                                                                                                                                                             | 75 |
| 3.15   | Activités d'expertises auprès des autorités sanitaires                                                                                                                                                                   | 75 |
| 3.15.1 | Régionales : Guyane-Mayotte                                                                                                                                                                                              | 75 |
| 3.15.2 | Nationales                                                                                                                                                                                                               | 75 |
| 3.15.3 | Internationales                                                                                                                                                                                                          | 76 |
| 3.16   | Travaux de recherche                                                                                                                                                                                                     | 76 |
| 3.16.1 | Laboratoire de Bichat, APHP                                                                                                                                                                                              | 76 |
| 3.16.2 | Laboratoire de Marseille, IRBA                                                                                                                                                                                           | 78 |
| 3.17   | Liste des publications et communications                                                                                                                                                                                 | 80 |
| 3.17.1 | Publications internationales                                                                                                                                                                                             | 80 |
| 3.17.2 | Publications nationales                                                                                                                                                                                                  | 83 |
| 3.17.3 | Communications internationales                                                                                                                                                                                           | 83 |
| 3.17.4 | Communications nationales                                                                                                                                                                                                | 83 |
| 3.18   | Coopération avec les laboratoires environnementaux et d'hygiène                                                                                                                                                          | 84 |
| 4      | Programme d'activité 2017                                                                                                                                                                                                | 84 |
| 5      | Références bibliographiques                                                                                                                                                                                              | 86 |

## Table des figures

|                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 1 :</b> Recrutement réalisé entre 2006 et 2016 du laboratoire associé, Zones endémiques.....                                                                                                                                                                    | 13 |
| <b>Figure 2 :</b> Nombre d'isolats reçus au laboratoire associé, Zones endémiques, entre 2012 et 2016. .                                                                                                                                                                  | 14 |
| <b>Figure 3 :</b> Distribution des cas de paludisme déclarés par les correspondants du réseau du CNR du Paludisme en France métropolitaine en fonction des trois grands profils épidémiologiques pour l'année 2016.....                                                   | 16 |
| <b>Figure 4.</b> Réseau de partenaires guyanais.....                                                                                                                                                                                                                      | 16 |
| <b>Figure 5.</b> Carte du risque de paludisme en Guyane, février 2017.....                                                                                                                                                                                                | 17 |
| <b>Figure 6 :</b> Evolution du nombre de cas de paludisme d'importation dans 8 pays européens (au moins 100 cas déclarés) de 2012 à 2015 (Ref OMS Europe <a href="http://data.euro.who.int/cisid/?TabID=392308">http://data.euro.who.int/cisid/?TabID=392308</a> ). ....  | 20 |
| <b>Figure 7 :</b> Evolution du paludisme d'importation, cas déclarés, cas estimés et nombre de voyageurs vers les zones impaludées, France métropolitaine 1996 à 2016. ....                                                                                               | 21 |
| <b>Figure 8 :</b> Variation par région des cas de paludisme déclarés en France métropolitaine entre 2015 et 2016.....                                                                                                                                                     | 22 |
| <b>Figure 9 :</b> Répartition régionale des cas de paludisme déclarés par le réseau des correspondants du CNR du Paludisme, France métropolitaine, année 2016, n = 2452.....                                                                                              | 22 |
| <b>Figure 10 :</b> Distribution mensuelle des cas de paludisme déclarés par le réseau des correspondants du CNR du Paludisme, France métropolitaine, année 2016, n =2452. (a) Espèce <i>P. falciparum</i> n= 2146 (b) Espèces autres que <i>P. falciparum</i> n= 306..... | 23 |
| <b>Figure 11 :</b> Evolution annuelle des cas de paludisme d'importation des sujets d'origine africaine (rouge) et caucasienne (bleu) entre 2000 et 2016 en regard du nombre de voyageurs en zone d'endémie. ....                                                         | 25 |
| <b>Figure 12 :</b> Evolution annuelle des proportions de paludisme d'importation des sujets d'origine africaine et caucasienne entre 1996 et 2016. ....                                                                                                                   | 26 |
| <b>Figure 13:</b> Méthode de diagnostic de l'accès palustre en 2016, n = 2433. ....                                                                                                                                                                                       | 29 |
| <b>Figure 14.</b> Distribution cas de Paludisme d'importation par espèces, France métropolitaine, 2016, n = 2446.....                                                                                                                                                     | 30 |
| <b>Figure 15.</b> Concordance entre l'espèce déclarée et l'espèce confirmée en microscopie optique après réception au CNR du Paludisme en 2016 .....                                                                                                                      | 34 |
| <b>Figure 16 :</b> Protection personnelle anti-moustiques (PPAM) en 2016, n = 1 458. ....                                                                                                                                                                                 | 39 |
| <b>Figure 17.</b> Evolution du nombre de cas grave et hospitalisés liés au paludisme en Guyane entre 2011 et 2016.....                                                                                                                                                    | 48 |
| <b>Figure 18 :</b> Evolution des chimiosensibilités à la chloroquine en 2015 et 2016 .....                                                                                                                                                                                | 49 |
| <b>Figure 19</b> Evolution des chimiosensibilités à la quinine entre 2015 et 2016 .....                                                                                                                                                                                   | 49 |
| <b>Figure 20</b> Evolution des chimiosensibilités à la doxycycline en 2015 et 2016 .....                                                                                                                                                                                  | 50 |
| <b>Figure 21</b> Evolution des chimiosensibilités à la dihydroartémisinine en 2015 et 2016 .....                                                                                                                                                                          | 50 |
| <b>Figure 22</b> Evolution des chimiosensibilités à la Mono déséthyl-amodiaquine en 2015 et 2016 .....                                                                                                                                                                    | 51 |
| <b>Figure 23</b> Evolution des chimiosensibilités à la luméfantrine en 2015 et 2016.....                                                                                                                                                                                  | 51 |
| <b>Figure 24</b> Evolution des chimiosensibilités à la pipéraquine en 2015 et 2016 .....                                                                                                                                                                                  | 52 |
| <b>Figure 25</b> Evolution des chimiosensibilités à la méfloquine en 2015 et 2016 .....                                                                                                                                                                                   | 52 |
| <b>Figure 26</b> Evolution des chimiosensibilités à la pyronaridine en 2015 et 2016.....                                                                                                                                                                                  | 53 |
| <b>Figure 27.</b> Niveau de sensibilité <i>in vitro</i> de <i>P. falciparum</i> envers trois molécules utilisées en prophylaxie ou en thérapeutique. ....                                                                                                                 | 58 |
| <b>Figure 29 :</b> Répartition des cas en fonction de l'état clinique, CNR du Paludisme, année 2016, n = 2 324.....                                                                                                                                                       | 59 |
| <b>Figure 30 :</b> Évolution de la répartition de l'état clinique selon les années de 2007 à 2016 .....                                                                                                                                                                   | 60 |
| <b>Figure 31 :</b> Évolution des cas graves de paludisme d'importation en France de 2000 à 2016.....                                                                                                                                                                      | 61 |
| <b>Figure 32 :</b> Évolution globale et spécifique de la létalité de 2000 à 2016. ....                                                                                                                                                                                    | 61 |
| <b>Figure 33 :</b> Evolution du délai diagnostic pour paludisme grave de 2000 à 2016.....                                                                                                                                                                                 | 62 |

|                                                                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 34</b> : Evolution de la prise de chimioprophylaxie déclarée des cas de paludisme graves et simples de 2000 à 2016 .....                                    | 63 |
| <b>Figure 35</b> : Evolution en pourcentage des cas graves de paludisme d'importation en fonction de l'origine ethnique africaine ou caucasienne de 2000 à 2016. .... | 64 |
| <b>Figure 36</b> : Evolution clinique des accès palustres, CNR du paludisme, année 2016, n = 2452.....                                                                | 66 |

## Table des tableaux

|                                                                                                                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tableau 1.</b> Partenaires du LA-ZE: localisation, fréquence des liaisons avec Cayenne et niveau de participation à la surveillance des résistances plasmodiales en 2016. ....                          | 18 |
| <b>Tableau 2.</b> Missions de sensibilisation du LA-ZE auprès des partenaires réalisées en 2016. ....                                                                                                      | 19 |
| <b>Tableau 3 :</b> Cas déclarés et cas estimés de paludisme en France métropolitaine, tendances évolutives 2012 -2016 .....                                                                                | 20 |
| <b>Tableau 4:</b> Répartition des cas en fonction des tranches d'âge pour la population totale, France métropolitaine, année 2016, n = 2451.....                                                           | 23 |
| <b>Tableau 5 :</b> Répartition des hommes et des femmes en fonction des tranches d'âge pour la population totale, France métropolitaine, année 2016, n = 2451.....                                         | 24 |
| <b>Tableau 6 :</b> Répartition des hommes et des femmes en fonction de l'origine ethnique pour la population totale en 2016 (n=2069). ....                                                                 | 24 |
| <b>Tableau 7 :</b> Répartition des cas en fonction du profil épidémiologique et de l'origine ethnique en 2016.....                                                                                         | 25 |
| <b>Tableau 8.</b> Répartition des cas en fonction du profil épidémiologique et de la région d'endémie visitée en 2016, France métropolitaine, n = 2019. ....                                               | 27 |
| <b>Tableau 9.</b> Répartition des cas en fonction du profil épidémiologique pour les 17 pays de contamination les plus fréquemment cités en 2016, n=2019.....                                              | 28 |
| <b>Tableau 10 :</b> Evolution des cas de Paludisme d'importation en provenance des Comores pour les 14 centres correspondants du CNR du Paludisme les plus concernés par cette population, 2009-2016. .... | 28 |
| <b>Tableau 11 :</b> méthodes de diagnostic déclarées (n=2433).....                                                                                                                                         | 29 |
| <b>Tableau 12.</b> Répartition des espèces en effectifs et en pourcentages dans les différentes régions et sous continents en 2016 pour la population totale n=2329.....                                   | 32 |
| <b>Tableau 13.</b> Concordance entre l'espèce déclarée et l'espèce confirmée en microscopie optique après réception au CNR du Paludisme en 2016.....                                                       | 33 |
| <b>Tableau 14.</b> Types des accès cliniques en effectifs et en pourcentages en fonction des espèces plasmodiales pour la population totale en 2016, n = 2 322.....                                        | 35 |
| <b>Tableau 15.</b> Type des accès cliniques à <i>P. falciparum</i> (seul ou en association) en effectif et en pourcentage, en fonction de l'âge pour la population totale en 2016, n = 2325. ....          | 35 |
| <b>Tableau 16.</b> Evolution clinique des accès en fonction du type d'accès clinique, en effectifs et en pourcentages pour la population totale en 2016. ....                                              | 36 |
| <b>Tableau 17.</b> Evolution des accès cliniques en effectifs et en pourcentages en fonction de l'âge pour la population totale, n=2 451. ....                                                             | 36 |
| <b>Tableau 18.</b> Délai d'apparition des symptômes (en jours) par rapport à la date du retour de la zone d'endémie en fonction de l'espèce plasmodiale pour l'année 2016, n = 1797. ....                  | 36 |
| <b>Tableau 19.</b> Délai diagnostic (en jours) en fonction de l'espèce plasmodiale pour l'année 2016, n = 1916.....                                                                                        | 37 |
| <b>Tableau 20.</b> Cas à <i>Plasmodium falciparum</i> seul, caractéristiques de la parasitémie en fonction de l'état clinique, de l'âge et de la zone d'origine en 2016.....                               | 37 |
| <b>Tableau 21.</b> Cas à <i>Plasmodium falciparum</i> seul, caractéristiques hématologiques des cas en fonction de l'état clinique en 2016.....                                                            | 38 |
| <b>Tableau 22.</b> Molécules utilisées en chimioprophylaxie en fonction de l'observance déclarée pour la population totale à <i>Plasmodium falciparum</i> en 2016 (n=329).....                             | 39 |
| <b>Tableau 23.</b> Utilisation des médicaments de première intention en fonction du type d'accès et de l'âge pour l'ensemble de la population. ....                                                        | 40 |
| <b>Tableau 24.</b> Evolution dans le temps (2006-2016) de la prescription en traitement initial de <i>P. falciparum</i> . ....                                                                             | 40 |
| <b>Tableau 25 :</b> Evolution dans le temps (2006-2015) de la prescription en traitement initial de <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> et <i>P. malariae</i> . ....                                         | 41 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tableau 26.</b> Efficacité thérapeutique jugée sur la présence de formes asexuées dans le sang lors des contrôles programmés à J3-J4 ; J7 +/-1 et J28 +/-2 pour la population totale en 2016.....                                                               | 41 |
| <b>Tableau 27.</b> Classification des évolutions cliniques et parasitologiques des accès palustres. Comparaison des cas déclarés avec les cas retenus pour l'analyse des résistances en fonction de l'évolution clinique et parasitologique des accès en 2016..... | 42 |
| <b>Tableau 28.</b> Contrôle parasitologique des accès palustres à <i>P. falciparum</i> analysés pour l'année 2016 (n=2452). .....                                                                                                                                  | 43 |
| <b>Tableau 29 :</b> Proportion d'isolats mutés <i>pfcr</i> t K76T par pays et par année.....                                                                                                                                                                       | 54 |
| <b>Tableau 30 :</b> Proportion d'isolats mutés <i>pfmdr</i> 1 N86Y par pays et par année .....                                                                                                                                                                     | 55 |
| <b>Tableau 31 :</b> Proportion d'isolats triple mutés <i>pfdhfr</i> S108N, N51I, C59R par pays et par année .....                                                                                                                                                  | 56 |
| <b>Tableau 32 :</b> Évolution de la prise de chimioprophylaxie déclarée des cas de paludisme graves et simples de 2000 à 2016 .....                                                                                                                                | 63 |
| <b>Tableau 33:</b> traitement du paludisme d'importation de la femme enceinte en France métropolitaine en 2016.....                                                                                                                                                | 68 |
| <b>Tableau 34.</b> Outils de communication utilisés pour la diffusion des données de surveillance, les productions et les activités du CNR Paludisme. ....                                                                                                         | 74 |

# 1 Missions et organisation du CNR

L'organisation et la répartition des missions du CNR entre les différents laboratoires (laboratoire coordonnateur et laboratoires associés) n'ont pas été modifiées en 2016 par rapport à 2015.

Concernant l'organisation pratique des laboratoires :

- Pôle Zones endémiques : Les annexes ont été mises à jour essentiellement concernant la taille des collections. Pas de changements majeurs en 2016 par rapport à 2015.
- Pôle Métropole : un technicien supplémentaire a rejoint l'équipe du laboratoire associé IRBA de Marseille en 2016. L'équipe du laboratoire de la Pitié Salpêtrière a été mise à jour dans les annexes.

## 2 Activités d'expertise

### 2.1 Evolution des techniques

#### 2.1.1 Pôle Métropole

##### 2.1.1.1 Laboratoire coordonateur AP-HP

Les activités du laboratoire coordonateur sont partagées entre l'hôpital Bichat, APHP, Paris et l'hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris.

##### 2.1.1.1.1 Plateforme de Bichat, AP-HP

Les techniques réalisées en 2016 sont les mêmes que l'année précédente

##### 2.1.1.1.2 Plateforme de la Pitié Salpêtrière, AP-HP

Les techniques réalisées sont les mêmes que celles de l'année précédente.

##### 2.1.1.2 Laboratoire associé IRBA

Les techniques réalisées sont les mêmes que celles de l'année précédente.

#### 2.1.2 Pôle Antilles-Guyane : Laboratoire associé Institut Pasteur de la Guyane

##### 2.1.2.1.1 *Acquisition de la technique de phénotypage vis à vis des dérivés de l'artémisinine : Ring Survival Assay (RSA) et Piperaquine Survival Assay (PSA)*

Depuis trois ans, le phénotypage des parasites inclue deux tests de survie dit test RSA (ring survival assay) et test PSA (piperaquine survival assay) qui sont mis en œuvre pour étudier la sensibilité des parasites aux dérivés de l'artémisinine et à la pipéraquline (Witkowski *et al.*, 2013, Duru *et al.*, 2015). Les tests du RSA et PSA *in vitro* sont effectués sur des rings 0-3 heures obtenus après l'adaptation des parasites à la culture. Les tests RSA et PSA *ex vivo* sont effectués sur des isolats de parasites fraîchement collectés chez des patients infectés par *P. falciparum* (monoinfection). Pour les tests RSA, les parasites sont exposés à 700nM de DHA pendant 6 heures (exposition s'approchant de celle des patients traités) et leur survie est évaluée 72 heures plus tard comme décrit dans la publication princeps à ce sujet<sup>2</sup>. Pour le test PSA, les parasites sont exposés à 200nM de pipéraquline pendant 48h (exposition s'approchant de celle des patients traités) est évaluée 24 heures plus tard.

---

<sup>2</sup> Witkowski, Amaratunga et al. Novel phenotypic assays for the detection of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Cambodia: *in vitro* and *ex vivo* drug-response studies. Lancet Infect Dis. 11 Sep 2013.

Le résultat des RSA et PSA est exprimé en pourcentage de parasites survivant par rapport à la cupule contrôle ne contenant que du solvant ou milieu de culture respectivement. Les isolats présentant un taux de survie supérieur à 1% sont dits résistants pour le RSA et 10% pour le PSA.

Les résultats obtenus en 2016 à l'aide de la technique RSA et PSA seront présentés dans le détail dans le paragraphe dédié à la survie des parasites en présence de dérivés de l'artémisinine ou de pipéraquline.

#### **2.1.2.1.2 Déléation HRP2/HRP3**

Les TDR sont devenus un outil indispensable pour le diagnostic de paludisme dans les zones endémiques. Les plus communément utilisés pour détecter *P. falciparum* sont des TDR basés sur la détection de l'antigène Pf-HRP2. Depuis les années 2010, des délétions au niveau du gène codant pour la protéine Pf-HRP2 et Pf-HRP3 chez *P. falciparum* ont été mise en évidence dans certains pays situés à l'ouest de l'Amérique du Sud. Ces délétions entraînent un TDR négatif pour *P. P. falciparum*. Actuellement, ces délétions ont été décrites dans plus de 10 pays du monde (Pérou, Suriname, Brésil, Chine, Inde, République démocratique du Congo...). Ainsi, l'OMS recommande une surveillance attentive des parasites délétés. Pour ce faire, nous avons mis en place au laboratoire des PCR nichées spécifiques des régions du gène *pfhrp2* et *pfhrp3*, exon 1 et/ou exon 2 ainsi que des gènes adjacents afin d'être capables de suivre la prévalence de ces parasites dans les différents pays de la région amazonienne.

## **2.2 Présentation des activités d'expertise et de leur évolution**

### **2.2.1 Pôle Métropole**

#### **2.1.1.3 Nombre de souches réceptionnées**

On retrouve en 2016, sur la base sécurisée Internet <https://ssl.voozanoo.net/palu> du CNR du Paludisme :

- 2452 fiches déclarées (dont 2 cas de paludisme autochtone) par 84 hôpitaux (dont 5 militaires), 1 Département d'Epidémiologie et de Santé Publique (DESP)
- 1883 isolats transmis au CNR du paludisme dont 1540 à l'APHP, 343 à l'IRBA par les 57 hôpitaux correspondants du CNR qui participent à l'expertise biologique des isolats des *Plasmodium sp.* Toutes les lames ont été examinées et conservées, tous les ADN ont été extraits et cryoconservés, les plasmas ont été cryoconservés, les isolats de *P. falciparum* ont été phénotypés et génotypés.

#### **2.1.1.4 Les tests phénotypiques**

En 2016, les laboratoires du CNR ont reçu 1883 isolats (dont 1642, soit 87.2% de *Plasmodium falciparum*) correspondant à 1593 patients (2 à 3 isolats étudiés chez 61 patients) transmis par 57 hôpitaux métropolitains. Parmi l'ensemble des isolats reçus, seuls 380 ont pu être phénotypés en raison des contraintes techniques : délais de transmission du prélèvement, viabilité des parasites et parasitémie compatible avec les techniques mises en œuvre

#### **2.1.1.5 Les tests génotypiques**

En 2016, 1642 isolats de *P. falciparum* ont été génotypés et plus particulièrement :

- l'étude du gène *pfcr1* impliqué dans la résistance à la chloroquine a été réalisée sur 569 isolats de *P. falciparum*,
- l'étude du gène *pfcyt1b* impliqué dans la résistance à l'atovaquone a été réalisée pour 1353 isolats,
- la recherche de mutations dans le gène K13-propeller impliquées dans la résistance aux dérivés de l'artémisinine a été réalisée pour 1250 isolats de *P. falciparum*.
- l'étude des autres marqueurs tels que le gène *pfmdr1* impliqué dans la résistance à la méfloquine et à la luméfantrine, et le gène de la *dhfr* impliqué dans la résistance au proguanil a été réalisée selon le contexte épidémiologique ou clinique du dossier,

#### **2.1.1.6 Analyse de l'évolution des tendances en termes d'activités**

En 2016, la transmission des prélèvements pour analyse biologique par nos correspondants est satisfaisante. Le nombre d'isolats transmis par les hôpitaux correspondants est élevé, l'ensemble de ceux-ci étant invité à transmettre leurs échantillons, pour confirmation du diagnostic d'espèce plasmodiale.

La proportion d'isolats phénotypés reste stable, cette activité est très contrainte par les exigences de qualité pour la conservation des échantillons, tributaire des délais de transmission des prélèvements sanguins, et sous la dépendance d'une parasitémie minimum pour obtenir la croissance cellulaire du parasite : l'ensemble de ces éléments limite l'obtention de résultats.

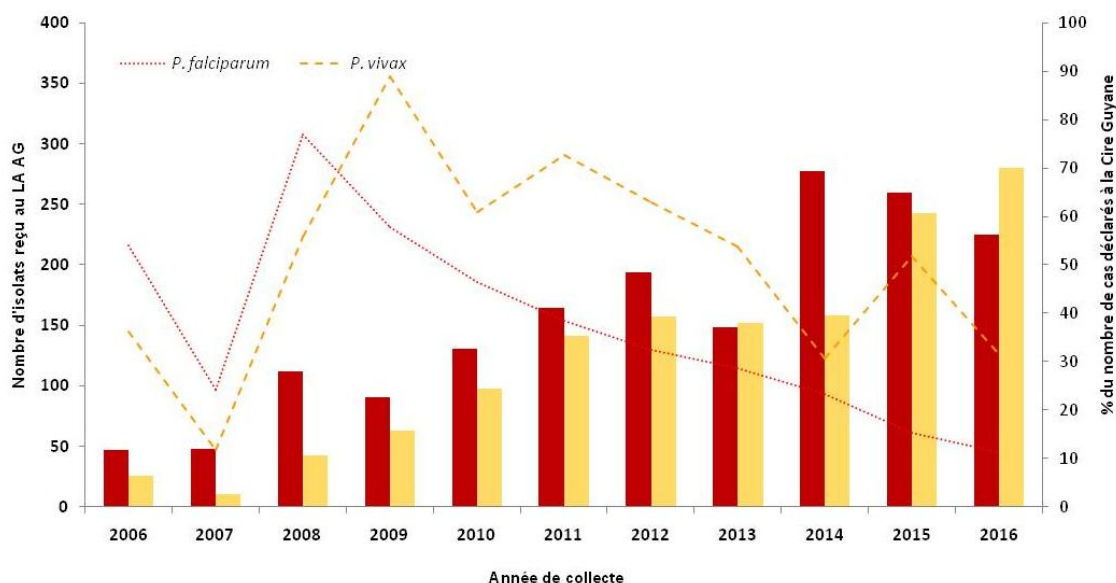
La transmission des prélèvements en provenance de la Réunion mise en place en collaboration avec l'ARS locale n'est pas systématique, mais associée à l'expertise de cas particuliers dont les échecs thérapeutiques. La transmission des prélèvements de Nouméa est fonction du nombre de cas observés localement.

## **2.2.2 Pôle Antilles – Guyane**

### **2.1.1.7 Nombre et niveau de caractérisation des isolats reçus au LA-ZE**

En 2016, le LA-ZE a reçu 174 isolats de patients impaludés en provenance de 20 partenaires (Laboratoire de Biologie Médicale - LBM, Hôpitaux ou Centres Délocalisés de Prévention et de Soins de Guyane - CDPS). Parmi ces isolats, on en dénombrait 45 infectés par *P. falciparum*, 126 par *P. vivax*, 2 co-infectés par *P. falciparum* et *P. vivax*. Ont également été reçus, 13 isolats négatifs et un isolat dont le diagnostic d'espèce n'a pu être effectué. Les activités d'expertises du LA-ZE concernent essentiellement l'étude des isolats de *P. falciparum* collectés en Guyane avec : i) les tests phénotypiques, *ex vivo* et *in vitro* selon la méthode isotopique classique, ii) les tests phénotypiques de survie, ou tests RSA et PSA plus spécifiquement pour les dérivés de l'artémisinine et pipéraquine respectivement, iii) les tests génotypiques sur les marqueurs de résistance (*pfcytb* et *pfK13*) et, iv) le diagnostic de paludisme par PCR afin de mieux caractériser les zones de transmission en Guyane associée à des études Connaissances Attitudes et Pratiques permettant d'adapter les messages de prévention et de lutte contre le paludisme.

Au cours de cette mandature, l'effort de sensibilisation des partenaires et d'animation du réseau a été poursuivi ce qui permet d'atteindre en 2016 un taux d'exhaustivité de 67,4% (n=174/258, Figure 1). Au-delà de ces isolats JO reçus, le laboratoire a également reçu en 2016 220 prélèvements dans le cadre du suivi de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques conduite en partenariat avec le CHAR et le service de santé des armées. Sur cette période, le nombre de cas de paludisme déclarés à la suite d'un diagnostic passif de paludisme a largement baissé. Du fait de l'épidémiologie actuelle du paludisme en Guyane, une ré-orientation de la stratégie de contrôle au profit de l'élimination est en cours de discussion à l'Agence Régionale de Santé pour une mise en œuvre en 2019. Le rôle du CNR est donc d'accompagner ce changement en fournissant un maximum de données et d'analyses afin de réorienter ce programme avec les bons outils.



**Figure 1 :** Recrutement réalisé entre 2006 et 2016 du laboratoire associé, Zones endémiques.  
 Courbes : nombre absolu d'isolats reçus. Histogrammes : proportion d'isolats collectés en fonction du nombre de cas déclarés à la Cire Guyane,

#### 2.1.1.8 Les tests phénotypiques

En 2016, 53 tests *in vitro* de chimiosensibilité ont été effectués avec un pourcentage de succès de la méthode de 69,8% pour la luméfántrine et 49,1% de succès de la méthode pour la pipéraquine. En effet, pour cette molécule, il semblerait que certains isolats soient impossibles à phénotyper par la méthode classique. Ainsi, la chimiosensibilité à 6 molécules de 53 isolats de *P. falciparum* a pu être déterminée. La mise en culture systématique des isolats a permis cette année de typer *in vitro* 31 isolats soit 84% des valeurs. Dans notre contexte de diminution du nombre de cas, cette adaptation systématique des isolats à *P. falciparum* est fondamentale car elle nous permet de maintenir un niveau de caractérisation phénotypique raisonnable et permettant de suivre le niveau de résistance dans la zone.

#### 2.1.1.9 Les tests génotypiques

Ces activités portent sur :

- l'étude du gène *pfcytb*, impliqué dans la résistance à l'atovaquone-proguanil, qui a été réalisée pour 47 isolats de *P. falciparum* parmi lesquels deux mutants 268 ont été observés.
- l'étude du gène *pfK13*, impliqué dans la résistance aux dérivés de l'artémisinine, qui a été réalisée pour 45 isolats de *P. falciparum* parmi lesquels deux étaient ininterprétables et aucun mutés.

Deux marqueurs de résistance de *P. falciparum* ont été génotypés sur la période :

- le gène *pfK13*, impliqué dans la résistance aux dérivés de l'artémisinine.
- le gène *pfcytb*, impliqué dans la résistance à l'atovaquone-proguanil.

Concernant les marqueurs de résistance potentiels de *P. vivax*, une analyse a été conduite en 2016 concernant l'efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement des accès palustres simples à *Plasmodium vivax* en Guyane. Les résultats obtenus sont détaillées dans le paragraphe 3.8 « Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance ».

#### 2.1.1.10 Analyse de l'évolution des tendances en termes d'activités

La proportion d'isolats reçus par le LA-ZE par rapport au nombre de cas déclarés en Guyane est en légère augmentation, 61,89% en 2016 vs 64,89% en 2015 toute espèce confondues, 58,75% en 2016 vs 64,89% en 2015 pour *P. falciparum* et 70,0% vs 60,70% pour *P. vivax* (Figure 1). Le niveau d'exhaustivité atteint est plus qu'acceptable, nous continuerons cependant nos efforts de sensibilisation en 2017 concernant les partenaires de l'ouest guyanais (CHOG, CDPS de Maripa Soula et Talhuen).

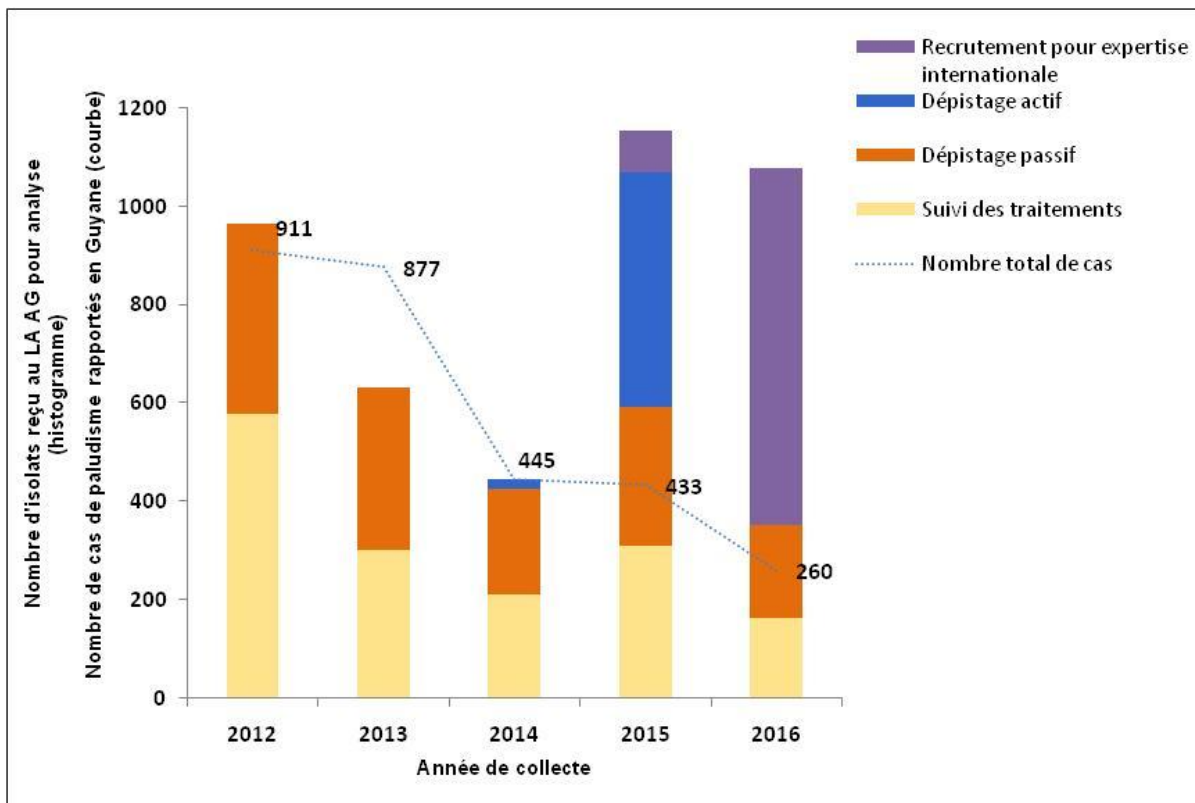
Le nombre absolu d'échantillons reçus est plus faible qu'en 2015 (171 vs 268) et s'explique par la très forte diminution du nombre de cas déclarés à la Cire Guyane (-40% par rapport à 2015).

En 2016, le nombre de tests *in vitro* réalisés est légèrement plus faible qu'en 2015 et la mise en culture systématique des isolats a permis de maintenir une activité de phénotypage malgré cette diminution du nombre de cas reçus.

Le volume des activités de génotypage est corrélé au nombre d'isolats reçus avec l'analyse des marqueurs de résistance (*pfK13* et *pfcytb*) de *P. falciparum* pour la quasi-totalité des isolats reçus.

Compte tenu de la diminution du nombre de cas de paludisme, le nombre d'isolats impaludés reçus n'est cependant pas un bon indicateur pour mesurer l'activité au laboratoire puisque les efforts à mettre en œuvre pour éliminer le paludisme implique des campagnes de dépistage actif qui impose d'analyser un nombre d'échantillons conséquent. Pour 100 échantillons analysés, seuls 3-4% d'entre eux seront positifs pour les zones de transmission autochtones. Par ailleurs, en zone orpaillée, les problématiques sont encore différentes et nécessitent du temps de coordination, de conseil et d'expertise avec les pays voisins non négligeable. Le CNR LA-ZE est partie prenante de l'ensemble de ces activités ce qui requière un minimum de moyens dédiés, notamment en ressources humaines expertes.

En 2016 les activités de conseil et d'expertise concernant la situation à Mayotte ont débutées. Elles ne pourront être précises et fines qu'en connaissant réellement les problématiques de terrain rencontrées par les partenaires et nécessiteront de fait des moyens en terme de transport mais également en ressources humaines.



**Figure 2 :** Nombre d'isolats reçus au laboratoire associé, Zones endémiques, entre 2012 et 2016.  
Courbes : nombre de cas déclarés à la CIRE Guyane. Histogrammes : nombre d'isolats reçus et dans quel cadre.

#### 2.1.1.11 Nombre d'échantillons issus des collections du CNR mis à disposition d'autres laboratoires

En 2016, aucun échantillon n'a été mis à disposition d'un autre laboratoire faute de demande.

## 3 Activités de surveillance

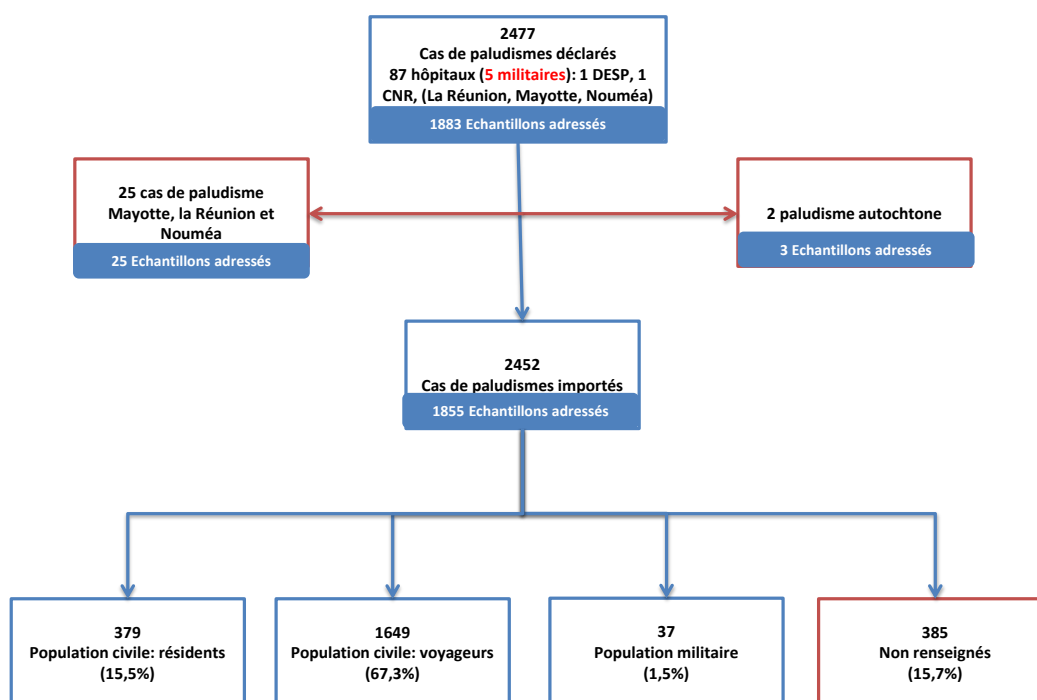
### 3.1 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques du paludisme

#### 3.1.1 Réseau de partenaires

##### 3.1.1.1 Pôle métropole

Le réseau du CNR du Paludisme qui repose sur 83 correspondants hospitaliers réguliers et sur trois laboratoires référents, est maintenant établi sur des bases solides. La représentativité du réseau est stable depuis 2006 entre 52 et 53 % selon les années (peu de nouveaux correspondants, peu d'arrêts de déclaration des correspondants historiques).

Avant analyse des données 2016, les données brutes de la base sont validées par l'identification et le traitement des doublons de déclaration, des doublons de transmission d'échantillons et la correction des incohérences. L'analyse des cas de paludisme d'importation en France, comme à l'habitude, décrit le profil épidémiologique global des cas déclarés, mais distingue également les trois grands profils épidémiologiques habituels, en fonction principalement de l'exposition au risque d'impaludation (durée et type d'exposition et attitude prophylactique). Le premier concerne les civils résidents en zone d'endémie palustre, ce groupe inclus deux populations distinctes i/ les sujets autochtones de la zone d'endémie à l'origine supposée de la transmission palustre, de passage en France métropolitaine pour des raisons touristiques ou professionnelles ii/ les sujets dit « expatriés » nés en France ou plus généralement hors d'une zone endémique pour le paludisme et résidents > 6 mois sur les 12 derniers mois dans la zone d'endémie supposée à l'origine de la transmission palustre. Le second profil épidémiologique regroupe les civils voyageurs en zone d'endémie palustre, là encore il convient de distinguer deux catégories de voyageurs i/ les sujets immigrants, de retour d'un séjour dans leur pays d'origine pour visiter la famille ou les amis et ii/ les sujets non originaires de la zone supposée à l'origine de la contamination et qui ont effectué un séjour (moins de 6 mois dans les 12 derniers mois) pour des raisons touristiques ou professionnelles. Le troisième profil épidémiologique inclut les militaires de retour d'opération dans une zone de transmission du paludisme. Les caractéristiques épidémiologiques et sociodémographiques de la population totale sont décrites et commentées dans ce rapport.



**Figure 3 :** Distribution des cas de paludisme déclarés par les correspondants du réseau du CNR du Paludisme en France métropolitaine en fonction des trois grands profils épidémiologiques pour l'année 2016.

Les correspondants du réseau ont transmis au CNR du Paludisme les isolats qui ont permis la confirmation du diagnostic du paludisme et l'analyse des résistances. La population des cas inclus dans l'analyse des résistances est comparable à la population totale des cas pour l'ensemble des variables analysées témoignant d'une absence de biais dans le recrutement des isolats analysés.

### 3.1.1.2 Pôle Antilles-Guyane

#### 3.1.1.2.1 En Guyane

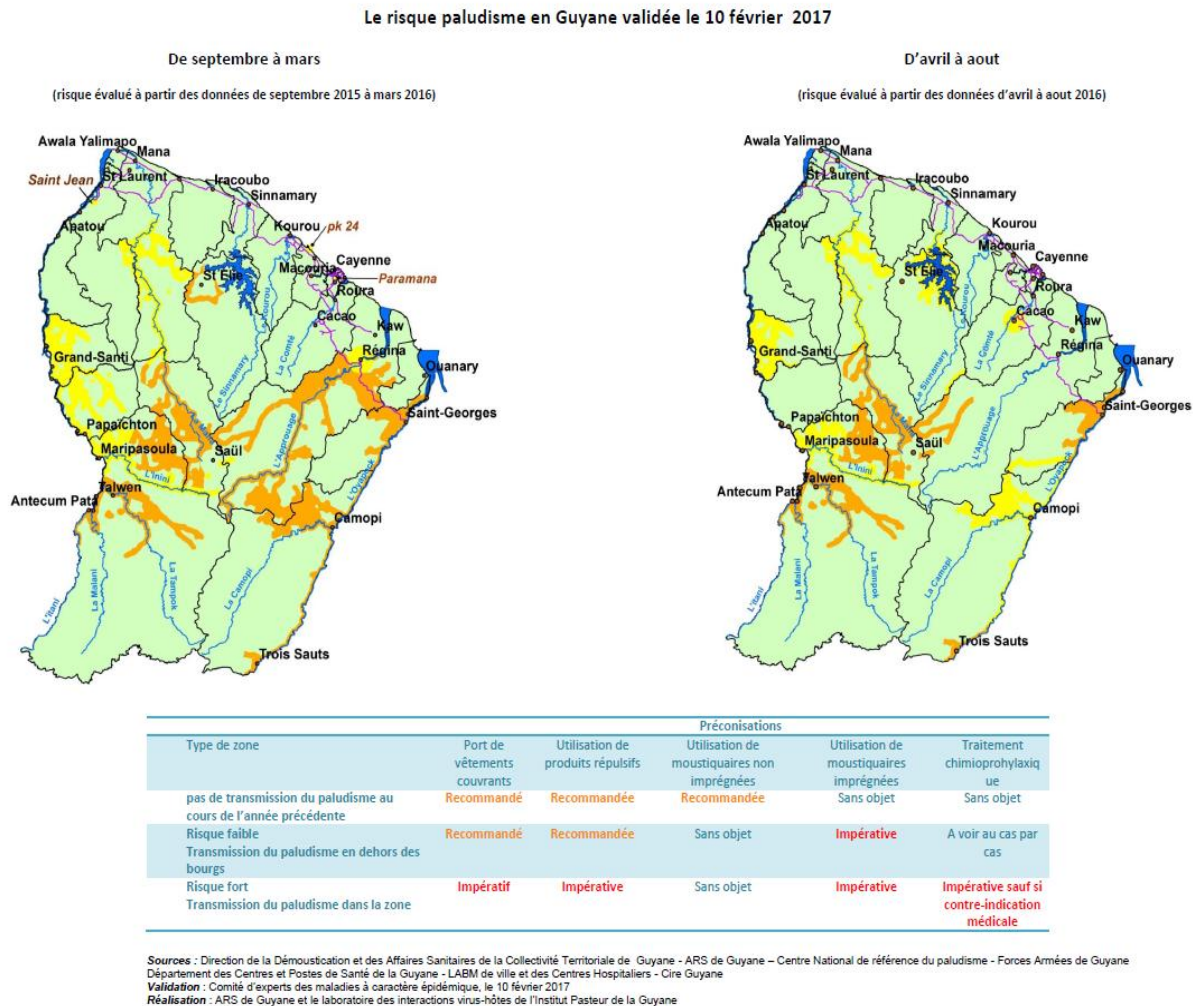
La Guyane, dont la superficie est équivalente à celle du Portugal, est le département le plus vaste de France. Elle est couverte à plus de 80 % par une forêt tropicale associée à un réseau hydrologique très dense (**Figure 4**). Ses infrastructures en moyen de communication sont peu développées. Cette situation fait, qu'à l'exception du littoral, un grand nombre de villages situés le long des fleuves ne sont accessibles que par voir fluviale ou aérienne.



**Figure 4.** Réseau de partenaires guyanais

En jaune : réseau routier (national et départemental),  
 En vert : forêt primaire,  
 En gris : zones forestières avec impact anthropique,  
 En noir : absence de forêt (savane ; marécage ; zones urbaine, d'orpaillage étendue, agricole....).

Les zones d'endémie permanente du paludisme sont essentiellement localisées dans ces zones difficiles d'accès (**Figure 5**) et très souvent victimes d'activités d'orpaillage illégal. Quelques foyers de transmission à *P. vivax* sont situés le long du littoral où vivent 87% des 252 338 habitants de la Guyane (source Insee, 2017). L'isolement géographique de certains villages guyanais est tellement important qu'il n'existe aucune structure de santé rapidement accessible permettant la prise en charge des patients. C'est le cas par exemple du village de Saint-Elie ou encore des villages situés sur le Maroni entre Gran-Santi et Apatou (jusqu'à quatre heures de pirogue de la première structure de soin, (**Figure 4**).



**Figure 5.** Carte du risque de paludisme en Guyane, février 2017

Le système de santé en Guyane permet la prise en charge et le diagnostic des patients atteints de paludisme sur l'ensemble du territoire. Son organisation est la suivante :

- 22 Centres Délocalisés de Prévention et de Soins (CDPS) situés pour la plupart dans les zones d'endémie palustre. Ils sont rattachés à l'Hôpital de Cayenne. Certains n'ont qu'une infirmière comme personnel, ce sont les postes de santé alors que dans les centres de santé exercent un ou des médecins. Tous les CDPS ont la possibilité d'établir un diagnostic de paludisme en utilisant le plus souvent les tests de diagnostic rapide ou pour certains, l'examen microscopique. Parmi eux, 11 diagnostiquent régulièrement des cas de paludisme et font partie des partenaires réguliers du LA-ZE ;
- deux hôpitaux publics situés à Cayenne et St Laurent du Maroni ;
- huit laboratoires de biologie médicale : cinq sur l'Île de Cayenne, deux à Kourou et un à St Laurent du Maroni.

Toutes ces structures de soin et de diagnostic constituent le réseau de partenaires du LA-ZE. Le Tableau 1 récapitule les moyens de transport disponibles pour l'acheminement des prélèvements entre le LA-AG et ses partenaires. Pour les LBM de l'île de Cayenne, l'acheminement des échantillons vers le LA-AG se fait à la demande par le vagemestre de l'IPG.

**Tableau 1.** Partenaires du LA-ZE: localisation, fréquence des liaisons avec Cayenne et niveau de participation à la surveillance des résistances plasmodiales en 2016.

|              | Partenaires                    | Commune                               | Liaison<br>(fréquences)            | Type<br>d'échantillons<br>collectés | Nombre d'accès<br>déclarés<br>(Cire) | Isolats transmis au<br>LA-ZE |            |
|--------------|--------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|------------|
|              |                                |                                       |                                    |                                     |                                      | Nb                           | %          |
| Maroni       | CH                             | St Laurent<br>du Maroni               | Routière<br>(quotidienne)          | Tube EDTA                           | 19                                   | 6                            | 32%        |
|              | LBM Ouest Biosanté             |                                       | Routière<br>(sur demande)          | Tube EDTA                           | 0                                    | 0                            | -          |
|              | Poste de santé                 | Iracoubo                              | Route                              | Tube EDTA                           | 2                                    | 0                            | 0%         |
|              | Centre de santé                | Apatou                                | Pirogue + route<br>(hebdomadaire)  | Tube EDTA                           | 0                                    | 0                            | -          |
|              | Centre de santé                | Gran-Santi                            | Aérienne<br>(4x/semaine)           | Tube EDTA                           | 1                                    | 0                            | 0%         |
|              | Centre de santé                | Papaïchton                            | Pirogue + avion<br>(quotidienne)   | Tube EDTA                           | 1                                    | 1                            | 100%       |
|              | Centre de santé                | Maripa Soula                          | Aérienne<br>(quotidienne)          | Tube EDTA                           | 46                                   | 28                           | 61%        |
|              | Poste de santé                 | Antécume Pata                         | Pirogue + avion<br>(occasionnelle) | Buvard                              | 5                                    | 4                            | 80%        |
|              | Poste de santé                 | Talhuen                               | Pirogue + avion<br>(occasionnelle) | A mettre en<br>place                | 6                                    | 1                            | 17%        |
| Littoral     | CH                             | Cayenne                               | Routière<br>(quotidienne)          | Tube EDTA                           | 52                                   | 54                           | 104%*      |
|              | LBM IPG                        |                                       | Sur place                          | Tube EDTA                           | 4                                    | 3                            | 75%        |
|              | LBM LabAzur                    | Cayenne<br>Matoury                    | Routière<br>(sur demande)          | Tube EDTA                           | 2                                    | 0                            | 0%         |
|              | LBM de Kourou                  | Kourou                                | Routière<br>(sur demande)          | Tube EDTA                           | 33                                   | 30                           | 91%        |
|              | Service de santé des<br>Armées | Cayenne                               | Routière<br>(sur demande)          | Tube EDTA<br>Buvard                 | 4                                    | 8                            | 200%*      |
| Intérieur    | Centre de santé                | Régina                                | Routière<br>(hebdomadaire)         | Tube EDTA                           | 2                                    | 0                            | 0%         |
|              | Centre de santé                | Cacao                                 | Routière<br>(hebdomadaire)         | Tube EDTA                           | 0                                    | 0                            | -          |
|              | Poste de santé                 | Saül                                  | Aérienne<br>(quotidienne)          | Tube EDTA                           | 0                                    | 0                            | -          |
| Oyapock      | Centres de santé               | St Georges de<br>l'Oyapock<br>Ouanary | Routière (bi-<br>hebdomadaire)     | Tube EDTA<br>Buvard                 | 63                                   | 37                           | 59%        |
|              | Centre de santé                | Camopi                                | Pirogue + avion<br>(occasionnelle) | Tube EDTA<br>Buvard                 | 5                                    | 1                            | 20%        |
|              | Poste de santé                 | Trois Sauts                           | Pirogue + avion<br>(occasionnelle) | Buvard                              | 15                                   | 1                            | 7%         |
| <b>Total</b> |                                |                                       |                                    |                                     | <b>260</b>                           | <b>174</b>                   | <b>67%</b> |

CH : Centre Hospitalier, LBM : Laboratoire de Biologie Médicale, LA-ZE : Centre National de Référence du Paludisme, laboratoire associé Zones endémiques, IPG : Institut Pasteur de la Guyane, ARS : Direction Sanitaire et du Développement Social, Cire : Cellule InterRégionale d'Epidémiologie de Guyane.

\*Certains pourcentages sont supérieurs à 100%. Ceci concerne essentiellement des patients diagnostiqués deux fois et pour lesquels le lieu de diagnostic (pris en compte une seule fois) a été comptabilisé différemment par la CIRE et par le LA-ZE. Les autres cas concernent les militaires qui sont rarement étiquetés comme service de santé des armées par LA-AG mais plutôt systématiquement par le laboratoire qui envoie les prélèvements, le plus souvent le LBM de Kourou et le LBM de l'IPG.

### 3.1.1.2.2 Animation du réseau des partenaires

L'envoi des échantillons vers le LA-ZE repose sur le volontariat du personnel soignant ou des biologistes des différents laboratoires et CDPS. Pour animer ce réseau, des missions sont organisées tout au long de l'année tout particulièrement dans les CDPS où la rotation des médecins est importante (en moyenne tous les 6 mois) ce qui rend difficile la pérennisation de la participation à la surveillance. Les missions de sensibilisation effectuées en 2016 figurent dans le Tableau 2.

**Tableau 2.** Missions de sensibilisation du LA-ZE auprès des partenaires réalisées en 2016.

| Date     | Commune | Partenaire           | Durée     | Intervenant                        |
|----------|---------|----------------------|-----------|------------------------------------|
| Mai      | Cayenne | Centre Hospitalier   | ½ journée | Lise Musset                        |
| Novembre | Kourou  | 3 <sup>ème</sup> REI | 1 journée | Lise Musset et<br>Yassamine Lazrek |
| Novembre | Cayenne | Centre Hospitalier   | ½ journée | Lise Musset                        |

CDPS : Centre Délocalisé de Prévention et de Soins ; LA-ZE : Centre national de référence du paludisme, Laboratoire Associé Zones endémiques.

En Guyane, leur périodicité est maintenant défini dans notre système de management de la qualité avec *a minima* une sensibilisation tous les deux ans pour les partenaires actifs (ceux diagnostiquant plus de 10 cas de paludisme par an). Auprès de certains CDPS, ces missions s'effectuent conjointement avec la CIRE Guyane. En effet, à l'initiative du CNR, en 2014 la mise en place d'un système de recueil de données commun avec la CIRE Guyane et le Laboratoire Hospitalo-Universitaire de Parasitologie Mycologie (LHUPM) de l'Hôpital de Cayenne dont dépendant les CDPS a été mis en place. Ce recueil coordonné ne sollicite les partenaires qu'une seule fois. Ainsi chaque organisme reçoit les renseignements dont il a besoin à partir d'une tube et d'une fiche de renseignement unique. Le circuit est le suivant : le CDPS envoi un tube et une feuille au LHUPM qui réalise à son niveau un contrôle du diagnostic précédemment fait par TDR grâce à un frottis mince et une goutte épaisse. Le LHUPM saisit également les données nécessaires à la CIRE pour sa surveillance à visée d'alerte. Le tube et la feuille sont alors transmis au CNR qui réalise les analyses biologiques requises en fonction du dossier en question.

Chaque semestre, les internes du LHUPM de l'Hôpital de Cayenne en charge de l'aiguillage des prélèvements jusqu'au LA-ZE sont sensibilisés à l'intérêt de la surveillance des résistances et au rôle dans le processus de surveillance.

En plus de tout cela, des contacts téléphoniques réguliers ont lieu avec les partenaires.

Cette stratégie de sensibilisation a permis d'augmenter le nombre d'échantillons reçus au LA-ZE de façon constante depuis 2008. Pour l'année à venir, nos efforts de sensibilisation se focaliseront sur le CDPS du Maroni (Maripasoula et Talhuen), l'hôpital de St Laurent et l'hôpital de Cayenne.

### 3.1.2 Epidémiologie du paludisme d'importation – Pôle métropole

En 2016, **2 452** cas de paludisme notifiés par les correspondants du réseau, dont **2 cas autochtones**, ont été retenus après élimination des doublons et nettoyage de la base. Les 2 cas déclarés comme autochtones à l'ARS de référence sont après analyse des cas cryptiques potentiellement des accès tardifs ou des cas d'importation non avoués (cf 4.2.1), ils sont dans ce rapport analysés avec les cas d'importation. Les cas 2016 sont déclarés par **84** centres hospitaliers civils, **5** centres hospitaliers militaires et par le Centre d'épidémiologie et de santé publique des Armées (CESPA).

L'analyse des **2 450** cas d'importation et des 2 cas autochtones figure ci-dessous (Figure 7). La région Ile de France demeure au 1<sup>er</sup> rang avec **52,9%** des cas déclarés.

### 3.1.2.1 Estimation du nombre de cas totaux et tendances évolutives

Entre 2015 et 2016, le nombre de cas de paludisme d'importation déclarés au CNR du paludisme par les correspondants du réseau, n=2 450 a diminué de 2,2 %, ce qui représente à correspondants constants hors CESPAC un chiffre de 2 388 cas pour une baisse de 0,6 % (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). En se basant sur les chiffres obtenus en 2013 lors de l'enquête nationale ANSM/CNR du Paludisme, le nombre de cas estimés est de 4 690 pour l'année 2016, sans variation significative par rapport à 2015. Ainsi, après une stabilisation des cas en 2011 et 2012 il est constaté une forte augmentation des cas en 2013, 2014 et 2015 qui se maintient au même niveau en 2016 (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.** et **Figure 7**).

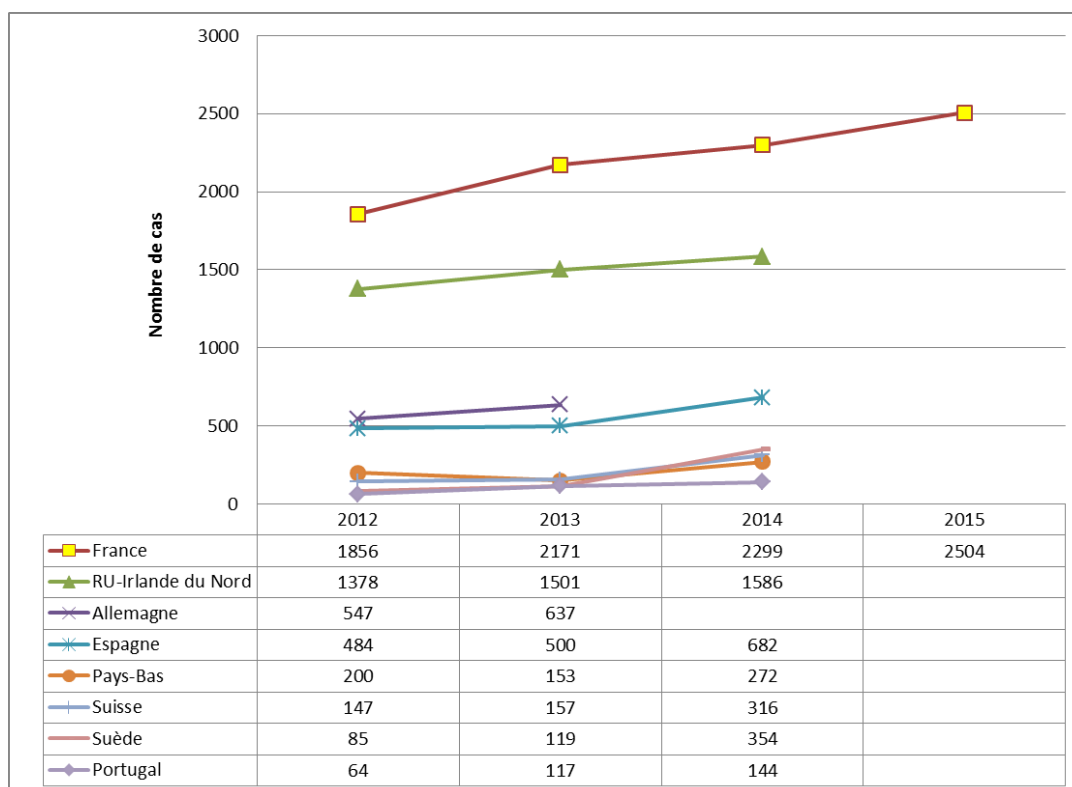
**Tableau 3** : Cas déclarés et cas estimés de paludisme en France métropolitaine, tendances évolutives 2012 -2016

|                                                                         | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
|-------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Nb de cas déclarés (NCD)                                                | 1856 | 2171 | 2299 | 2504 | 2450 |
| NCD, variation / année antérieure en %                                  | -1,9 | 17,0 | 5,9  | 8,9  | -2,2 |
| NCD hors CESPAC                                                         | 1833 | 2129 | 2246 | 2438 | 2436 |
| NCD hors CESPAC, variation / année antérieure en %                      | -0,6 | 16,1 | 5,5  | 8,5  | -0,1 |
| NCD hors CESPAC, Représentativité du réseau                             | 51,5 | 51,8 | 52,0 | 52,0 | 52,1 |
| NCD hors CESPAC à correspondants constants                              | 1771 | 2025 | 2197 | 2403 | 2388 |
| NCD hors CESPAC à correspondants constants variation / année antérieure | 1,7  | 14,3 | 8,5  | 9,4  | -0,6 |
| Nombre total de cas estimés                                             | 3580 | 4100 | 4370 | 4750 | 4690 |
| Nombre total de cas estimés variation / année antérieure                | -0,5 | 14,5 | 4,8  | 8,7  | -1,3 |
| Cas observés corrigés (enquête exhaustive de 2014 sur les données 2013) |      | 4170 |      |      |      |
| Cas observés corrigés variation / total cas estimés en %                |      | 1,7  |      |      |      |

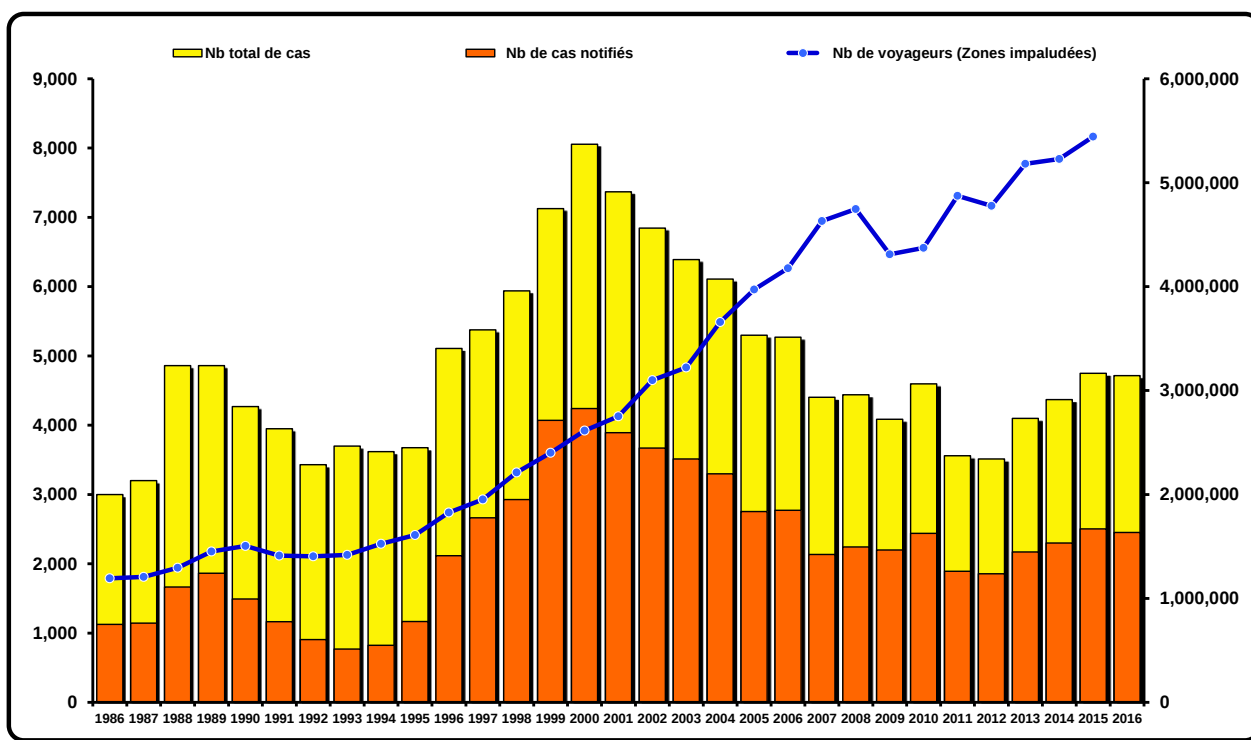
CESPA = Centre d'épidémiologie et de santé publique des Armées

\*Chiffres obtenus à partir de l'enquête ANSM/CNR du Paludisme de 2014 pour l'année 2013

L'augmentation du nombre de cas de paludisme d'importation en France métropolitaine entre 2012 et 2016 est de 35 %. Si cette augmentation n'est pas corrélée avec la diminution de l'incidence du paludisme en zone d'endémie (ref OMS), elle reflète cependant l'évolution du paludisme d'importation dans les pays voisins d'Europe de l'ouest (Figure 6). On constate ainsi en Europe (26 pays, données disponibles sur CISID en septembre 2016), une augmentation des cas de 27 % entre les années 2012 et 2014, 24 % pour la France, 15 % pour le Royaume-Unis avec l'Irlande du Nord, 36 % pour les Pays-Bas, 41 % pour l'Espagne et 115 % pour la Suisse.



**Figure 6** : Evolution du nombre de cas de paludisme d'importation dans 8 pays européens (au moins 100 cas déclarés) de 2012 à 2015 (Ref OMS Europe <http://data.euro.who.int/cisid/?TabID=392308>).



**Figure 7 :** Evolution du paludisme d'importation, cas déclarés, cas estimés et nombre de voyageurs vers les zones impaludées, France métropolitaine 1996 à 2016.

Le nombre de voyageurs, 5 443 000, vers les zones endémiques pour le paludisme a augmenté de +5,0 % en 2015 par rapport à 2014. Elle touche essentiellement les voyageurs à destination de l'Afrique de l'Ouest, de l'Afrique Australe et de l'Amérique du Sud dont les proportions sont en augmentation de 3.3%, 2.2% et 1,0% respectivement, et à destination de la zone Asie-Pacifique (+8,1%) alors que le nombre de voyageurs vers les pays de l'Afrique Centrale et les Iles de l'Océan Indien est en diminution de 0.4% et 0.5% respectivement

Pour l'année 2016, la région Ile de France est comme à l'habitude la première région pour les cas de paludisme d'importation avec près de 53% des cas déclarés, n=1298 cas, en diminution cependant de 6 % par rapport à 2015 (Figure 8 et Figure 9). Suivent les régions du sud de la France, Pays de Loire avec 203 cas déclarés en 2016 (8,3%) en augmentation de par rapport à 2015, devant Rhône-Alpes 146 cas déclarés et PACA 101 cas déclarés en 2015 (respectivement 6,0 % et 4.1% des cas totaux), et Aquitaine 77 cas (3,1 %)

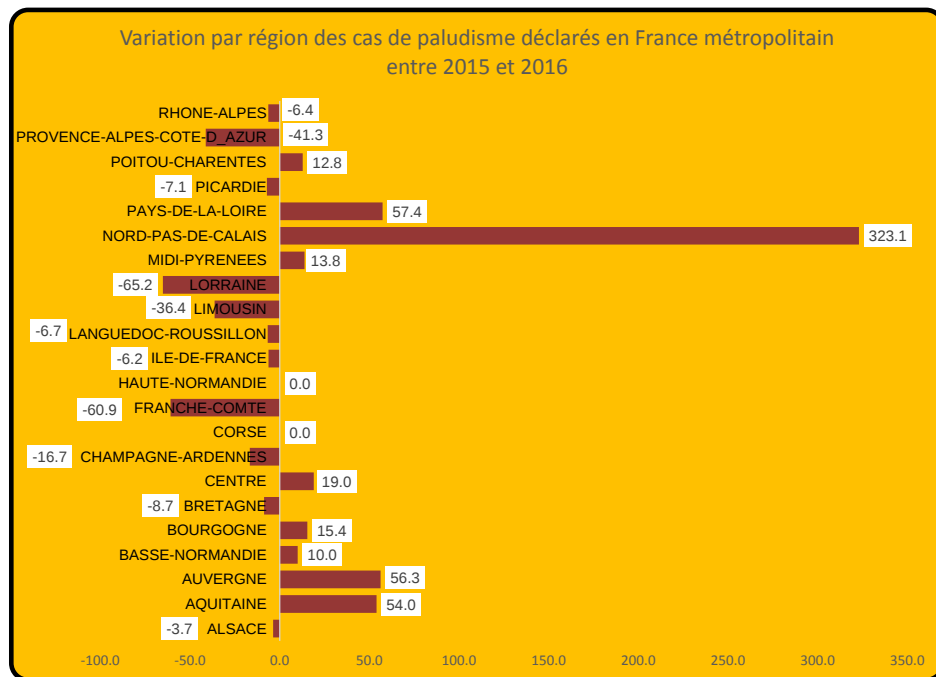


Figure 8 : Variation par région des cas de paludisme déclarés en France métropolitaine entre 2015 et 2016

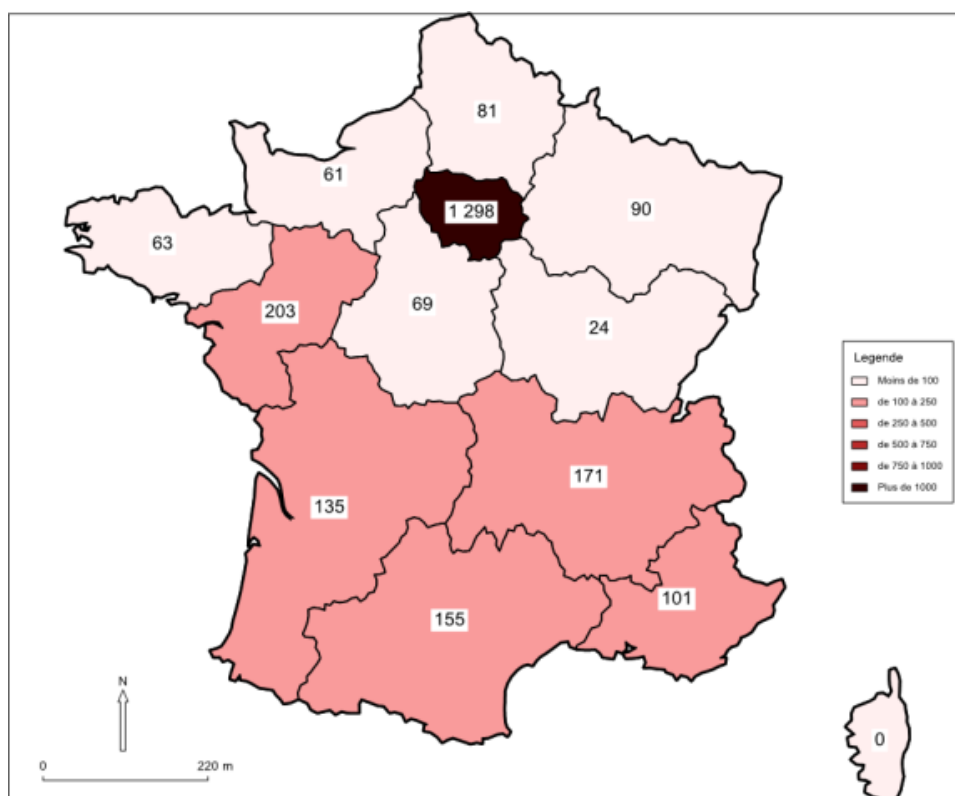
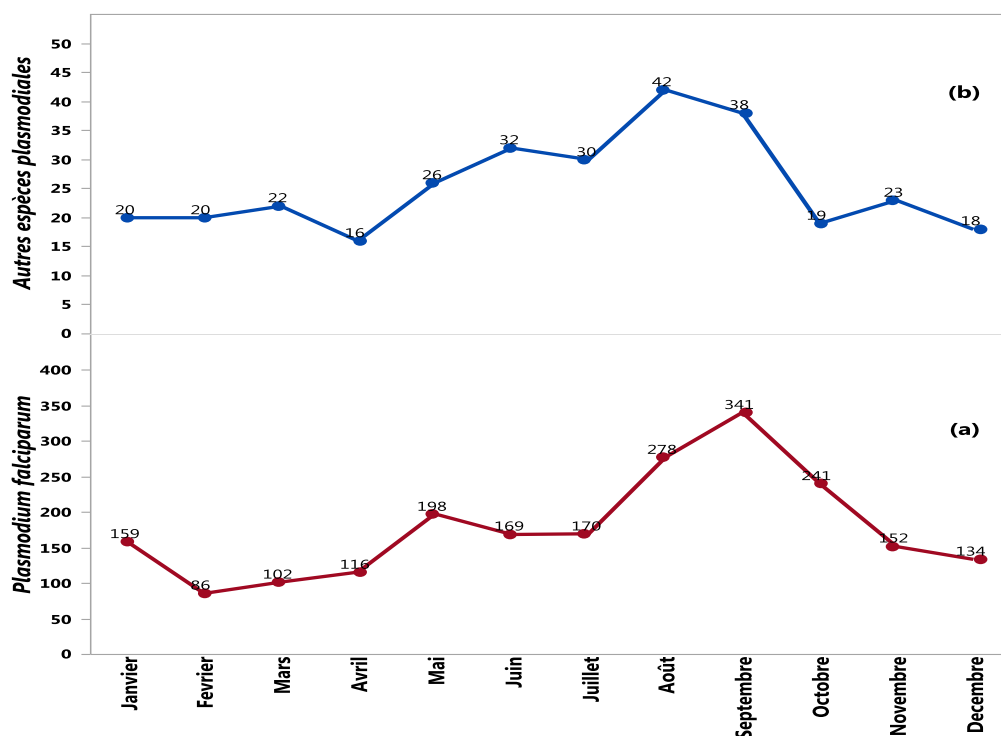


Figure 9 : Répartition régionale des cas de paludisme déclarés par le réseau des correspondants du CNR du Paludisme, France métropolitaine, année 2016, n = 2452.

### 3.1.2.1.1 Distribution mensuelle des cas

La répartition des cas en fonction du mois de diagnostic est illustrée par la Figure 10 : on note comme à l'habitude un pic de fréquence des cas entre juillet et octobre et un deuxième plus modéré en janvier sauf pour les espèces autres que *falciparum*. La répartition au cours de l'année montre une fluctuation importante des espèces autres que *P. falciparum* (b).



**Figure 10 :** Distribution mensuelle des cas de paludisme déclarés par le réseau des correspondants du CNR du Paludisme, France métropolitaine, année 2016, n =2452. (a) Espèce *P. falciparum* n= 2146 (b) Espèces autres que *P. falciparum* n= 306.

### 3.1.2.1.2 Age, sexe et origine des cas déclarés

L'âge et le sexe sont renseignés dans 100% des cas. La répartition des cas en fonction des tranches d'âge est détaillée dans le Tableau 4 et la répartition des hommes et des femmes en fonction des tranches d'âge dans le Tableau 5. Les cas ont entre 0 et 89 ans. L'âge médian est de 37 ans (IQ25-75 =24-49) ; moyenne : 36,7 (ET : 17,4).

**Tableau 4:** Répartition des cas en fonction des tranches d'âge pour la population totale, France métropolitaine, année 2016, n = 2451.

| Classe Age | N    | %      | Moyenne | Age  |         |     |     |
|------------|------|--------|---------|------|---------|-----|-----|
|            |      |        |         | SD   | Médiane | P25 | P75 |
| 0-2 ans    | 44   | 1.8%   | 1.3     | 0.7  | 1       | 1   | 2   |
| 3-14 ans   | 247  | 10.1%  | 8.3     | 3.3  | 8       | 5   | 11  |
| 15-59 ans  | 1932 | 78.8%  | 37.6    | 11.9 | 38      | 28  | 47  |
| >=60 ans   | 228  | 9.3%   | 66.2    | 5.4  | 65      | 62  | 69  |
| Total      | 2451 | 100.0% | 36.7    | 17.4 | 37      | 24  | 49  |

Le sex-ratio<sub>H/F</sub> global de l'ensemble de la population d'étude en 2016 est de 1,6 contre 1,8 en 2015, cette différence n'est pas significative (Tableau 5). En fonction des tranches d'âge, on observe une augmentation significative du sex-ratio avec l'âge (p<0,001). Le Chi2 global, qui rend compte d'une différence de répartition des hommes et des femmes entre les différents groupes est significatif (p<0,001).

**Tableau 5 :** Répartition des hommes et des femmes en fonction des tranches d'âge pour la population totale, France métropolitaine, année 2016, n = 2451.

| Classe Age | Sexe        |        |             |        | Sex-ratio<br>Hommes/ Femmes |
|------------|-------------|--------|-------------|--------|-----------------------------|
|            | Hommes<br>N | %      | Femmes<br>N | %      |                             |
| ≤2 ans     | 20          | 1.3%   | 24          | 2.5%   | 0.8                         |
| 3-14 ans   | 145         | 9.7%   | 102         | 10.7%  | 1.4                         |
| 15-59 ans  | 1183        | 79.2%  | 749         | 78.3%  | 1.6                         |
| ≥60 ans    | 146         | 9.8%   | 82          | 8.6%   | 1.8                         |
| All        | 1494        | 100.0% | 957         | 100.0% | 1.6                         |

L'ethnie, qui constitue un meilleur reflet du risque d'exposition que la nationalité, est renseignée pour 2069 cas (84,4%). La répartition des hommes et des femmes en fonction de l'origine ethnique est détaillée dans le Tableau 6.

Dans la population totale, on observe une proportion de 82.2 % d'africains (en augmentation par rapport à 2015) pour environ 15.7% de caucasiens. Ces chiffres confirment et renforcent la tendance constatée depuis plus d'une dizaine d'années.

La distribution du sex-ratioH/F en fonction de l'ethnie (Tableau 6) indique un chiffre élevé de 2,7 pour les caucasiens versus 1,4 pour les africains. Le type de séjour, plus long et plus familial des sujets africains explique le sex-ratio plus proche de 1 dans cette population. Le type de voyage, plus souvent professionnel et l'influence du groupe des militaires expliquent pour leurs parts le sexe ratio Hommes/Femmes presque 2 fois plus élevé dans cette population. La diminution importante du sexe ratio dans le groupe des caucasiens s'explique par la diminution du nombre de militaires (37 en 2016 versus 119 en 2015). Le sexe ratio des groupes Asiatiques et Autres peuvent varier fortement d'une année sur l'autre, (2,8 en 2015 et 16,0 en 2016 pour le groupe Asiatiques), en raison essentiellement de la plus grande disparité au sein des groupes et du faible effectif annuel.

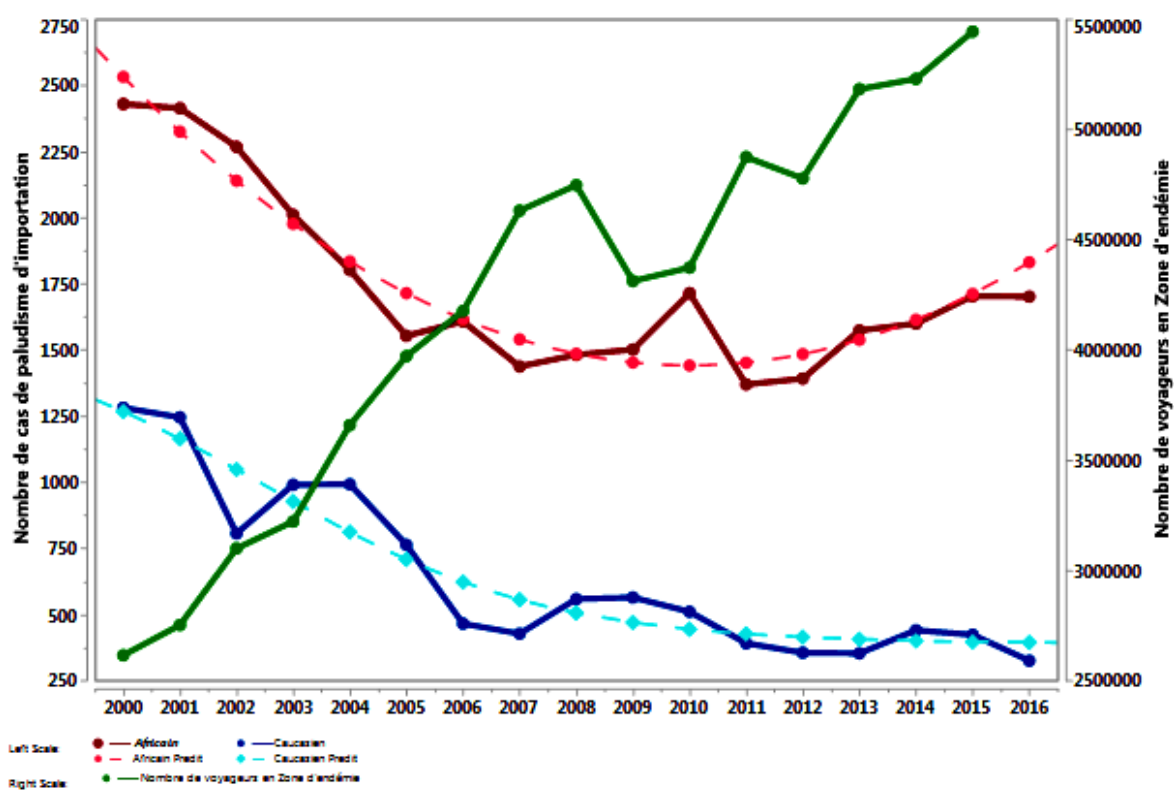
**Tableau 6 :** Répartition des hommes et des femmes en fonction de l'origine ethnique pour la population totale en 2016 (n=2069).

| Origine   | Sexe        |        |             |        | Sex-ratio<br>Hommes/ Femmes |
|-----------|-------------|--------|-------------|--------|-----------------------------|
|           | Hommes<br>N | %      | Femmes<br>N | %      |                             |
| Africain  | 988         | 78.3%  | 713         | 88.4%  | 1.4                         |
| Caucasien | 238         | 18.9%  | 87          | 10.8%  | 2.7                         |
| Asiatique | 16          | 1.3%   | 1           | 0.1%   | 16.0                        |
| Autres    | 20          | 1.6%   | 6           | 0.7%   | 3.3                         |
| Total     | 1262        | 100.0% | 807         | 100.0% | 1.6                         |

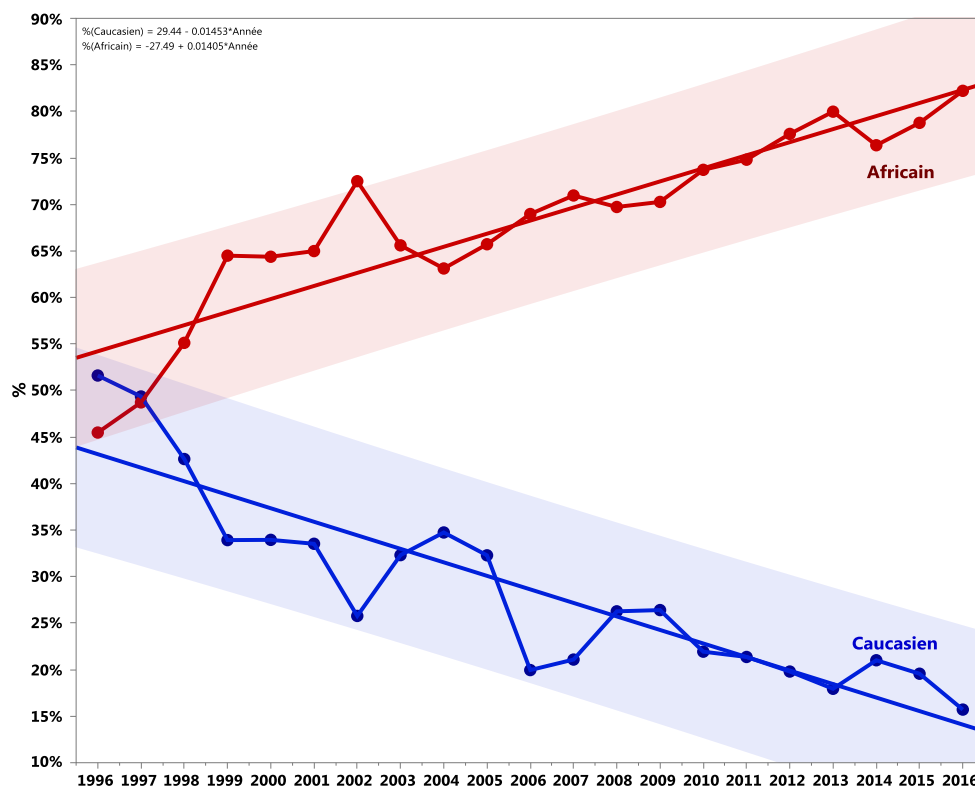
**Tableau 7** : Répartition des cas en fonction du profil épidémiologique et de l'origine ethnique en 2016.

| Ethnie             | Civils Voyageurs |        | Civils Résidents |        | Militaires |        | Total |        |
|--------------------|------------------|--------|------------------|--------|------------|--------|-------|--------|
|                    | N                | %      | N                | %      | N          | %      | N     | %      |
| Caucasien          | 225              | 15.0%  | 43               | 12.2%  | 20         | 87.0%  | 288   | 15.3%  |
| Originaires de ZEP |                  |        |                  |        |            |        |       |        |
| <i>Africain</i>    | 1255             | 83.4%  | 301              | 85.3%  | 2          | 8.7%   | 1558  | 82.8%  |
| <i>Asiatique</i>   | 8                | 0.5%   | 6                | 1.7%   | 1          | 4.3%   | 15    | 0.8%   |
| <i>Autres</i>      | 17               | 1.1%   | 3                | 0.8%   | 0          | 0.0%   | 20    | 1.1%   |
| Total              | 1505             | 100.0% | 353              | 100.0% | 23         | 100.0% | 1881  | 100.0% |

ZEP : zone d'endémie palustre



**Figure 11** : Evolution annuelle des cas de paludisme d'importation des sujets d'origine africaine (rouge) et caucasienne (bleu) entre 2000 et 2016 en regard du nombre de voyageurs en zone d'endémie.



**Figure 12** : Evolution annuelle des proportions de paludisme d'importation des sujets d'origine africaine et caucasienne entre 1996 et 2016.

Les points rouges désignent la proportion des africains, tandis que les points bleus celles des caucasiens. Une droite de régression est ajustée pour chaque groupe et les équations de chaque courbe sont données dans la figure.

### 3.1.2.1.3 Lieu présumé de contamination

Les régions présumées de contamination sont rapportées dans le Tableau 8 et le Tableau 9. Pour les cas acquis sur le continent africain, qui regroupent les principaux pays de contamination avec 97,5 % des cas capturés par le réseau, on constate que les cas en provenance d'Afrique centrale (n=912, 45 %) sont presque aussi nombreux que les cas acquis en Afrique de l'Ouest (n=1015, 50 %). La tendance est cette année à la diminution nette des cas en provenance de la Côte d'Ivoire (n=432, -21 %), du Mali (n=160, -25 %) ou de la République Centrafricaine (n=118, -33 %) alors que les cas de contamination au Cameroun continuent de croître légèrement (n=426, +5 %) avec une nette augmentation des cas en provenance d'autres pays d'Afrique Centrale, RDC (n=50, +117 %), Congo (n=171, +71 %) et Gabon (n=74, +80 %). Les cas partout en très nette diminution chez les militaires expliquent en partie cette tendance en particulier pour la République Centrafricaine.

En 2016, on dénote six cas de paludisme d'importation au retour des Comores contre 0 cas rapportés en 2015 et 1 en 2014. Le Tableau 10 rend compte de la distribution des cas en provenance des Comores pour les 14 centres correspondants en lien géographique avec une population originaire des Comores. Un programme national de traitement de masse de la population, la diminution des anophèles, la diminution des précipitations et les traitements plus efficaces à base de dérivés de l'artémisinine sont les pistes évoquées pour expliquer ce phénomène remarquable survenu dans les îles de l'archipel des Comores. Il est à signaler la réapparition de cas autochtones dans l'île de Mayotte, en lien très probablement avec un défaut d'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides. Une résurgence de la maladie est à craindre dans l'archipel si des mesures de contrôle strict de la population des anophèles et celle des cas autochtones ou importés de paludisme ne sont pas renforcés. La surveillance des cas locaux comme celle des cas importés en France métropolitaine de l'archipel des Comores (Mayotte incluse) est donc une priorité pour le contrôle du paludisme dans cette partie de l'océan Indien.

En dehors de l'Afrique/Océan indien, on note 28 cas en Asie (1,4 % des cas) dont 26 en Asie du Sud, essentiellement chez des Afghans (n=11) et des Pakistanais (n=8) et seulement 2 en Asie du Sud-Est, l'un en Thaïlande chez un voyageur humanitaire, l'autre en Indonésie avec une nature de séjour non précisée. Seulement 18 cas (0,8 % des cas) sont recensés en provenance du continent américain dont 12 (8 militaires) de Guyane Française.

On note également 3 cas aux Antilles : 2 à Haïti et 1 en république Dominicaine, chez 2 touristes et 1 voyageur humanitaire. Aucun n'avait pris de chimioprophylaxie.

**Tableau 8.** Répartition des cas en fonction du profil épidémiologique et de la région d'endémie visitée en 2016, France métropolitaine, n = 2019.

| Régions Endémies Visitées  | Civils Voyageurs |               | Civils Résidents |               | Militaires |                | Total       |                |
|----------------------------|------------------|---------------|------------------|---------------|------------|----------------|-------------|----------------|
|                            | N                | %             | N                | %             | N          | %              | N           | %              |
| Amérique du Sud            | 6                | 0,4%          | 0                | 0,0%          | 11         | 29,7%          | 17          | 0,8%           |
| Amérique Centrale          | 1                | 0,1%          | 0                | 0,0%          | 0          | 0,0%           | 1           | 0,0%           |
| <b>Sous-total Amérique</b> | <b>7</b>         | <b>0,5 %</b>  | <b>0</b>         | <b>0,0 %</b>  | <b>11</b>  | <b>29,70 %</b> | <b>18</b>   | <b>0,80 %</b>  |
| Afrique Ouest              | 856              | 52,7%         | 149              | 41,6%         | 10         | 27,0%          | 1015        | 50,3%          |
| Afrique Centrale           | 708              | 43,6%         | 190              | 53,1%         | 14         | 37,8%          | 912         | 45,2%          |
| Afrique australe           | 1                | 0,1%          | 0                | 0,0%          | 0          | 0,0%           | 1           | 0,0%           |
| Afrique Est                | 25               | 1,5%          | 5                | 1,4%          | 2          | 5,4%           | 32          | 1,6%           |
| Afrique Nord               | 3                | 0,2%          | 2                | 0,6%          | 0          | 0,0%           | 5           | 0,2%           |
| Afrique, SAP               | 4                | 0,2%          | 0                | 0,0%          | 0          | 0,0%           | 4           | 0,2%           |
| <b>Sous-total Afrique</b>  | <b>1597</b>      | <b>98,3%</b>  | <b>346</b>       | <b>96,7%</b>  | <b>48</b>  | <b>70,20 %</b> | <b>2005</b> | <b>97,50 %</b> |
| Asie du Sud-Est            | 2                | 0,1%          | 0                | 0,0%          | 0          | 0,0%           | 2           | 0,1%           |
| Asie du Sud                | 14               | 0,9%          | 12               | 3,4%          | 0          | 0,0%           | 26          | 1,3%           |
| <b>Sous-total Asie</b>     | <b>16</b>        | <b>1,0 %</b>  | <b>12</b>        | <b>3,4 %</b>  | <b>96</b>  | <b>0,00 %</b>  | <b>4038</b> | <b>1,40 %</b>  |
| <b>Les Antilles</b>        | <b>3</b>         | <b>0,2%</b>   | <b>0</b>         | <b>0,0%</b>   | <b>0</b>   | <b>0,0%</b>    | <b>3</b>    | <b>0,1%</b>    |
| <b>Pacifique</b>           | <b>1</b>         | <b>0,1%</b>   | <b>0</b>         | <b>0,0%</b>   | <b>0</b>   | <b>0,0%</b>    | <b>1</b>    | <b>0,0%</b>    |
| <b>Total</b>               | <b>1624</b>      | <b>100,0%</b> | <b>358</b>       | <b>100,0%</b> | <b>37</b>  | <b>100,0%</b>  | <b>2019</b> | <b>100,0%</b>  |

SAP : sans autre précision

Dans le Tableau 9, les 17 pays à l'origine des cas, représentant 94.3 % du total des cas déclarés sont présentés. Seulement 12 pays sont à l'origine de plus de 50 cas déclarés dans l'année.

**Tableau 9.** Répartition des cas en fonction du profil épidémiologique pour les 17 pays de contamination les plus fréquemment cités en 2016, n=2019.

| Pays d'endémie visité 1 | Civils Voyageurs |                | Civils Résidents |                | Militaires |                | Total       |                |
|-------------------------|------------------|----------------|------------------|----------------|------------|----------------|-------------|----------------|
|                         | N                | %              | N                | %              | N          | %              | N           | %              |
| Cameroun                | 369              | 22,7%          | 57               | 15,7%          | 0          | 0,0%           | 426         | 21,1%          |
| Cote d'Ivoire           | 364              | 22,4%          | 63               | 17,4%          | 5          | 13,5%          | 432         | 21,4%          |
| Mali                    | 138              | 8,5%           | 22               | 6,1%           | 0          | 0,0%           | 160         | 7,9%           |
| Congo                   | 125              | 7,7%           | 45               | 12,4%          | 1          | 2,7%           | 171         | 8,5%           |
| Guinée                  | 115              | 7,1%           | 18               | 5,0%           | 0          | 0,0%           | 133         | 6,6%           |
| République Centrafrique | 89               | 5,5%           | 22               | 6,1%           | 7          | 18,9%          | 118         | 5,8%           |
| Sénégal                 | 54               | 3,3%           | 7                | 1,9%           | 0          | 0,0%           | 61          | 3,0%           |
| Togo                    | 51               | 3,1%           | 6                | 1,7%           | 0          | 0,0%           | 57          | 2,8%           |
| Gabon                   | 50               | 3,1%           | 20               | 5,5%           | 4          | 10,8%          | 74          | 3,7%           |
| Burkina Faso            | 46               | 2,8%           | 10               | 2,8%           | 4          | 10,8%          | 60          | 3,0%           |
| Tchad                   | 33               | 2,0%           | 11               | 3,0%           | 2          | 5,4%           | 46          | 2,3%           |
| Congo RDC-Zaire         | 27               | 1,7%           | 23               | 6,4%           | 0          | 0,0%           | 50          | 2,5%           |
| Benin                   | 25               | 1,5%           | 4                | 1,1%           | 0          | 0,0%           | 29          | 1,4%           |
| Nigeria                 | 22               | 1,4%           | 12               | 3,3%           | 0          | 0,0%           | 34          | 1,7%           |
| Angola                  | 14               | 0,9%           | 8                | 2,2%           | 0          | 0,0%           | 22          | 1,1%           |
| Ghana                   | 12               | 0,7%           | 1                | 0,3%           | 0          | 0,0%           | 13          | 0,6%           |
| Niger                   | 12               | 0,7%           | 5                | 1,4%           | 1          | 2,7%           | 18          | 0,9%           |
| <b>Total</b>            | <b>1546</b>      | <b>95,10 %</b> | <b>334</b>       | <b>92,30 %</b> | <b>24</b>  | <b>64,80 %</b> | <b>1904</b> | <b>94,30 %</b> |

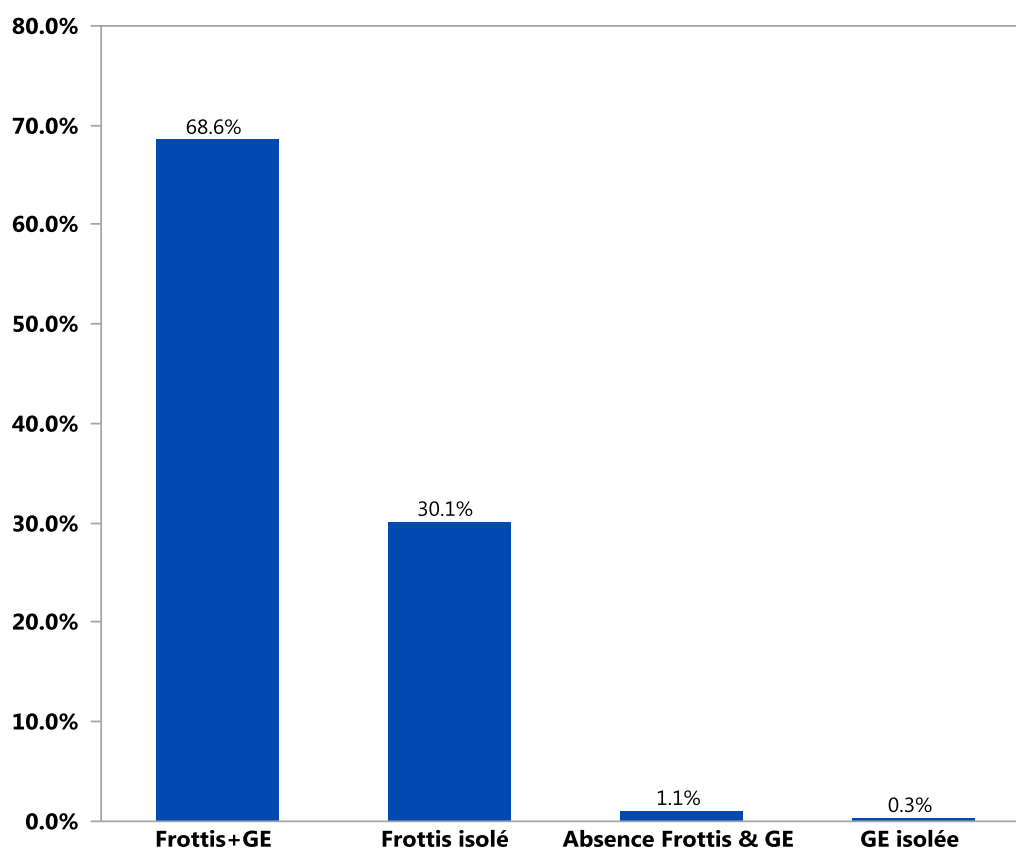
**Tableau 10 :** Evolution des cas de Paludisme d'importation en provenance des Comores pour les 14 centres correspondants du CNR du Paludisme les plus concernés par cette population, 2009-2016.

| Hôpital déclarant      | 2009       | 2010       | 2011      | 2012      | 2013      | 2014     | 2015     | 2016     |
|------------------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|
| Marseille-HIA Laveran  | 51         | 54         | 8         | 15        | 13        | 0        | 0        | 1        |
| Bobigny-Avicenne       | 5          | 11         | 1         | 1         | 1         | 0        | 0        | 0        |
| Colombes-Louis Mourier | 0          | 6          | 2         | 0         | 0         | 0        | 0        | 0        |
| Kremlin-Bicêtre        | 4          | 6          | 0         | 0         | 2         | 0        | 0        | 0        |
| Lyon-Rockefeller-HEH   | 12         | 12         | 3         | 5         | 5         | 0        | 0        | 0        |
| Marseille-Nord         | 38         | 27         | 1         | 4         | 1         | 0        | 0        | 0        |
| Marseille-Timone       | 18         | 14         | 6         | 1         | 2         | 1        | 0        | 2        |
| Nice                   | 19         | 10         | 3         | 2         | 0         | 0        | 0        | 0        |
| Nîmes                  | 1          | 7          | 0         | 0         | 0         | 0        | 0        | 0        |
| Paris-Bichat           | 11         | 8          | 2         | 2         | 4         | 0        | 0        | 0        |
| Paris-Robert Debré     | 4          | 5          | 0         | 0         | 1         | 0        | 0        | 0        |
| Saint-Denis            | 10         | 16         | 1         | 4         | 8         | 0        | 0        | 1        |
| Corbeil Essonne        | 0          | 0          | 0         | 0         | 0         | 0        | 0        | 1        |
| Versailles             | 0          | 0          | 0         | 0         | 0         | 0        | 0        | 1        |
| <b>Total</b>           | <b>173</b> | <b>176</b> | <b>27</b> | <b>34</b> | <b>37</b> | <b>1</b> | <b>0</b> | <b>6</b> |

### 3.1.2.1.4 Méthodes diagnostiques et espèces plasmodiales

La méthode diagnostique est connue pour 2433 cas (99,2%) et présentée dans la

**Figure 13.**



**Figure 13:** Méthode de diagnostic de l'accès palustre en 2016, n = 2433.  
Données manquantes = 0.8%.

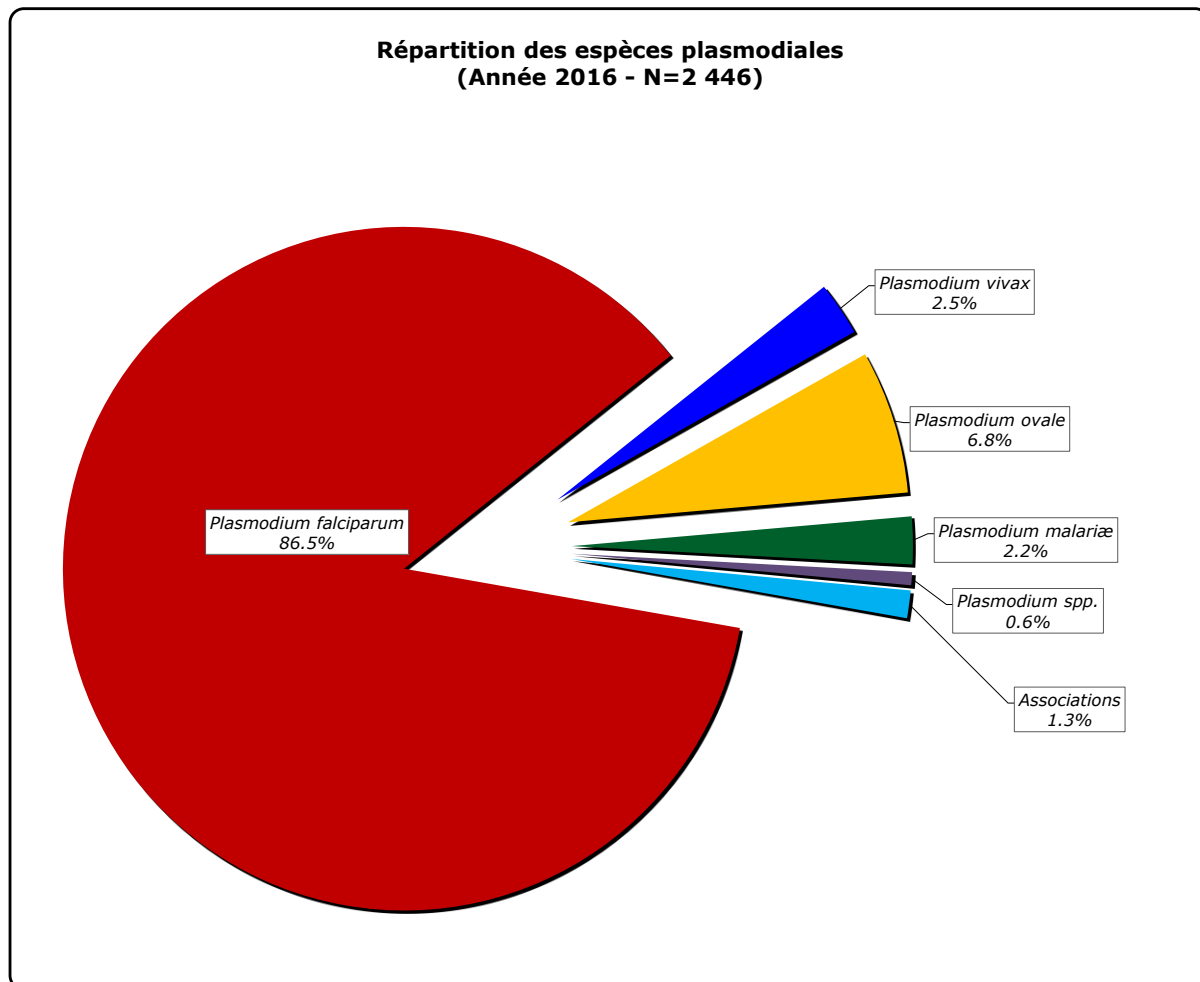
**Tableau 11 :** méthodes de diagnostic déclarées (n=2433)

| Méthodes de diagnostic | N    | %      |
|------------------------|------|--------|
| AT isolées             | 6    | 0.2%   |
| Frottis + GE           | 190  | 7.8%   |
| Frottis isolé          | 113  | 4.6%   |
| Frottis+AT             | 94   | 3.9%   |
| Frottis+GE+AT          | 44   | 1.8%   |
| Frottis+GE+TDR         | 1263 | 51.9%  |
| Frottis+GE+TDR+AT      | 171  | 7.0%   |
| Frottis+TDR            | 348  | 14.3%  |
| Frottis+TDR+AT         | 177  | 7.3%   |
| GE isolée              | 2    | 0.1%   |
| GE+AT                  | 2    | 0.1%   |
| GE+TDR                 | 3    | 0.1%   |
| TDR isolé              | 17   | 0.7%   |
| TDR+AT                 | 3    | 0.1%   |
| Total                  | 2433 | 100.0% |

AT = autre technique.

Le frottis sanguin mince et la goutte épaisse sont associés systématiquement dans près de 70 % des cas en augmentation depuis 2006. La détection antigénique sur bandelettes lorsqu'elle est réalisée, est associée à une méthode microscopique dans la presque totalité des cas (>99 %). Son utilisation, comme celle de la goutte épaisse est en augmentation constante au cours des années.

Parmi les 2 452 cas déclarés de paludisme importé en France métropolitaine, l'espèce plasmodiale responsable est rapportée dans 2 446 cas (99,7 %) par les correspondants. Elle a pu être vérifiée (microscopie ou PCR) au CNR du paludisme sur les échantillons adressés (lames et/ou sang total) dans 1 767 cas (72,2 %). Sur l'ensemble des diagnostics rendus par les correspondants, corrigés si besoin par les résultats d'expertise des laboratoires du CNR du Paludisme lorsqu'un échantillon avait été adressé, l'espèce *P. falciparum* seule représente la majorité des infections, elle est identifiée dans 2 116 cas (86,5 %) sans changement par rapport à 2015 (86,2 %). Si l'on considère les infections mixtes avec *P. falciparum* cette espèce est retrouvée dans 2148 cas (87,8 %). *Plasmodium ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, et les infections mixtes sont retrouvés dans 166 (6,8 %), 62 (2,5 %), 57 (2,2 %) et 32 (1,3 %) des cas respectivement (Figure 14). Plus de 99 % (99,4 %) des infections à *Plasmodium falciparum* sont contractées sur le continent Africain. Globalement cette espèce est responsable de 88,5 % des accès en provenance d'Afrique. Elle est également responsable de 10,4 % des infections acquises en Asie, en diminution constante ces dernières années. Les infections à *P. ovale* sont en augmentation constante ces dernières années, en nombre et en proportion.



**Figure 14.** Distribution cas de Paludisme d'importation par espèces, France métropolitaine, 2016, n = 2446

Les espèces plasmodiales diagnostiquées par les correspondants en fonction de la région d'endémie visitée sont rapportées dans le **Tableau 12** et **Figure 14**. On observe sans surprise une prédominance de *P. falciparum* en Afrique alors que *P. vivax* prédomine en Amérique Latine. Trois accès imputés à *P. vivax* ont un pays d'Afrique sub-Saharienne non endémique pour cette espèce pour origine incriminée de contamination, le Burkina Faso, le Gabon et la Guinée équatoriale. La PCR réalisée au CNR a confirmé le

diagnostic d'espèce dans 2 cas. Le premier au Burkina Faso chez un militaire. L'échantillon ou la lame n'ont pas été adressés, puisqu'il correspond à une fiche adressée par le CESPA. Le profil épidémiologique de ce dernier cas indique qu'il a pu se contaminer lors d'un séjour antérieur dans une zone d'endémie habituelle de *P. vivax*, probablement la Guyane ou Djibouti (pas de retour sur ce cas).

**Tableau 12.** Répartition des espèces en effectifs et en pourcentages dans les différentes régions et sous continents en 2016 pour la population totale n=2329.

| Espèce plasmodiale  |      |       |       |    |       |       |     |       |       |    |       |       |      |       |       |       |       |       |       |       |       |
|---------------------|------|-------|-------|----|-------|-------|-----|-------|-------|----|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Régions Endémiques  | Pf   |       |       | Pv |       |       | Po  |       |       | Pm |       |       | Pspp |       |       | Mixte |       |       | Total |       |       |
|                     | N    | Col % | Lig % | N  | Col % | Lig % | N   | Col % | Lig % | N  | Col % | Lig % | N    | Col % | Lig % | N     | Col % | Lig % | N     | Col % | Lig % |
| Amerique du Sud     | 1    | 0,0%  | 5,0%  | 19 | 31,1% | 95,0% | 0   |       |       | 0  |       |       | 0    |       |       | 0     |       |       | 20    | 0,9%  | 100%  |
| Amerique Centrale   | 1    | 0,0%  | 50,0% | 0  |       |       | 1   | 0,6%  | 50,0% | 0  |       |       | 0    |       |       | 0     |       |       | 2     | 0,1%  | 100%  |
| Sous-total Amérique | 2    | 0,0%  | 9,0%  | 19 | 31,1% | 86,4% | 1   | 0,6%  | 4,6%  | 0  |       |       | 0    |       |       | 0     |       |       | 22    | 1,0%  | 100%  |
| Afrique Ouest       | 1065 | 52,9% | 89,9% | 1  | 1,6%  | 0,1%  | 71  | 45,2% | 6,0%  | 27 | 50,9% | 2,3%  | 3    | 21,4% | 0,3%  | 18    | 58,1% | 1,5%  | 1185  | 50,9% | 100%  |
| Afrique Centrale    | 898  | 44,6% | 87,2% | 1  | 1,6%  | 0,1%  | 82  | 52,2% | 8,0%  | 25 | 47,2% | 2,4%  | 11   | 78,6% | 1,1%  | 13    | 41,9% | 1,3%  | 1030  | 44,2% | 100%  |
| Afrique australe    | 1    | 0,0%  | 100%  | 0  |       |       | 0   |       |       | 0  |       |       | 0    |       |       | 0     |       |       | 1     | 0,0%  | 100%  |
| Afrique Est         | 30   | 1,5%  | 81,1% | 4  | 6,6%  | 10,8% | 2   | 1,3%  | 5,4%  | 1  | 1,9%  | 2,7%  | 0    |       |       | 0     |       |       | 37    | 1,6%  | 100%  |
| Afrique Nord        | 5    | 0,2%  | 83,3% | 1  | 1,6%  | 16,7% | 0   |       |       | 0  | 0,0%  | 0,0%  | 0    |       |       | 0     |       |       | 6     | 0,3%  | 100%  |
| Afrique, sai        | 4    | 0,2%  | 100%  | 0  |       |       | 0   |       |       | 0  |       |       | 0    |       |       | 0     |       |       | 4     | 0,2%  | 100%  |
| Sous-total Afrique  | 2003 | 99,4% | 88,5% | 7  | 11,4% | 3,1%  | 155 | 98,7% | 6,8%  | 53 | 100%  | 2,3%  | 14   | 100%  | 0,6%  | 31    | 100 % | 1,4   | 2263  | 97,2% | 100%  |
| Asie du Sud-Est     | 2    | 0,1%  | 100%  | 0  |       |       | 0   |       |       | 0  |       |       | 0    |       |       | 0     |       |       | 2     | 0,1%  | 100%  |
| Asie du Sud         | 2    | 0,1%  | 5,9%  | 32 | 52,5% | 94,1% | 0   |       |       | 0  |       |       | 0    |       |       | 0     |       |       | 34    | 1,5%  | 100%  |
| Asie de l'Est       | 0    |       |       | 0  |       |       | 1   | 0,6%  | 100%  | 0  |       |       | 0    |       |       | 0     |       |       | 1     | 0,0%  | 100%  |
| Sous-total Asie     | 4    | 0,2%  | 10,8% | 32 | 52,5% | 86,5  | 1   | 0,6%  | 2,7%  | 0  |       |       | 0    |       |       | 0     |       |       | 37    | 1,6%  | 100%  |
| Moyen-Orient        | 0    |       |       | 1  | 1,6%  | 100%  | 0   |       |       | 0  |       |       | 0    |       |       | 0     |       |       | 1     | 0,0%  | 100%  |
| Les Antilles        | 3    | 0,1%  | 100%  | 0  |       |       | 0   |       |       | 0  |       |       | 0    |       |       | 0     |       |       | 3     | 0,1%  | 100%  |
| Pacifique           | 1    | 0,0%  | 33,3% | 2  | 3,3%  | 66,7% | 0   |       |       | 0  |       |       | 0    |       |       | 0     |       |       | 3     | 0,1%  | 100%  |
| Total général       | 2013 | 100%  | 86,4% | 61 | 100%  | 2,6%  | 157 | 100%  | 6,7%  | 53 | 100%  | 2,3%  | 14   | 100%  | 0,6%  | 31    | 100%  | 1,3%  | 2329  | 100%  | 100%  |

Pf=*P. falciparum* ; Pv=*P. vivax* ; Po=*P. ovale* ; Pm=*P. malariae* ; Psp=*P. species* ; ° SAI : sans autre indication

La concordance entre le diagnostic d'espèce en microscopie réalisé par les correspondants et les confirmations du CNR du Paludisme est présentée dans le Tableau 13. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

La comparaison est basée sur la concordance des résultats (diagnostic d'espèce) obtenus par 2 observateurs après lecture en microscopie optique d'un frottis sanguin mince ou d'une goutte épaisse, des mêmes lames ou du même échantillon sanguin. La concordance entre les observations est matérialisée par la valeur Kappa (K)<sup>3</sup> (Figure 15).

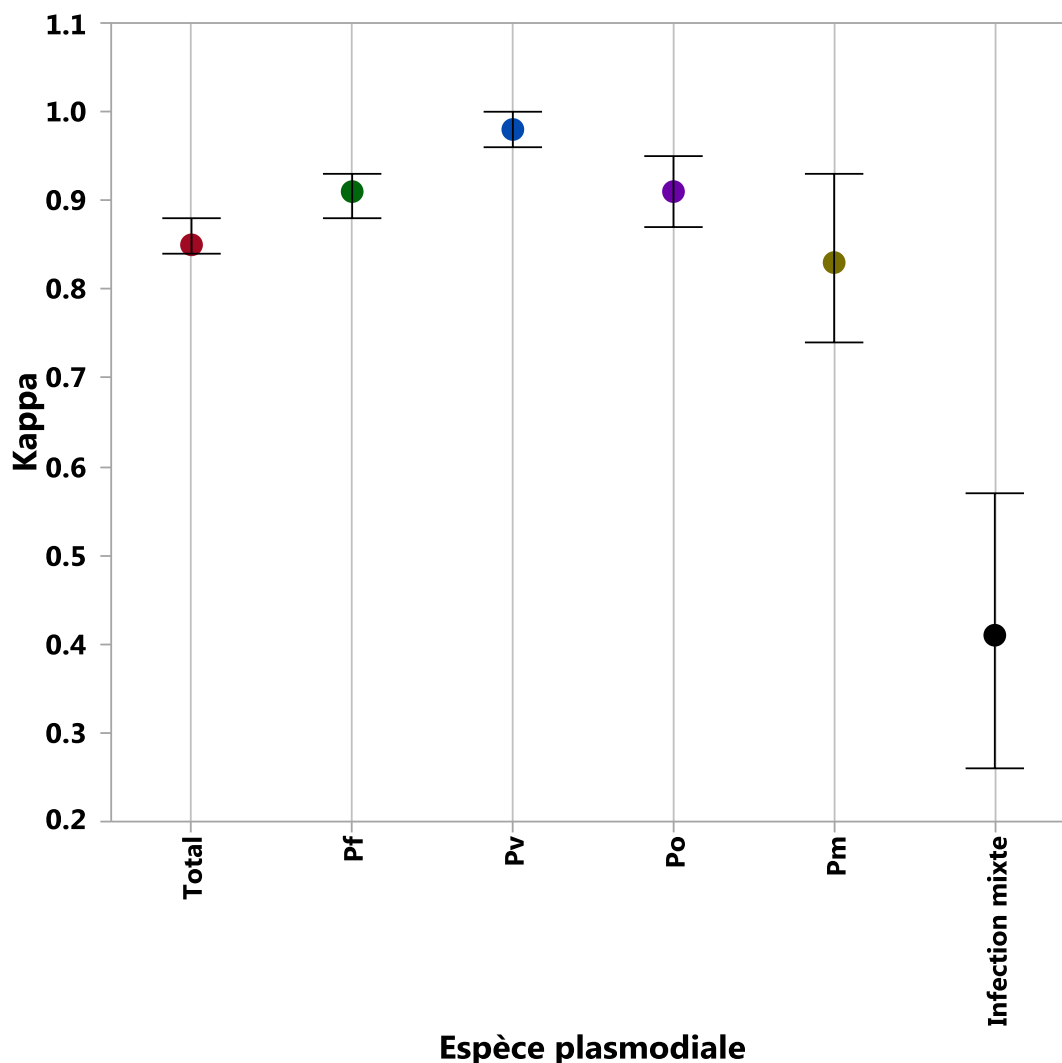
**Tableau 13.** Concordance entre l'espèce déclarée et l'espèce confirmée en microscopie optique après réception au CNR du Paludisme en 2016

|            | Vérification de l'espèce par le CNR du Paludisme |    |     |    |     |            |          |       |
|------------|--------------------------------------------------|----|-----|----|-----|------------|----------|-------|
|            | Pf                                               | Pv | Po  | Pm | Psp | Inf. mixte | Négative | Total |
| Pf         | 1529                                             | 1  | 1   | 0  | 0   | 20         | 11       | 1562  |
| Pv         | 0                                                | 54 | 0   | 0  | 0   | 0          | 0        | 54    |
| Po         | 3                                                | 0  | 106 | 3  | 0   | 2          | 3        | 117   |
| Pm         | 1                                                | 0  | 2   | 31 | 0   | 3          | 0        | 37    |
| Psp        | 1                                                | 1  | 2   | 2  | 0   | 2          | 0        | 8     |
| Inf. Mixte | 3                                                | 0  | 4   | 1  | 0   | 13         | 1        | 22    |
| Négative   | 0                                                | 0  | 0   | 0  | 0   | 0          | 0        | 0     |
| Total      | 1537                                             | 56 | 115 | 37 | 0   | 40         | 15       | 1800  |

Kappa (95% CI) = 0,85 (0,84 – 0,88)

|            | Vérification de l'espèce par le CNR du Paludisme |                       |                       |                       |    |                       |
|------------|--------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----|-----------------------|
|            | Pf                                               | Pv                    | Po                    | Pm                    | Pk | Inf. mixte            |
| Pf         | 0,91<br>(0,88 - 0,93)                            |                       |                       |                       |    |                       |
| Pv         |                                                  | 0,98<br>(0,96 - 1,00) |                       |                       |    |                       |
| Po         |                                                  |                       | 0,91<br>(0,87 - 0,95) |                       |    |                       |
| Pm         |                                                  |                       |                       | 0,83<br>(0,74 - 0,93) |    |                       |
| Pk         |                                                  |                       |                       |                       |    |                       |
| Inf. Mixte |                                                  |                       |                       |                       |    | 0,41<br>(0,26 - 0,57) |

<sup>3</sup> [http://www.pacea.u-bordeaux1.fr/IMG/pdf/Kappa\\_Cohen.pdf](http://www.pacea.u-bordeaux1.fr/IMG/pdf/Kappa_Cohen.pdf)



**Figure 15.** Concordance entre l'espèce déclarée et l'espèce confirmée en microscopie optique après réception au CNR du Paludisme en 2016

#### Interprétation.

Remarques générales— Le coefficient K est toujours compris entre -1 et +1 (accord maximal). Habituellement, on utilise le « barème » suivant pour interpréter la valeur  $\kappa$  obtenue : < 0 Grand désaccord 0.00 – 0.20 Accord très faible 0.21 – 0.40 Accord faible 0.41 – 0.60 Accord moyen 0.61 – 0.80 Accord satisfaisant 0.81 – 1.00 Accord excellent. Il s'agit de la grille de lecture proposée par Landis et Koch<sup>4</sup>, mais elle n'est pas universellement acceptée, en bonne partie car elle ne prend pas compte le fait que l'interprétation du kappa de Cohen doit être modulée par le nombre de stades possibles. En effet, le kappa aura toujours tendance à être plus faible pour un grand nombre de stades possibles, que pour seulement deux stades à attribuer : il est plus facile de se mettre d'accord sur « Plutôt Noir / Plutôt Blanc » que sur toute une palette comportant 5000 gris ! Ainsi, par exemple, un  $K = 0.40$  pourra être considéré comme très médiocre si deux juges avaient seulement à choisir entre deux scores A et B, mais pourra être perçu comme honorable s'ils devaient choisir entre 10 stades différents. La table de Landis et Koch ne fournit donc qu'un guide de lecture, à compléter par l'expertise du praticien<sup>5</sup>.

<sup>4</sup> J.R. Landis and G.G. Koch. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, (33) :159–174, 1977

<sup>5</sup> R. Bakeman, V. Quera, D. McArthur, and B.F. Robinson. Detecting sequential patterns and determining their reliability with fallible observers. *Psychological Methods*, (2) :357–370, 1997.

La concordance entre les laboratoires du CNR du paludisme et leurs correspondants pour la biologie reste globalement excellente, valeur Kappa (95% CI) = 0,85 (0,84 – 0,88) et reste très voisine de la valeur obtenue les années précédentes. Elle est excellente pour toutes les espèces, > 0,80 mais devient très médiocre pour les infections mixtes.

Les tests antigéniques et la PCR sont maintenant une aide au diagnostic des espèces *P. falciparum* et *P. vivax* dans de nombreux laboratoires. Les infections mixtes sans distinction d'espèces sont modérément repérées par les correspondants, ce qui est absolument logique et conforme aux résultats attendus et publiés dans la littérature, la PCR corrige les erreurs de la microscopie pour les identifications d'espèces.

### 3.1.2.1.5 Présentation clinique à l'entrée

Les accès déclarés étaient des accès simples avec ou sans vomissements dans 86,0 % des cas, toutes espèces confondues (**Tableau 14**). Les accès graves sont presque exclusivement observés avec l'espèce *P. falciparum*, seul ou en association 99 % (289/292). Les 3 accès graves avec une espèce autre que *P. falciparum* correspondent à 3 *P. ovale*. Comme attendu, les sujets les plus âgés ≥ 60 ans sont plus à risque d'accès graves (22,0 %) que les sujets plus jeunes (Tableau 15). Le nombre et la proportion des accès graves est stable par rapport à 2015.

**Tableau 14.** Types des accès cliniques en effectifs et en pourcentages en fonction des espèces plasmodiales pour la population totale en 2016, n = 2 322.

| Type de l'accès                   | Pf          |               | Pv        |               | Po         |               | Pm        |               | Pspp      |               | Mixte     |               |
|-----------------------------------|-------------|---------------|-----------|---------------|------------|---------------|-----------|---------------|-----------|---------------|-----------|---------------|
|                                   | N           | %             | N         | %             | N          | %             | N         | %             | N         | %             | N         | %             |
| Formes Asymptomatiques            | 23          | 1.1%          | 1         | 1.6%          | 1          | 0.6%          | 2         | 3.7%          | 1         | 7.1%          | 1         | 3.1%          |
| Accès simple sans vomissements    | 1255        | 62.6%         | 48        | 78.7%         | 130        | 82.8%         | 43        | 79.6%         | 10        | 71.4%         | 25        | 78.1%         |
| Accès simple AVEC vomissements    | 435         | 21.7%         | 12        | 19.7%         | 22         | 14.0%         | 9         | 16.7%         | 3         | 21.4%         | 5         | 15.6%         |
| Accès grave                       | 288         | 14.4%         | 0         | 0.0%          | 3          | 1.9%          | 0         | 0.0%          | 0         | 0.0%          | 1         | 3.1%          |
| Paludisme Viscéral évolutif (PVE) | 3           | 0.1%          | 0         | 0.0%          | 1          | 0.6%          | 0         | 0.0%          | 0         | 0.0%          | 0         | 0.0%          |
| <b>Total</b>                      | <b>2004</b> | <b>100.0%</b> | <b>61</b> | <b>100.0%</b> | <b>157</b> | <b>100.0%</b> | <b>54</b> | <b>100.0%</b> | <b>14</b> | <b>100.0%</b> | <b>32</b> | <b>100.0%</b> |

\*Paludisme viscéral évolutif ; vom : vomissements

**Tableau 15.** Type des accès cliniques à *P. falciparum* (seul ou en association) en effectif et en pourcentage, en fonction de l'âge pour la population totale en 2016, n = 2325.

| Type de l'accès                   | 0-2 ans   |               | 3-14 ans   |               | 15-59 ans   |               | >=60 ans   |               | Total       |               |
|-----------------------------------|-----------|---------------|------------|---------------|-------------|---------------|------------|---------------|-------------|---------------|
|                                   | N         | %             | N          | %             | N           | %             | N          | %             | N           | %             |
| Formes Asymptomatiques            | 0         | 0.0%          | 15         | 6.3%          | 14          | 0.8%          | 1          | 0.5%          | 30          | 1.3%          |
| Accès simple sans vomissements    | 25        | 58.1%         | 111        | 46.6%         | 1239        | 67.8%         | 138        | 63.9%         | 1513        | 65.1%         |
| Accès simple AVEC vomissements    | 13        | 30.2%         | 83         | 34.9%         | 356         | 19.5%         | 34         | 15.7%         | 486         | 20.9%         |
| Accès grave                       | 5         | 11.6%         | 27         | 11.3%         | 217         | 11.9%         | 43         | 19.9%         | 292         | 12.6%         |
| Paludisme Viscéral évolutif (PVE) | 0         | 0.0%          | 2          | 0.8%          | 2           | 0.1%          | 0          | 0.0%          | 4           | 0.2%          |
| <b>Total</b>                      | <b>43</b> | <b>100.0%</b> | <b>238</b> | <b>100.0%</b> | <b>1828</b> | <b>100.0%</b> | <b>216</b> | <b>100.0%</b> | <b>2325</b> | <b>100.0%</b> |

\*Paludisme viscéral évolutif ; vom : vomissements

### 3.1.2.1.6 Evolution des accès

Dans la grande majorité des cas l'évolution des accès a été favorable. Elle est donnée dans le Tableau 16 en fonction de l'état clinique et dans le Tableau 17 en fonction de l'âge. Les patients sont considérés comme perdus de vue (pas de contrôle parasitologique ou d'information clinique à J28) pour 1453 cas (62,5 %). Aucun de ces patients perdus de vue n'a présenté une rechute capturée par le réseau (52,0 % de couverture du territoire national) et on peut raisonnablement les considérer comme guéris. Cinq décès imputables au paludisme d'importation ont été déclarés au CNR du Paludisme en 2016. Ils sont dus à *P. falciparum* dans la totalité des cas. Tous les sujets sont des adultes, le sex-ratio hommes/femmes est de 1,5 (3/2), 4 sur 5 sont des caucasiens. L'analyse des cas graves est traitée spécifiquement au chapitre 3.4.

**Tableau 16.** Evolution clinique des accès en fonction du type d'accès clinique, en effectifs et en pourcentages pour la population totale en 2016.

| Type de l'accès                | Evolution clinique des accès |               |            |               |              |               |             |               |
|--------------------------------|------------------------------|---------------|------------|---------------|--------------|---------------|-------------|---------------|
|                                | Décès                        |               | Guérison   |               | Perdu de vue |               | Total       |               |
|                                | N                            | %             | N          | %             | N            | %             | N           | %             |
| Formes Asymptomatiques         | 0                            | 0.0%          | 8          | 0.9%          | 22           | 1.5%          | 30          | 1.3%          |
| Accès simple sans vomissements | 0                            | 0.0%          | 537        | 61.9%         | 976          | 67.2%         | 1513        | 65.0%         |
| Accès simple AVEC vomissements | 0                            | 0.0%          | 172        | 19.8%         | 315          | 21.7%         | 487         | 20.9%         |
| Accès grave                    | 5                            | 100.0%        | 149        | 17.2%         | 138          | 9.5%          | 292         | 12.6%         |
| Paludisme Viscéral évolutif    | 0                            | 0.0%          | 2          | 0.2%          | 2            | 0.1%          | 4           | 0.2%          |
| <b>Total</b>                   | <b>5</b>                     | <b>100.0%</b> | <b>868</b> | <b>100.0%</b> | <b>1453</b>  | <b>100.0%</b> | <b>2326</b> | <b>100.0%</b> |

\*Paludisme viscéral évolutif ; vom : vomissements

**Tableau 17.** Evolution des accès cliniques en effectifs et en pourcentages en fonction de l'âge pour la population totale, n=2 451.

| Evolution clinique des accès | Classe Age |               |            |               |             |               |            |               |
|------------------------------|------------|---------------|------------|---------------|-------------|---------------|------------|---------------|
|                              | 0-2 ans    |               | 3-14 ans   |               | 15-59 ans   |               | >=60 ans   |               |
|                              | N          | %             | N          | %             | N           | %             | N          | %             |
| Décès                        | 0          | 0.0%          | 0          | 0.0%          | 4           | 0.2%          | 1          | 0.4%          |
| Guérison                     | 22         | 50.0%         | 116        | 47.0%         | 645         | 33.4%         | 90         | 39.5%         |
| Perdu de vue                 | 22         | 50.0%         | 131        | 53.0%         | 1283        | 66.4%         | 137        | 60.1%         |
| <b>Total</b>                 | <b>44</b>  | <b>100.0%</b> | <b>247</b> | <b>100.0%</b> | <b>1932</b> | <b>100.0%</b> | <b>228</b> | <b>100.0%</b> |

### 3.1.2.1.7 Délai d'apparition des symptômes, délai de diagnostic, paludisme de survenue tardive. Densité parasitaire

**Délai d'apparition des symptômes.** Il est calculé comme la date des premiers symptômes de la maladie moins la date du retour en France métropolitaine. Il varie avec l'espèce plasmodiale en cause. Ces caractéristiques sont données dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** La valeur médiane toutes espèces confondues et de 5 jours, largement influencée par l'espèce *P. falciparum* (5 jours) très majoritaire dans notre recueil. Pour les espèces *P. ovale* et *P. vivax*, les reviviscences ne sont pas différenciées des accès de primo-invasion, ce qui explique la durée du délai médian d'apparition des symptômes très élevé pour ces espèces, de l'ordre de 30 jours pour *P. ovale* et de 50 jours pour *P. vivax*. L'espèce *P. malariae* est intermédiaire entre ces deux valeurs, 17 jours.

**Tableau 18.** Délai d'apparition des symptômes (en jours) par rapport à la date du retour de la zone d'endémie en fonction de l'espèce plasmodiale pour l'année 2016, n = 1797.

| Espèces plasmodiales  | Délai retour - symptôme |             |             |            |            |             |
|-----------------------|-------------------------|-------------|-------------|------------|------------|-------------|
|                       | N                       | Moyenne     | SD          | Médiane    | P25        | P75         |
| <i>P falciparum</i>   | 1564                    | 9.8         | 71.8        | 5.0        | 0.0        | 10.0        |
| <i>P vivax</i>        | 44                      | 136.0       | 281.7       | 52.5       | 8.3        | 161.5       |
| <i>P ovale</i>        | 118                     | 98.1        | 202.2       | 34.0       | 5.8        | 108.8       |
| <i>P malariae</i>     | 39                      | 19.0        | 24.0        | 17.0       | 0.0        | 44.0        |
| P sp                  | 10                      | 26.9        | 50.1        | 8.5        | 2.0        | 44.3        |
| Mixte                 | 22                      | 26.5        | 60.7        | 7.5        | 0.0        | 15.8        |
| <b>Toutes espèces</b> | <b>1797</b>             | <b>19.2</b> | <b>99.7</b> | <b>5.0</b> | <b>0.0</b> | <b>12.0</b> |

**Délai de diagnostic.** Il est calculé comme la date du diagnostic moins la date d'apparition des symptômes. Le délai diagnostic est détaillé dans le **Tableau 19** en fonction des espèces plasmodiales identifiées.

**Tableau 19.** Délai diagnostic (en jours) en fonction de l'espèce plasmodiale pour l'année 2016, n = 1916.

| Espèces plasmodiales  | Délai symptôme - diagnostic |            |             |          |          |          |
|-----------------------|-----------------------------|------------|-------------|----------|----------|----------|
|                       | N                           | Moyenne    | SD          | Médiane  | P25      | P75      |
| <i>P. falciparum</i>  | 1657                        | 4.4        | 36.8        | 3        | 2        | 6        |
| <i>P. vivax</i>       | 49                          | 13.7       | 52.2        | 5        | 3.5      | 7.5      |
| <i>P. ovale</i>       | 133                         | 10.5       | 35.3        | 5        | 3        | 9        |
| <i>P. malariae</i>    | 44                          | 15.8       | 23.1        | 8.5      | 4        | 20       |
| P sp                  | 11                          | 7.4        | 7.3         | 4        | 3        | 11       |
| Mixte                 | 22                          | 6.8        | 5.5         | 5        | 3        | 7.5      |
| <b>Toutes espèces</b> | <b>1916</b>                 | <b>5.4</b> | <b>36.7</b> | <b>3</b> | <b>2</b> | <b>6</b> |

La valeur médiane du délai diagnostic, temps écoulé entre l'apparition des symptômes et le diagnostic, est de 3 jours (IQ<sub>25-75</sub> = 2-6). Il dépend évidemment de l'espèce *P. falciparum*, largement majoritaire dans notre recueil. Si l'on compare les espèces, le délai médian est très proche pour les espèces *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale*, 3 à 5 jours. On met en évidence une différence statistiquement significative entre ces différentes espèces et *P. malariae* 8,5 jours. Ceci peut s'expliquer par la croissance plus lente du parasite qui met 1/3 de temps en plus pour accomplir son cycle (72h Vs 48h) et qui produit moins de mérozoïtes à chaque cycle (4 à 8 seulement). L'importance de la charge parasitaire est un élément majeur pour expliquer l'apparition des signes cliniques.

#### Paludisme de survenue tardive.

On le définit comme des accès palustres survenant plus d'une année après la sortie de la zone d'endémie. Ils sont classiques pour les espèces *P. vivax* et *P. ovale* du fait de la possibilité de survenue d'accès dit de reviviscence à partir de stades parasitaires hépatiques quiescents, les hypnozoïtes. De même, bien que l'existence de ces formes quiescentes n'ait pas été établie pour l'espèce *P. malariae*, la survenue d'accès tardifs, parfois plusieurs mois ou années après la sortie de la zone d'endémie n'est pas exceptionnelle. A l'inverse, pour l'espèce *P. falciparum*, cette présentation est très inhabituelle et fait systématiquement envisager une contamination récente en ou hors zone d'endémie, non renseigné lors de l'examen initial du patient. Des éléments nouveaux en particulier dans le diagnostic relancent l'intérêt de l'étude de ces cas. Pour l'année 2016, 1922 patients (78.4 %) sont renseignés pour les dates de retour et de diagnostic. Des formes tardives, avec un délai retour / diagnostic supérieur à 1 an, sont identifiées à 16 reprises (0,7 %). Dans 7 cas pour *P. ovale*, 4 cas *P. vivax* et à 5 reprises pour l'espèce *P. falciparum*. La PCR est réalisée dans 15 cas et elle confirme à chaque fois l'identification réalisée par le laboratoire correspondant (4 *P. falciparum*, 4 *P. vivax* et 7 *P. ovale*). Concernant *P. falciparum*, Tous sont originaires d'Afrique subsaharienne et migrants résidant en France métropolitaine.

**Mesure de la charge parasitaire pour l'espèce *P. falciparum*.** Les caractéristiques de la parasitémie en fonction du type d'accès, de l'âge et de la zone d'origine des personnes sont présentées dans le **Tableau 20**. La parasitémie à *P. falciparum* (seul ou en association n=2160) est connue pour 1928 cas (89.2 %). Sa valeur médiane est fonction du type d'accès : 0,3% pour les accès simples sans vomissement versus 4,8% pour les accès graves. Ces valeurs sont stables entre 2015 et 2016. La différence pour l'âge  $\geq 15$  ans ou  $< 15$  ans est significative (test de médiane p<0,001). La parasitémie n'est pas statistiquement significative concernant l'ethnie (test de Kruskal-Wallis p=0,3).

**Tableau 20.** Cas à *Plasmodium falciparum* seul, caractéristiques de la parasitémie en fonction de l'état clinique, de l'âge et de la zone d'origine en 2016.

| Type de l'accès                                 | Frottis mince (%) |         |     |         |     |     |
|-------------------------------------------------|-------------------|---------|-----|---------|-----|-----|
|                                                 | N                 | Moyenne | SD  | Médiane | P25 | P75 |
| Formes Asymptomatiques et découvertes fortuites | 20                | 0.1     | 0.3 | 0.0     | 0.0 | 0.1 |
| Accès simple sans vomissements                  | 1334              | 1.0     | 4.5 | 0.3     | 0.1 | 1.0 |
| Accès simple AVEC vomissements                  | 439               | 1.5     | 2.2 | 0.6     | 0.2 | 1.8 |
| Accès grave (joindre CR hospitalisation SVP)    | 266               | 6.8     | 8.8 | 4.8     | 1.4 | 8.5 |
| Paludisme Viscéral évolutif (PVE)               | 3                 | 0.1     | 0.0 | 0.1     | 0.0 | 0.1 |

(test de Kruskal-Wallis  $p < 0,001$ ).

| Classe âge |      | Moyenne | SD  | Médiane |     |     |
|------------|------|---------|-----|---------|-----|-----|
| < 15 ans   | 252  | 2.8     | 7.0 | 1.0     | 0.2 | 3.0 |
| ≥ 15 ans   | 1906 | 1.7     | 5.1 | 0.4     | 0.1 | 1.6 |

(test de Wilcoxon  $p < 0,001$ ).

| Ethnie    |      | Moyenne | SD  | Médiane |     |     |
|-----------|------|---------|-----|---------|-----|-----|
| Caucasien | 273  | 2.7     | 5.2 | 0.5     | 0.1 | 2.4 |
| Africain  | 1518 | 1.8     | 5.6 | 0.5     | 0.1 | 1.7 |
| Asiatique | 12   | 2.0     | 4.2 | 0.6     | 0.1 | 1.9 |
| Autre     | 19   | 0.7     | 1.1 | 0.2     | 0.2 | 0.8 |

(test de Kruskal-Wallis  $p = 0,3$ ).

Les caractéristiques hématologiques des cas à *P. falciparum* seul sont présentées dans le **Tableau 21** en fonction de l'état clinique. Les caractéristiques hématologiques diffèrent de manière statistiquement significative entre les accès simples et les accès graves (test de médiane  $p < 0,001$ ).

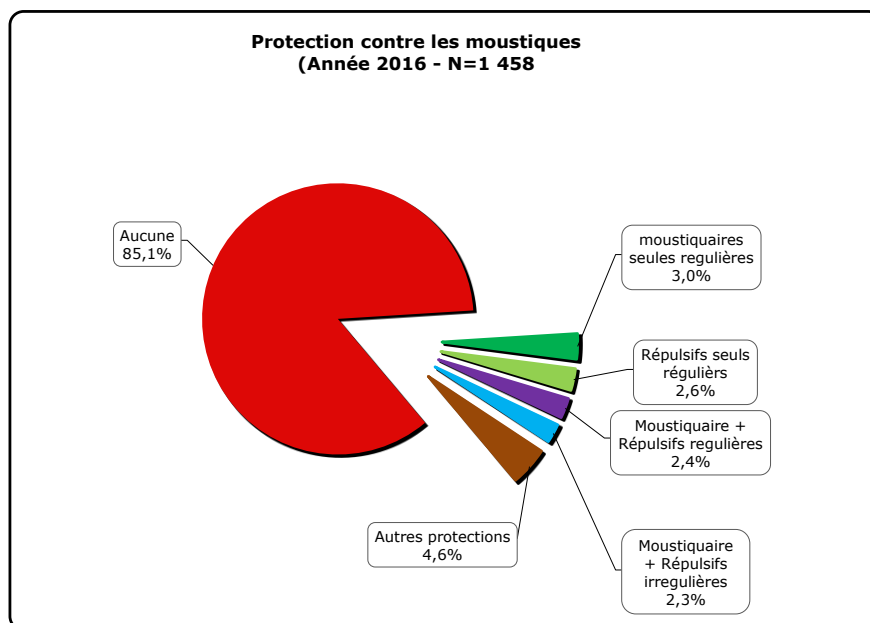
**Tableau 21.** Cas à *Plasmodium falciparum* seul, caractéristiques hématologiques des cas en fonction de l'état clinique en 2016.

|                  |         | Type de l'accès |                 |                 |             |       |
|------------------|---------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------|-------|
|                  |         | Asymptomatiques | Accès simple SV | Accès simple AV | Accès grave | PVE   |
| Hb (g/L)         | N       | 26              | 1401            | 462             | 279         | 4     |
|                  | Moyenne | 98.0            | 120.9           | 116.1           | 119.2       | 116.3 |
|                  | SD      | 43.4            | 32.4            | 35.6            | 59.5        | 8.2   |
|                  | Médiane | 112.0           | 127.0           | 122.0           | 124.0       | 117.0 |
|                  | P25     | 77.8            | 110.0           | 106.0           | 107.0       | 108.0 |
|                  | P75     | 131.5           | 141.0           | 138.3           | 139.0       | 123.8 |
| GR (T/L)         | N       | 24              | 1329            | 443             | 262         | 3     |
|                  | Moyenne | 4.6             | 5.7             | 6.5             | 4.3         | 4.2   |
|                  | SD      | 1.0             | 23.6            | 28.3            | 0.8         | 0.6   |
|                  | Médiane | 4.7             | 4.6             | 4.5             | 4.4         | 4.0   |
|                  | P25     | 4.4             | 4.1             | 4.1             | 3.9         | 3.6   |
|                  | P75     | 5.2             | 5.0             | 5.0             | 4.9         | 4.8   |
| GB (T/L)         | N       | 26              | 1384            | 454             | 275         | 4     |
|                  | Moyenne | 7.0             | 20.8            | 27.7            | 26.6        | 3.9   |
|                  | SD      | 2.7             | 268.5           | 409.2           | 325.2       | 0.6   |
|                  | Médiane | 6.8             | 5.2             | 5.5             | 6.1         | 4.0   |
|                  | P25     | 4.9             | 4.1             | 4.3             | 4.7         | 3.3   |
|                  | P75     | 8.4             | 6.6             | 7.0             | 8.2         | 4.4   |
| Plaquettes (G/L) | N       | 24              | 1392            | 448             | 278         | 4     |
|                  | Moyenne | 217.2           | 126.3           | 113.0           | 71.1        | 124.3 |
|                  | SD      | 112.5           | 74.7            | 77.2            | 68.7        | 56.9  |
|                  | Médiane | 227.5           | 113.5           | 92.0            | 53.0        | 137.5 |
|                  | P25     | 112.0           | 75.0            | 64.0            | 35.0        | 66.5  |
|                  | P75     | 302.3           | 158.0           | 136.8           | 87.3        | 168.8 |

### 3.1.1.1 Attitude prophylactique

#### 3.1.2.1.8 Protection personnelle anti-moustiques (PPAM)

L'utilisation d'une protection personnelle anti vectorielle est renseignée dans 59,5% des cas. Plus de 80% des sujets n'utilisent aucune protection anti-vectorielle (Figure 16). Ces valeurs sont stables entre 2006-2016.



**Figure 16** : Protection personnelle anti-moustiques (PPAM) en 2016, n = 1 458.

### 3.1.2.1.9 Chimio prophylaxie alléguée

L'utilisation d'une prophylaxie médicamenteuse est renseignée pour 2091 dossiers (85,3 %). Si l'on exclut les sujets résidents en zone d'endémie, la chimio prophylaxie est renseignée pour 460/1756 cas (26,2%) des cas. Pour cette population de voyageurs courte durée, un total de 1089 sujets déclare ne pas avoir pris de médicament en prophylaxie du paludisme (73,8 %). Parmi les 386 voyageurs qui déclarent avoir suivi un régime prophylactique médicamenteux, le médicament est renseigné et la compliance précisée dans 329 cas (85,2%). La chimio prophylaxie alléguée par les personnes ayant fait un accès à *P. falciparum* est résumé dans le Tableau 22.

La doxycycline n=170 est le 1<sup>er</sup> traitement chimio prophylactique (51,7 %) déclaré par les patients qui ont fait un accès palustre sous chimio prophylaxie adaptée à la zone visitée, suivi par l'atovaquone-proguanil n=89 et la méfloquine n=47.

**Tableau 22.** Molécules utilisées en chimio prophylaxie en fonction de l'observance déclarée pour la population totale à *Plasmodium falciparum* en 2016 (n=329)

| Observance Chimio prophylaxie |                 |       |                        |       |                      |       |       |       |
|-------------------------------|-----------------|-------|------------------------|-------|----------------------|-------|-------|-------|
| Chimio prophylaxie            | Arrêt prématuré |       | Observance irrégulière |       | Observance régulière |       | Total |       |
|                               | N               | %     | N                      | %     | N                    | %     | N     | %     |
| AV+PG                         | 38              | 26.8% | 31                     | 40.8% | 20                   | 18.0% | 89    | 27.1% |
| CQ                            | 2               | 1.4%  | 2                      | 2.6%  | 10                   | 9.0%  | 14    | 4.3%  |
| CQ+PG                         | 2               | 1.4%  | 1                      | 1.3%  | 1                    | 0.9%  | 4     | 1.2%  |
| DX                            | 81              | 57.0% | 34                     | 44.7% | 55                   | 49.5% | 170   | 51.7% |
| MQ                            | 18              | 12.7% | 8                      | 10.5% | 21                   | 18.9% | 47    | 14.3% |
| PG                            | 1               | 0.7%  | 0                      | 0.0%  | 4                    | 3.6%  | 5     | 1.5%  |
| Total                         | 142             | 100%  | 76                     | 100%  | 111                  | 100%  | 329   | 100%  |

### 3.1.1.2 Prise en charge et traitement

#### 3.1.2.1.10 Prise en charge et traitement en 2016

Le traitement curatif prescrit est renseigné dans 2090 (87,3%) dossiers. Les médicaments utilisés en première intention pour les enfants et pour les adultes sont présentés dans le Tableau 23.

Le traitement par l'association atovaquone-proguanil reste le traitement de première intention dans 35,7% des cas, suivi par les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine, l'association dihydro-artémisinine-pipéraquine dans 23,2% des cas et l'association artémether-luméfantine pour 13,2% des cas, l'artésunate dans 12,3% des cas. La méfloquine est restée toujours très peu prescrite.

Pour les traitements des accès graves, le traitement de première intention est l'artésunate IV prescrit par les correspondants du réseau dans 71,6% des accès graves (72,7% des adultes et 62,1% des enfants)

**Tableau 23.** Utilisation des médicaments de première intention en fonction du type d'accès et de l'âge pour l'ensemble de la population.

| Médicaments première intention | < 15 ans            |        |               |        | b>=15 ans           |        |               |        | Total |        |
|--------------------------------|---------------------|--------|---------------|--------|---------------------|--------|---------------|--------|-------|--------|
|                                | Etat Clinique (G/S) |        |               |        | Etat Clinique (G/S) |        |               |        |       |        |
|                                | Accès graves        |        | Accès simples |        | Accès graves        |        | Accès simples |        | N     | %      |
|                                | N                   | %      | N             | %      | N                   | %      | N             | %      |       |        |
| QN-IV                          | 2                   | 6.9%   | 11            | 4.9%   | 13                  | 5.4%   | 87            | 5.5%   | 113   | 5.4%   |
| QN-IV + DdC                    | 0                   | 0.0%   | 0             | 0.0%   | 2                   | 0.8%   | 1             | 0.1%   | 3     | 0.1%   |
| QN-IV + ATB                    | 0                   | 0.0%   | 0             | 0.0%   | 0                   | 0.0%   | 10            | 0.6%   | 10    | 0.5%   |
| QN-per os                      | 0                   | 0.0%   | 2             | 0.9%   | 0                   | 0.0%   | 18            | 1.1%   | 20    | 1.0%   |
| AV + PG                        | 2                   | 6.9%   | 50            | 22.1%  | 21                  | 8.7%   | 674           | 42.3%  | 747   | 35.7%  |
| CQ                             | 0                   | 0.0%   | 23            | 10.2%  | 2                   | 0.8%   | 132           | 8.3%   | 157   | 7.5%   |
| AM+L                           | 1                   | 3.4%   | 49            | 21.7%  | 13                  | 5.4%   | 212           | 13.3%  | 275   | 13.2%  |
| Autre molécule                 | 0                   | 0.0%   | 0             | 0.0%   | 1                   | 0.4%   | 7             | 0.4%   | 8     | 0.4%   |
| As                             | 18                  | 62.1%  | 6             | 2.7%   | 176                 | 72.7%  | 57            | 3.6%   | 257   | 12.3%  |
| Di                             | 3                   | 10.3%  | 78            | 34.5%  | 14                  | 5.8%   | 390           | 24.5%  | 485   | 23.2%  |
| M                              | 3                   | 10.3%  | 7             | 3.1%   | 0                   | 0.0%   | 2             | 0.1%   | 12    | 0.6%   |
| DX                             | 0                   | 0.0%   | 0             | 0.0%   | 0                   | 0.0%   | 3             | 0.2%   | 3     | 0.1%   |
| Total                          | 29                  | 100.0% | 226           | 100.0% | 242                 | 100.0% | 1593          | 100.0% | 2090  | 100.0% |

QN=quinine ; DdC=dose de charge ; ATB=antibiotique ; AV=atovaquone ; PG=proguanil ; MQ=méfloquine ; H=halofantrine ; CQ=chloroquine ; AM=artéméter ; L=luméfantrine ; AS=artésunate ; DX=Doxycycline ; Di=Dihydroartémisinine + piperaquine ; P=Primaquine ; Ar=Artemether IM

### 3.1.2.1.11 Prise en charge et traitement des accès palustres (2006-2016)

Les traitements prescrits après diagnostic de l'accès palustre en fonction de l'espèce confirmés par le CNR du Paludisme sont présentés dans les Tableau 24 et Tableau 25.

**Tableau 24.** Evolution dans le temps (2006-2016) de la prescription en traitement initial de *P. falciparum*.

| Traitement initial     | 2006        | 2007        | 2008        | 2009        | 2010        | 2011        | 2012        | 2013        | 2014        | 2015        | 2016        |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Atovaquone-Proguanil   | 658         | 633         | 906         | 953         | 1059        | 833         | 854         | 926         | 971         | 880         | 705         |
| Quinine                | 1022        | 715         | 593         | 529         | 540         | 384         | 303         | 310         | 213         | 163         | 137         |
| Méfloquine             | 333         | 236         | 185         | 138         | 137         | 54          | 63          | 46          | 31          | 22          | 11          |
| Halofantrine           | 194         | 140         | 70          | 25          | 19          | 13          | 7           | 6           | 2           | 3           |             |
| Chloroquine            | 11          | 10          | 7           | 5           | 10          | 4           | 3           | 5           | 6           | 8           | 5           |
| Artéméter-luméfantrine | 5           | 3           | 39          | 113         | 207         | 207         | 260         | 247         | 253         | 216         | 255         |
| DHA-Piperaquine        | -           | -           | -           | -           | -           | -           | 12          | 102         | 227         | 410         | 463         |
| Artésunate IV          | 0           | 0           | 0           | 0           | 0           | 12          | 88          | 121         | 182         | 246         | 251         |
| Primaquine             |             |             |             |             |             |             |             |             | 1           | 4           |             |
| Doxycycline            |             |             |             |             |             |             |             |             |             |             | 2           |
| Autre et Inconnu       | 6           | 8           | 4           | 7           | 14          | 26          | 6           | 7           | 7           | 8           | 7           |
| <b>Total</b>           | <b>2229</b> | <b>1745</b> | <b>1804</b> | <b>1770</b> | <b>1986</b> | <b>1523</b> | <b>1596</b> | <b>1770</b> | <b>1893</b> | <b>1960</b> | <b>1836</b> |

**Tableau 25** : Evolution dans le temps (2006-2015) de la prescription en traitement initial de *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*.

| Traitement initial               | 2006       | 2007       | 2008       | 2009       | 2010       | 2011       | 2012       | 2013       | 2014       | 2015       | 2016       |
|----------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Atovaquone-Proguanil             | 50         | 38         | 70         | 77         | 80         | 59         | 57         | 54         | 62         | 67         | 43         |
| Quinine                          | 134        | 105        | 74         | 48         | 44         | 46         | 21         | 14         | 12         | 18         | 9          |
| Méfloquine                       | 32         | 29         | 18         | 27         | 15         | 8          | 5          | 3          | 3          | 1          | 1          |
| Halofantrine                     | 16         | 7          | 10         | 2          | 2          | 1          | 1          | 1          | 0          | 0          |            |
| Chloroquine                      | 165        | 153        | 160        | 182        | 163        | 148        | 100        | 124        | 100        | 146        | 152        |
| Artéméther-luméfantrine          | 1          | 0          | 4          | 3          | 13         | 13         | 11         | 13         | 8          | 12         | 20         |
| Artesunate                       |            |            |            |            |            |            |            |            | 3          | 3          | 6          |
| Primaquine                       |            |            |            |            |            |            |            |            | 4          | 1          |            |
| Dihydroartémisinine + pipéraqune |            |            |            |            |            |            |            |            | 7          | 25         | 22         |
| Doxycycline                      |            |            |            |            |            |            |            |            |            | 3          | 1          |
| Autre et Inconnu                 | 1          | 5          | 11         | 21         | 4          | 4          | 3          | 2          | 1          | 3          | 1          |
| <b>Total</b>                     | <b>387</b> | <b>330</b> | <b>337</b> | <b>358</b> | <b>319</b> | <b>279</b> | <b>198</b> | <b>211</b> | <b>200</b> | <b>279</b> | <b>255</b> |

**3.1.2.1.12 Efficacité thérapeutique 2016**

La classification de l'échec thérapeutique proposé par l'OMS et reprise par la Révision 2007 de la Conférence de Consensus 1999 pour la Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* distingue trois types d'échecs :

- échec thérapeutique précoce (ETP) ;
- échec parasitologique tardif (EPT) ;
- échec clinique et parasitologique tardif (ECPT).

Pour cette analyse, l'échec thérapeutique précoce (ETP) est défini à J3 comme l'association d'une température  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  avec la présence de trophozoïtes ou de schizontes ; l'échec parasitologique tardif (EPT) comme une parasitémie positive entre J7 et J28 sans fièvre et l'échec clinique et parasitologique tardif (ECPT), de même mais avec une fièvre. La RCPA, réponse clinique et parasitologique adéquate est définie comme l'absence de parasitémie et des symptômes à J28.

Quelle que soit la population considérée, le suivi de l'efficacité thérapeutique est peu réalisé, particulièrement au-delà de J7. Un très faible nombre de prélèvements est positif à J28 dans l'ensemble des cas suivis, mais il n'est pas négligeable et expose à des risques d'accès graves car non diagnostiqués.

La présence de trophozoïtes lors du suivi J3-J4 est observée dans 8.6% des cas, tous traitements confondus (Tableau 26). Le suivi parasitologique pour la détection des échecs thérapeutiques précoces est peu réalisé (26,9% des cas) et seuls 18,2% des cas ont bénéficié d'un suivi tardif (J28 +/-2). Ces suivis ont permis de confirmer 17,9% (438 cas) de succès thérapeutique ; 8 échecs cliniques et parasitologiques tardifs ont été diagnostiqués : ces cas sont décrits ci-après (Tableau 27).

**Tableau 26.** Efficacité thérapeutique jugée sur la présence de formes asexuées dans le sang lors des contrôles programmés à J3-J4 ; J7 +/-1 et J28 +/-2 pour la population totale en 2016.

|                        |  | J3-J4 |        | J7 +/-1 |        | J28 +/-2 |        |
|------------------------|--|-------|--------|---------|--------|----------|--------|
|                        |  | N     | %      | N       | %      | N        | %      |
| Stade asexué absent    |  | 781   | 31.8%  | 646     | 26.4%  | 443      | 18.1%  |
| Stade asexué présent   |  | 212   | 8.7%   | 13      | 0.5%   | 3        | 0.1%   |
| Inconnu ou non réalisé |  | 1459  | 59.5%  | 1793    | 73.1%  | 2006     | 81.8%  |
| Total                  |  | 2452  | 100.0% | 2452    | 100.0% | 2452     | 100.0% |

**Tableau 27.** Classification des évolutions cliniques et parasitologiques des accès palustres. Comparaison des cas déclarés avec les cas retenus pour l'analyse des résistances en fonction de l'évolution clinique et parasitologique des accès en 2016.

|         | Total cas déclarés |      |
|---------|--------------------|------|
|         | N                  | %    |
| RCPA    | 438                | 17,9 |
| ETP     | 5                  | 0,2  |
| EPT     | 10                 | 0,4  |
| ECPT    | 8                  | 0,3  |
| Inconnu | 1991               | 81,2 |
| Total   | 2452               | 100  |

#### Efficacité thérapeutique des cas de *P. falciparum* en 2016

Si on ne considère parmi les patients ayant présenté un accès palustre à *P. falciparum*, que les 915 patients qui ont eu un suivi J3-J4, la présence de trophozoïtes est observée dans 212 cas (22,9% des cas) (Tableau 28) dont 41,5% des sujets traités par l'association atovaquone-proguanil, et 15,0% des sujets traités par un autre traitement ( $p < 0.001$ ) ; plus particulièrement selon les traitements, 14.7% (14/95) des sujets traités par l'association artémether-luméfantrine et 5,` »% (13/245) des patients traités par l'association dihydroartémisinine-pipéraquline avaient un prélèvement positif avec présence de trophozoïtes. Les prélèvements positifs J7 ont été observés sous différents traitements sans prédominance de l'un par rapport aux autres et les prélèvements positifs entre J20 et J28 ont été observés sous l'association atovaquone-proguanil (1 cas), sous l'association dihydroartémisinine-pipéraquline (1 cas) et sous l'association artémether-luméfantrine (4 cas).

**Tableau 28.** Contrôle parasitologique des accès palustres à *P. falciparum* analysés pour l'année 2016 (n=2452).

| <b>J3J4</b>            | <b>N</b> | <b>%</b> |
|------------------------|----------|----------|
| Inconnu ou non réalisé | 1463     | 59.7%    |
| Absence                | 718      | 29.3%    |
| Gamétocytes seuls      | 59       | 2.4%     |
| Présence trophozoites  | 212      | 8.6%     |
| Total                  | 2452     | 100.0%   |
| <b>J7</b>              |          |          |
| Inconnu ou non réalisé | 1797     | 73.3%    |
| Absence                | 588      | 24.0%    |
| Gamétocytes seuls      | 54       | 2.2%     |
| Présence trophozoites  | 13       | 0.5%     |
| Total                  | 2452     | 100.0%   |
| <b>J28</b>             |          |          |
| Inconnu ou non réalisé | 2008     | 81.9%    |
| Absence                | 433      | 17.7%    |
| Gamétocytes seuls      | 7        | 0.3%     |
| Présence trophozoites  | 4        | 0.2%     |
| Total                  | 2452     | 100.0%   |

#### *Suivi de l'efficacité thérapeutique des traitements par atovaquone-proguanil*

En 2016, 735 accès à *P. falciparum* ont été traités en 1<sup>ère</sup> intention par l'atovaquone-proguanil et 70 ont été traités en 2<sup>ème</sup> intention par cette association. Seule l'efficacité des traitements de 1<sup>ère</sup> intention a été détaillée par la suite : quand deux traitements au moins sont administrés, il est difficile de rapporter l'efficacité à l'un ou à l'autre des traitements d'autant que les protocoles suivis ne sont pas standardisés. Parmi les 735 accès considérés, 41,5% avaient une parasitémie résiduelle à J3-J4, le plus souvent faible et sans fièvre (115 des 277 contrôles). La guérison est rapportée pour 230 patients (mais seuls 73 patients ont été contrôlés entre J28 et J36) sans traitement de seconde attention. Vingt patients (17,4% des contrôles J3-J4 positifs) présentant une parasitémie persistante à J3 ont reçu un second traitement par la quinine pour 6 d'entre-eux, par l'artesunate pour 4 patients, par dihydroartémisinine-pipéraquine pour 3 patients, et par l'association artémether-luméfantrine pour 5 patients. Un patient a présenté un échec clinique et parasitologique à J42 notifié au CNR.

#### Description des échecs cliniques et parasitologiques tardifs à l'atovaquone-proguanil

**Patient 2016BST0001.** Femme de 25 ans, d'origine ethnique caucasienne, 83 kg. Elle est expatriée résidente au Burkina Faso depuis plus de 6 mois, plusieurs accès palustres au Burkina Faso traités en prise unique par Laridox® (pyriméthémine-sulfadoxine), retour en France le 12/12/2015. Trois jours auparavant, elle avait commencé à présenter des céphalées, une asthénie, une fièvre et des frissons. Elle a alors pris au Burkina Faso du Laridox®. Les symptômes se sont estompés puis recrudescence le 13/01/2016 avec de la diarrhée. Elle s'est automédiquée par ibuprofène et paracétamol. Un bilan réalisé en ville (13/01/2016) retrouve une anémie à 12.5 g/dl et une thrombopénie à 114 giga/L et un frottis goutte épaisse positif à *Plasmodium falciparum* sans précision sur la parasitémie (laboratoire de ville). Aucun traitement n'est initié. La patiente consulte le 14/01/2016 à l'hôpital de Brest pour fièvre chronique depuis plus de 20 jours sans vomissement. Un diagnostic de paludisme est confirmé (*P. falciparum* ; parasitémie 1,1%), la patiente est hospitalisée et traitée le jour même par atovaquone-proguanil, et sort le lendemain (15/01/2016). Pas d'effets indésirables rapportés. Le 25/02/2016 (J42) la patiente consulte à nouveau, parasitémie 0,06% (*P. falciparum* ; résultat du frottis fait et lu au CNR Paludisme sur prélèvement transmis) ; la patiente est traitée par artemether+luméfantrine, contrôle J14 négatif, puis perdue de vue).

Analyse moléculaire : l'analyse du prélèvement du 25/02/2016 (J42) retrouve : codon *cytb268* mutant (Y268C, cystéine), génotype *dhfr* triple mutant 51, 59,108 (IRN).

Conclusion : Echec du traitement atovaquone-proguanil par résistance parasitaire à l'atovaquone et au cycloguanil sur le prélèvement contemporain de l'échec thérapeutique. L'absence d'isolat

parasitaire du diagnostic initial ne permet pas de conclure si la résistance était présente initialement ou si elle a été acquise au cours du traitement.

#### *Suivi de l'efficacité thérapeutique des traitements par quinine*

Au total en 2016, 119 cas de *P. falciparum* ont été traités par la quinine en 1<sup>ère</sup> intention, dont 59 par une monothérapie. La clairance est lente avec 27,1% de persistances de parasites à J3. Il n'est pas possible d'identifier les échecs précoces en raison de la variabilité des doses et des modalités de prise. Aucun échec tardif n'a été identifié.

#### *Suivi de l'efficacité thérapeutique des traitements par méfloquine*

Au total en 2016, 13 cas de *P. falciparum* ont été traités par la méfloquine en 1<sup>ère</sup> intention, dont 11 par une monothérapie. Parmi les patients suivis, la persistance de parasites à J3 est observée pour 30,8% d'entre-eux (4/13), il n'y a pas de persistance des parasites au-delà de J7. Aucun échec tardif n'a été détecté.

#### *Suivi de l'efficacité thérapeutique des traitements par artémether-luméfantrine*

Au total en 2016, 263 cas de *P. falciparum* ont été traités par l'artémether-luméfantrine en 1<sup>ère</sup> intention, dont 249 par cette seule bithérapie. Parmi les patients suivis, la persistance de parasites à J3 est observée pour 14,7% d'entre-eux (14/95) : deux patients ont été traités en deuxième intention par l'artésunate, mais aucun n'a eu de rechute dans les 4 semaines suivantes ou n'ont pas été suivis. Ces patients avaient déclaré un accès palustre au retour de différents pays du continent africain. Les parasitemies à J3 étaient très faibles, les suivis J7 et J28 étaient négatifs quand ils ont été réalisés. Quatre échecs tardifs ont été identifiés et décrits ci-dessous.

#### Description des échecs cliniques et parasitologiques tardifs à l'artémether-luméfantrine

**Patient 2016BCT0039.** Enfant de 4 ans, 14kg, d'origine ethnique africaine, qui réside en Guinée. Les symptômes ont débuté 48h après son arrivée en France. Un diagnostic d'accès simple à *P. falciparum* est posé à l'hôpital de Bicêtre. Le bilan à l'entrée retrouve une anémie à 99 g/dl, une thrombopénie à 89 G/L. L'enfant est hospitalisé et le traitement par l'artémether-luméfantrine (Riamet®) est initié. Le prélèvement de contrôle à J7 est négatif mais l'enfant consulte de nouveau à J19 pour fièvre où le diagnostic d'un nouvel accès à *P. falciparum* est posé (frottis positif avec une parasémie à 0,65%). L'enfant est traité par atovaquone-proguanil avec un contrôle à J22 négatif, puis il est perdu de vue.

L'étude des marqueurs moléculaires est en cours. La prise d'un traitement incomplet par le Riamet® est suspectée pour expliquer cet échec.

Conclusion : Echec du traitement atovaquone-proguanil par résistance parasitaire à l'atovaquone et au cycloguanil sur le prélèvement contemporain de l'échec thérapeutique. L'absence d'isolat parasitaire du diagnostic initial ne permet pas de conclure si la résistance était présente initialement ou si elle a été acquise au cours du traitement.

**Patient 2016GNB0031.** Femme de 38 ans, d'origine ethnique africaine, ayant séjourné au Sénégal pendant 8 semaines. Les symptômes débutent à son retour en France. Un accès à *P. falciparum* (parasémie 0,01%) est diagnostiqué à l'hôpital de Grenoble : la patiente est traitée en hospitalisation par artémether+luméfantrine, contrôle J17 négatif, puis elle consulte de nouveau à J22, où un diagnostic de rechute à *P. falciparum* est posé avec un frottis positif à 0,3%. La patiente est traitée avec succès par atovaquone-proguanil.

L'isolat de l'échec thérapeutique ne présente pas de diminution de sensibilité *in vitro* à la dihydro-artémisinine (métabolite de l'artémether) ou à la luméfantrine. Les marqueurs moléculaires sont en cours d'analyse.

**Patient 2016BCH0124.** Homme de 44 ans, d'origine ethnique africaine, ayant séjourné au Cameroun pendant 2 semaines. Les symptômes débutent à son retour en France. Un accès à *P. falciparum* (parasémie 8%) est diagnostiqué à l'hôpital de Bichat : le patient est traité en hospitalisation par artésunate puis par artémether+luméfantrine en relais pendant 2 jours. Les suivis J3 et J7 sont négatifs, mais le patient revient à J20 avec de la fièvre : une rechute à *P. falciparum* est diagnostiquée avec une parasémie à 0,72%. Le patient est traité par quinine par voie parentérale avec relais par atovaquone-proguanil avec succès.

Les isolats de l'échec thérapeutique et de la rechute ne présentent pas de diminution de sensibilité *in vitro* à la dihydro-artémisinine (métabolite de l'artémether) ou à la luméfantrine. Les marqueurs moléculaires sont en cours d'analyse.

**Patient 2016BCT0023.** Homme de 26 ans, d'origine ethnique caucasienne, ayant séjourné en Ouganda pendant 3 semaines. Les symptômes débutent 10 jours après son retour en France. Un accès à *P. falciparum* (parasitémie 3,5%) est diagnostiqué à l'hôpital de Bicêtre : le patient est traité en hospitalisation par artemether+luméfantrine. Les suivis J3 et J7 sont négatifs, mais le patient revient à J20 avec de la fièvre : une rechute à *P. falciparum* est diagnostiquée avec une parasitémie à 0,45%. Le patient est traité par atovaquone-proguanil et perdu de vue.

L'isolat de l'échec thérapeutique ne présente pas de diminution de sensibilité *in vitro* à la dihydro-artémisinine (métabolite de l'artémether) ou à la luméfantrine. Les marqueurs moléculaires sont en cours d'analyse.

#### *Suivi de l'efficacité thérapeutique des traitements par l'association dihydro-artémisinine-pipéraquline*

Au total en 2016, 474 cas de *P. falciparum* ont été traités par l'association dihydro-artémisinine-pipéraquline en 1<sup>ère</sup> intention, dont 457 par cette seule bithérapie. Parmi les patients suivis, la persistance de parasites à J3 est observée pour 5,3% d'entre-eux (13/247) : un patient a été retraité par la quinine et aucun n'a eu de rechute dans les 4 semaines suivantes ou n'ont pas été suivis. Ces patients avaient déclaré un accès palustre au retour de différents pays du continent africain. Les parasitémies à J3 étaient très faibles, les suivis J7 et J28 étaient négatifs quand ils ont été réalisés. Une patiente a présenté un échec clinique et parasitologique à J28 notifié au CNR.

**Patient 2016ALY0017.** Femme de 58 ans, d'origine ethnique africaine, ayant séjourné au Cameroun pendant 3 semaines. Les symptômes débutent à son retour en France. Un accès à *P. falciparum* (parasitémie 2,8%) est diagnostiqué à l'hôpital d'Aulnay-sous-bois : en raison de vomissements, un traitement par artésunate est initié avec un relais par dihydroartémisinine-pipéraquline. Les suivis J3 et J7 sont négatifs, mais la patiente revient à J28 avec de la fièvre : une rechute à *P. falciparum* est diagnostiquée avec une parasitémie à 0,1%. La patiente est traitée de nouveau par dihydroartémisinine-pipéraquline avec un contrôle à J3 négatif.

L'isolat initial a pu être étudié *in vitro* : il ne présentait pas de diminution de sensibilité *in vitro* à la dihydro-artémisinine (métabolite de l'artémether) ou à la pipéraquline. Les marqueurs moléculaires sont en cours d'analyse.

#### Efficacité thérapeutique des cas non *P. falciparum* en 2016

Les traitements des accès dus à une espèce différente de *P. falciparum* bénéficient rarement d'un suivi de l'efficacité thérapeutique. Les traitements par la méfloquine sont en nombre réduits. Trente-deux traitements radicaux par la primaquine ont fait l'objet d'une notification dans la base (19 accès à *P. ovale* et 13 accès à *P. vivax*).

#### *Efficacité des traitements par la chloroquine*

Au total en 2014, seuls 68 cas sur les 157 traités par la chloroquine ont bénéficié d'un suivi thérapeutique : la guérison est rapportée dans 44,6% (70/157) des cas mais elle n'est objectivée à J28 que pour 26 cas. En particulier, il n'est pas noté d'inefficacité de la chloroquine dans le traitement des accès à *P. vivax*.

#### *Efficacité des traitements par l'atovaquone-proguanil*

Pour toutes les espèces autres que *P. falciparum* confondues, seuls 45 patients ont été traités par l'association atovaquone-proguanil seule ou relayée par la chloroquine : la guérison est rapportée pour 12 (26,7%) d'entre-eux.

#### *Efficacité des traitements par la quinine*

Les traitements de 1<sup>ère</sup> intention par la quinine ne concernent que 9 patients.

#### *Efficacité des traitements par l'artéméther-luméfantrine*

Pour toutes les espèces autres que *P. falciparum* confondues, la guérison est rapportée dans 42,9% (9/21) des cas traités par l'association artéméther-luméfantrine.

#### *Efficacité des traitements par l'association dihydro-artémisinine-pipéraquline*

Pour toutes les espèces autres que *P. falciparum* confondues, la guérison est rapportée dans 56,5% (13/23) des cas traités par l'association dihydro-artémisinine-pipéraquline.

### **3.2 Surveillance de l'évolution et des caractéristiques du paludisme en zone d'endémie – Pôle Antilles Guyane**

#### **3.2.1 Définition des isolats collectés**

Du fait de la répartition géographique des partenaires du LA-ZE, deux méthodes de prélèvement sont utilisées pour transmettre les prélèvements contenant des plasmodies au LA-ZE :

- ✓ le **prélèvement de sang veineux sur tube EDTA** pour les centres disposant d'une liaison qui permet l'acheminement des échantillons au LA-ZE dans les quatre jours suivant le prélèvement ;
- ✓ le **prélèvement de sang capillaire** au bout du doigt recueilli **sur papier buvard**. Ce type de prélèvement ne permet pas la mise en œuvre d'un test de chimiosensibilité ou l'adaptation à la multiplication *in vitro* des parasites puisque ces derniers sont morts, fixés sur le papier buvard. Il permet cependant les analyses génotypiques plusieurs semaines voire plusieurs mois après le prélèvement.

#### **3.2.2 Contribution à la surveillance en interface avec Santé Publique France et l'ARS Guyane**

Les interactions SPF/LA-ZE s'effectuent par l'intermédiaire du bureau en région, la Cire Guyane. Les membres de la Cire sont en charge du recueil exhaustif des données épidémiologiques concernant les cas de paludisme diagnostiqués en Guyane dans l'ensemble des centres de diagnostic à savoir : CDPS, LBM et hôpitaux. Cette mission de recueil est assurée par une équipe composée de membre de la Cire AG et de l'ARS au sein de la Plateforme de Veille, d'Alerte et de Gestion Sanitaire (PVAGS). Cette plateforme fait suite à la création des agences régionales de santé en 2010. Elle a repris les missions de l'ancienne cellule de veille sanitaire. Elle a pour vocation d'assurer un dispositif de qualité de réception et de traitement des signaux par des équipes pluridisciplinaires intra ou extra institutionnelles, avec un appui permanent et la mobilisation des compétences d'évaluation et d'investigation de SPF. Ses missions reposent spécifiquement sur des activités de surveillance, d'investigations épidémiologiques, d'évaluation de risque et de coordination de la gestion. Ainsi, toutes les observations inhabituelles (résistance, foyer épidémique important....) font l'objet d'un signalement de la part du LA-ZE auprès de la PVAGS et de SPF selon des modalités bien définies (cf § Alerte). Concernant le paludisme en Guyane, la déclaration hebdomadaire à la PVAGS des cas diagnostiqués fait office de déclaration obligatoire.

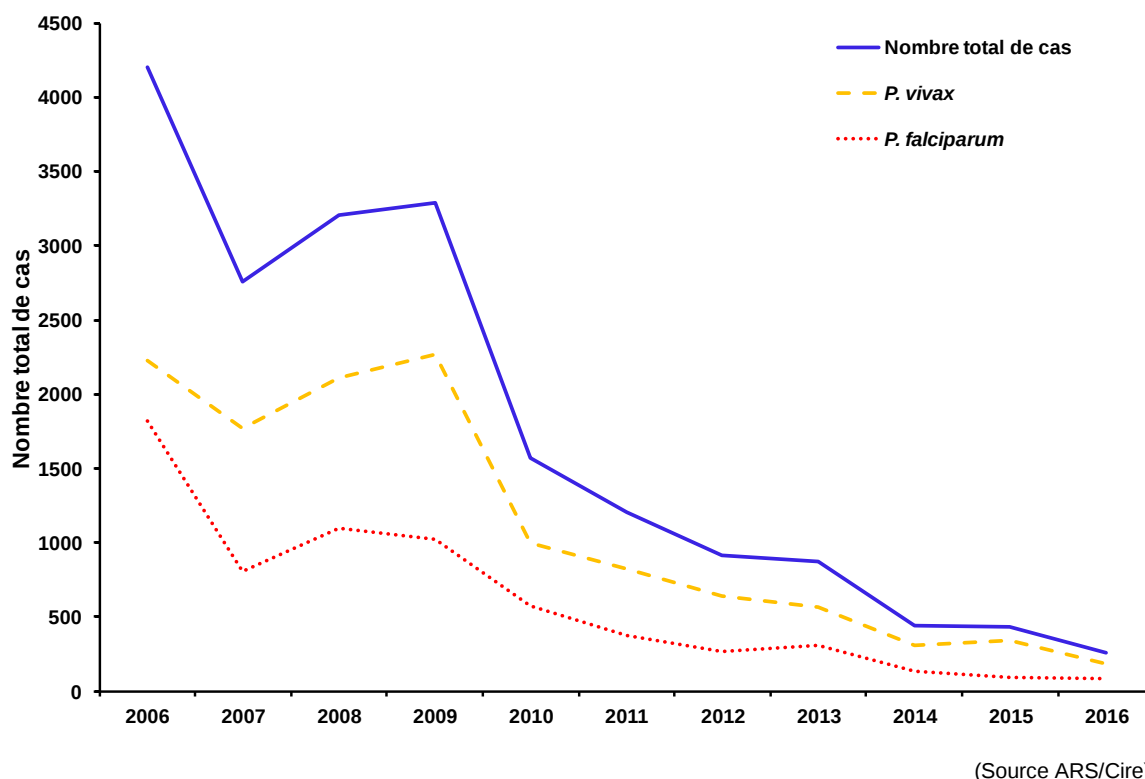
Régulièrement, la Cire Guyane publie une analyse des données épidémiologiques collectées en Guyane sous forme d'un Point Epidémiologique Périodique (PEP) ou, annuellement dans le Bulletin de Veille Sanitaire (BVS).

#### **3.2.3 Distribution des cas de paludisme en Guyane**

En Guyane, les zones de transmission du paludisme sont essentiellement localisées le long des fleuves à proximité des zones d'orpaillage (Maroni, Mana, Approuague et Oyapock, cf carte de risque de paludisme § 3.1.1.2). Cependant, quelques foyers de transmission sporadiques subsistent sur le littoral (Matoury, Kourou, Montsinery).

Selon les données de la Cire Guyane, le nombre de cas de paludisme déclarés en 2016 est en très nette diminution par rapport à 2015 (-40%, Figure 6). L'année 2016 est marquée par un très grand

nombre de cas recensés à Saint Georges de l'Oyapock dans les zones de transmission autochtone et à Maripa Soula venant exclusivement de zone forestières orpaillées. Pour une présentation plus détaillée de données relatives à l'endémie palustre guyanaise, se référer aux publications de la Cire Guyane accessibles en ligne sur le site de Santé Publique France.



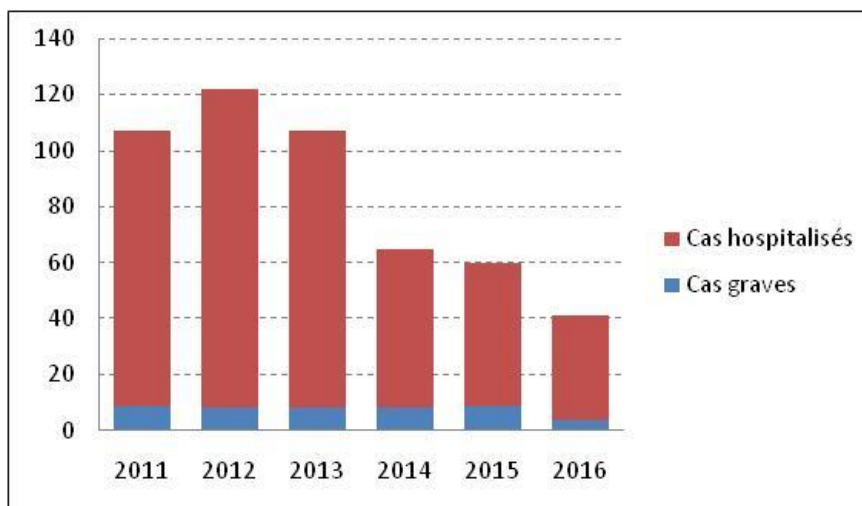
**Figure 6.** Evolution du nombre de cas déclarés de paludisme en Guyane entre 2006 et 2016.

*Remarque : Les diagnostics réalisés dans certains Centre et/ou Poste de Santé ne permettent pas de différencier les infections à P. vivax des infections à P. malariae. Pour l'analyse des données, aux vues de l'épidémiologie du paludisme en Guyane, les infections notées "autre espèce que P. falciparum" ont été analysées comme des infections à P. vivax.*

### 3.2.4 Patients hospitalisés pour paludisme en Guyane

En 2016, 33 patients ont été hospitalisés pour paludisme (24 au CHAR, six au CH de St Laurent du Maroni et trois au Centre Médico-Chirurgical de Kourou). Quatre patients ont présenté des signes d'accès grave à *P. falciparum* ou *P. vivax* parmi lesquels un a nécessité un séjour en réanimation. Aucun décès n'a été recensé (Figure 7).

Le nombre de patients hospitalisés et le nombre de cas grave en 2016 sont en nette diminution et suit la tendance globale du nombre de cas recensés. Ils représentent entre 8 et 14% des cas de paludisme sur la période.



**Figure 17.** Evolution du nombre de cas grave et hospitalisés liés au paludisme en Guyane entre 2011 et 2016.

### 3.2.5 Distribution des cas de paludisme aux Antilles

Ces données sont publiées régulièrement par la Cire dans le BVS. Le dernier en date est accessible à l'adresse suivante : [http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/%28id%29/PMB\\_10809](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/%28id%29/PMB_10809). En Guadeloupe, environ dix cas importés en provenance d'Afrique de l'Ouest, de Guyane et d'Haïti sont recensés chaque année. En Martinique, une quinzaine de cas sont recensés provenant des mêmes régions qu'en Guadeloupe.

## 3.3 Surveillance de la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques

### 3.3.1 Surveillances de la sensibilité des isolats importés de *P. falciparum* – Pôle métropole

#### 3.3.1.1 Analyse des phénotypes : chimiosensibilité *in vitro* 2016

En 2016, 1642 isolats de *Plasmodium falciparum* ont été réceptionnés au CNR Paludisme. Parmi ceux-ci, 380 tests *in vitro* (soit 23,14% des isolats *Pf*) de chimiosensibilité par incorporation d'hypoxanthine tritiée ont été réalisés avec un pourcentage de succès de la méthode de 95% sur au moins un antipaludique. L'analyse porte sur la totalité de ces isolats car très peu ont été soumis à une pression médicamenteuse par auto-traitement ou chimioprophylaxie avant prélèvement (confirmation par dosage plasmatique).

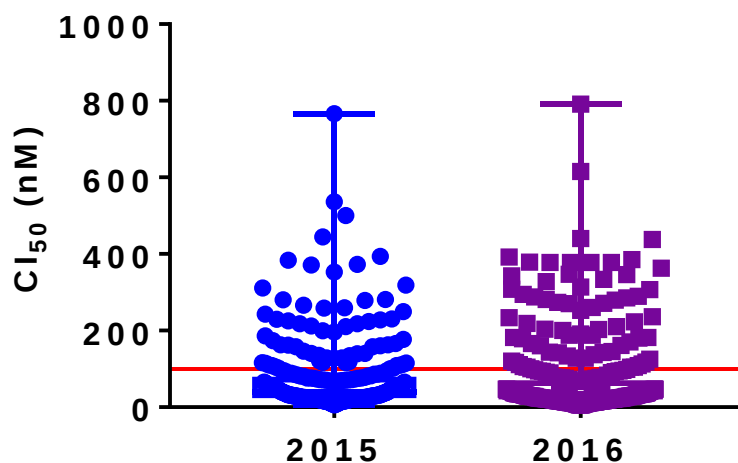
Le test peut être réalisé jusqu'à quatre jours suivant le prélèvement ce qui explique que certains tests sont en échec (absence de croissance pour 5% des tests sur l'ensemble des molécules testées). Les délais de transmission des échantillons ainsi que les faibles parasitémiées de certains isolats expliquent le faible pourcentage de prélèvements reçus qui peuvent être ainsi inclus dans l'analyse phénotypique.

La chimiosensibilité à 10 molécules (Chloroquine, Monodesethylamodiaquine, Quinine, Méfloquine, Luméfantrine, DihydroArtémisinine, Pyronaridine, Pipéraquine, Doxycycline) a été déterminée.

## 1. Antipaludiques conventionnels

### a. Chloroquine

Trois cent soixante et un isolats ont pu être analysés (19 échecs) en 2016. Soixante-dix isolats sur 361 (19.4%) sont résistants *in vitro* ( $CI_{50} > 100 \text{ nM}$ ). Les isolats sensibles sont donc majoritaires (Figure 18). Les isolats résistants provenaient majoritairement du Congo (18.6%), de Guinée (15.7%), du Cameroun (11.4%) et de Côte d'Ivoire (11.4%).



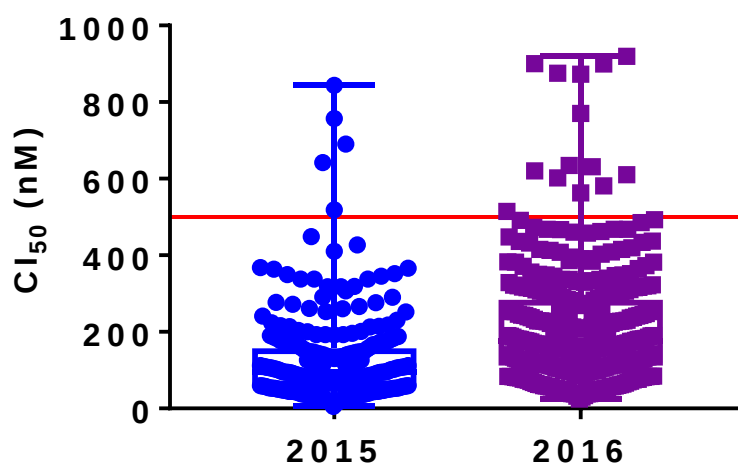
**Figure 18** : Evolution des chimiosensibilités à la chloroquine en 2015 et 2016

2015  $n^\circ$  : 328 ; 2016  $n$  : 361.

La ligne rouge représente le seuil de résistance à 100 nM (Dedet et al., 1988).

### b. Quinine

Nous avons disposé de 358 résultats de  $CI_{50}$  : seuls 14 isolats (3.91%,  $P < 0,0001$ ) ont présenté des  $CI_{50} > 500 \text{ nM}$  en 2016 (Figure 19) essentiellement en provenance du Congo (28.6%).



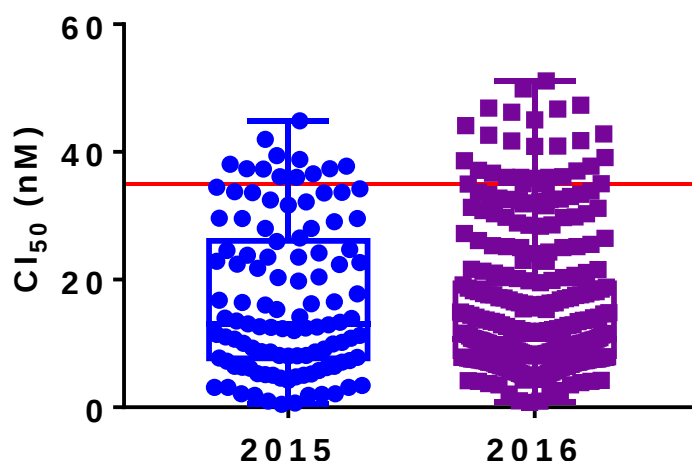
**Figure 19** Evolution des chimiosensibilités à la quinine entre 2015 et 2016

2015  $n^\circ$  : 296 ; 2016  $n$  : 358.

La ligne rouge représente le seuil de résistance à 500 nM (Basco and Le Bras, 1994).

### c. Doxycycline

Les résultats de 313 isolats ont montré une  $CI_{50}$  comprise entre 0.79 et 51.1 nM en 2016. Vingt-cinq échantillons (8%) présentent une  $CI_{50}$  supérieure au seuil de résistance (35 nM) principalement en provenance du Cameroun (32%) (Figure 20).



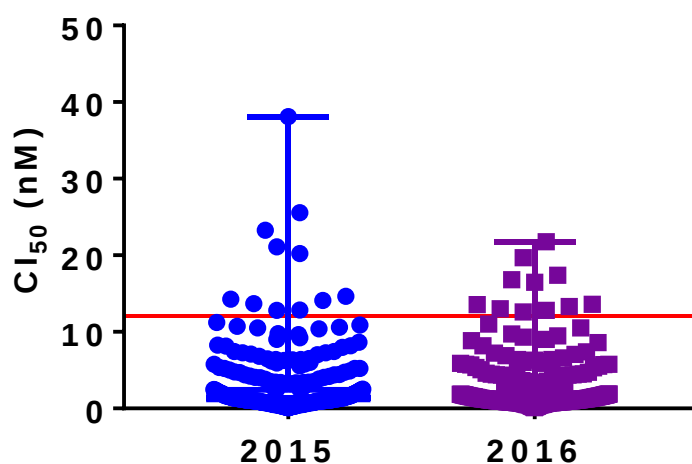
**Figure 20** Evolution des chimiosensibilités à la doxycycline en 2015 et 2016  
2015  $n^{\circ}$  : 104 ; 2016  $n$  : 313.

La ligne rouge représente le seuil de résistance à 35nM (Briolant et al., 2009).

## 2. Les dérivés d'artémisinine

### a. La dihydroartémisinine

Trois cent cinquante-six isolats ont été analysés en 2016 : 22 isolats ont présenté une  $CI_{50}$  intermédiaire comprises entre 4 et 6 nM et 11 une  $CI_{50} > 12$  nM (3 %) provenant essentiellement du Cameroun ( $CI_{50}$  maximale = 21.75 nM pour un isolat originaire du Congo) (Figure 21).



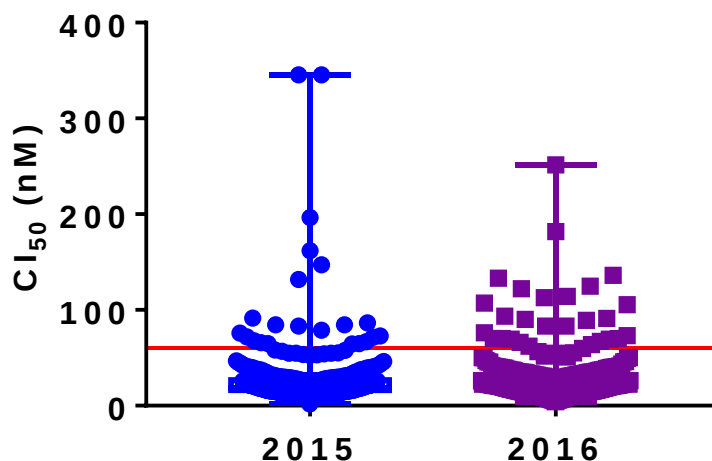
**Figure 21** Evolution des chimiosensibilités à la dihydroartémisinine en 2015 et 2016  
2015  $n^{\circ}$  : 320; 2016  $n$  : 356.

La ligne rouge représente le seuil de résistance à 12 nM (Basco & Le Bras, 1993).

### 3. Les molécules associées aux ACTs

#### a. Mono déséthyl-amodiaquine

Trois cent soixante et un isolats ont pu être analysés. Vingt-sept isolats ont présenté une  $CI_{50} > 60$  nM (Figure 22) originaires essentiellement du Cameroun (18.5%) et du Congo (22%).

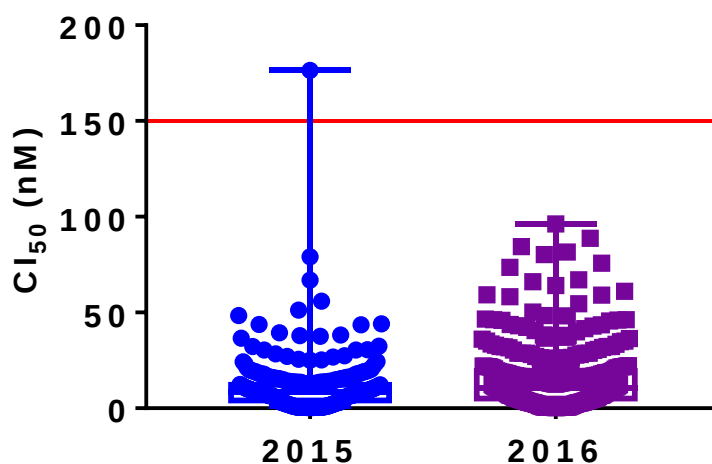


**Figure 22** Evolution des chimiosensibilités à la Mono déséthyl-amodiaquine en 2015 et 2016  
2015 n : 307 ; 2016 n : 361.

La ligne rouge représente le seuil de résistance de 60 nM (Ringwald et al., 1998).

#### a. Luméfantrine

Trois cent cinquante-six isolats ont pu être analysés. Les  $CI_{50}$  ont été comprises entre 0.41 nM et 96.2 nM. Aucun isolat n'a présenté une  $CI_{50}$  supérieure au seuil de résistance fixée à 150 nM (Figure 23).

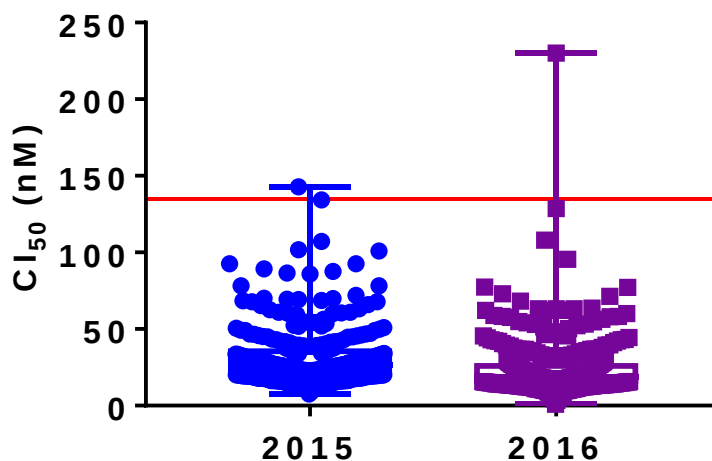


**Figure 23** Evolution des chimiosensibilités à la luméfantrine en 2015 et 2016  
2015 n : 325 ; 2016 n : 356.

La ligne rouge représente le seuil de résistance à 150 nM (Pradines et al., 1999).

### a. Pipéraquine

Trois cent cinquante et un isolats ont été analysés. Les  $CI_{50}$  ont été comprises entre 0.94 nM et 230 nM. Un isolat a montré une  $CI_{50} > 135$  nM provenant de Centrafrique (Figure 24) contre 2 isolats en 2015.

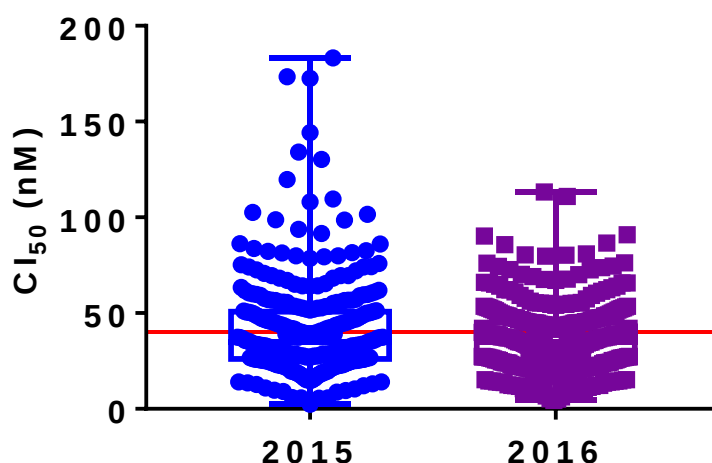


**Figure 24** Evolution des chimiosensibilités à la pipéraquine en 2015 et 2016  
2015 n : 314 ; 2016 n : 351.

La ligne rouge représente le seuil de résistance à 135 nM (Pascual et al, 2015).

### b. Méfloquine

Trois cent soixante et un échantillons ont été analysés. Cent quarante et un échantillons ont montré une  $CI_{50} > 40$  nM (39.1%, données similaires à celles de 2015 (40.2%) contre 12.6% en 2013) (Figure 25). Ces isolats présentant des diminutions de sensibilité à la méfloquine provenaient principalement de Côte d'Ivoire (10.3%).

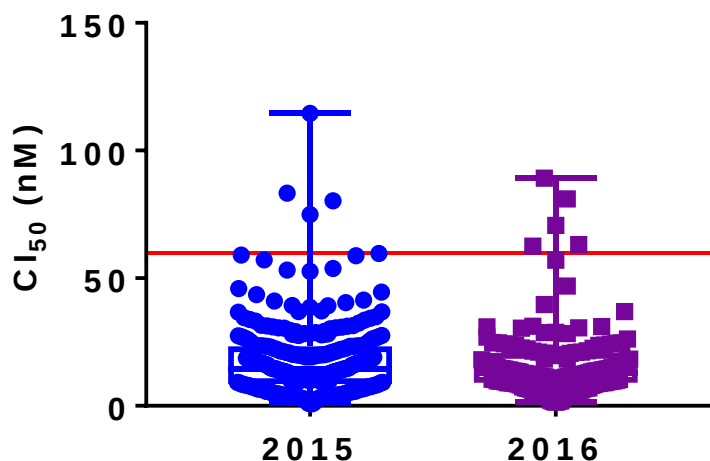


**Figure 25** Evolution des chimiosensibilités à la méfloquine en 2015 et 2016  
2015 n : 323 ; 2016 n : 361.

La ligne rouge représente le seuil de résistance à 40 nM (Brasseur et al., 1990).

## b. Pyronaridine

Cent cinquante-quatre échantillons ont pu être analysés et ont montré des  $CI_{50}$  comprises entre 1.43 nM à 89.2 nM (Figure 26). Cinq isolats ont montré une  $CI_{50} > 60$  nM dont deux en provenance du Cameroun.



**Figure 26** Evolution des chimiosensibilités à la pyronaridine en 2015 et 2016  
2015 n : 294 ; 2016 n : 154.

La ligne rouge représente le seuil de résistance à 60 nM (Pascual et al, 2015).

### 3.3.1.1.1 Analyse des tendances

Au cours de ces dernières années, on note une régression de la résistance des isolats à la chloroquine, certainement en relation avec la diminution de la pression médicamenteuse à cet antipaludique en Afrique, en raison du déploiement des ACT.

Il n'est pas retrouvé de diminution de la sensibilité des isolats aux molécules partenaires des ACT disponibles sur le territoire national, luméfántrine et pipéraqúine, ce qui autorise leur choix en première intention. La sensibilité à la méfloquine ou à l'amodiaquine (par l'étude de la sensibilité à la mono-déséthyl-amodiaquine, son métabolite) est diminuée pour respectivement 39% et 7,5% des isolats testés. Si l'efficacité de ces molécules en thérapeutique ne peut être évaluée en France, la surveillance de la sensibilité des isolats à ces molécules doit être poursuivie, des résistances croisées pouvant être observées.

Les  $CI_{50}$  à la dihydro-artémisinine ne sont pas des marqueurs de la diminution de clairance observée en Asie du Sud Est, cependant, leur évolution doit inciter à surveiller l'efficacité de ces traitements.

Les sensibilités mesurées à la méfloquine et à la doxycycline ne justifient pas la remise en cause des recommandations prophylactiques, n'étant pas associées à ce jour, à des échecs prophylactiques confirmés.

### 3.3.1.2 Génotype des isolats

En 2016, 1606 isolats de *P. falciparum* prélevés à J0 ont été évalués pour au moins un marqueur moléculaire de résistance.

#### 3.3.1.2.1 La mutation 76 du gène *pfcr*t : résistance à la chloroquine

En 2016, parmi les 569 isolats génotypés pour *pfcr*t, la proportion d'isolats sauvages *pfcr*t76 est de 66.3% (64.7% en 2015, 59.9% en 2014, 54,8% en 2013, 52,5% en 2012, 44,4% en 2011, 50,5% en 2010, 43,1% en 2009, 43,2% en 2008). Ces résultats montrent en 2016 une poursuite de la tendance observée les années précédentes.

La proportion d'isolats sauvages et mutés pour chaque pays est présentée dans le Tableau 29. Le Bénin (69.2%), le Congo (63.5%), le Congo RDC (47.0%) et le Gabon (50%) présentent de fortes proportions d'isolats mutés.

**Tableau 29** : Proportion d'isolats mutés *pfprt* K76T par pays et par année

| Pays             | 2013 |         | 2014 |         | 2015 |         | 2016      |             |
|------------------|------|---------|------|---------|------|---------|-----------|-------------|
|                  | Nb   | % mutés | Nb   | % mutés | Nb   | % mutés | Nb        | % mutés     |
| <b>Afrique</b>   |      |         |      |         |      |         |           |             |
| Angola           | 9    | 44.5    | 9    | 44.5    | 10   | 50      | 6         | 50          |
| Bénin            | 20   | 75      | 19   | 52.6    | 38   | 61      | <b>13</b> | <b>69.2</b> |
| Burkina Faso     | 48   | 12.5    | 48   | 12.5    | 59   | 3       | 14        | 14.3        |
| Burundi          | 1    | 100     |      |         |      |         |           |             |
| Cameroun         | 185  | 53      | 217  | 46.1    | 299  | 35      | 132       | 26.5        |
| Cap Vert         |      |         |      |         |      |         | 1         | 0           |
| RCA              | 37   | 2.7     | 54   | 11.1    | 61   | 7       | 33        | 9.1         |
| Comores          |      |         |      |         |      |         | 6         | 33.3        |
| Congo            | 44   | 75      | 44   | 75      | 65   | 68      | <b>63</b> | <b>63.5</b> |
| Congo RDC        | 20   | 70      | 20   | 75      | 16   | 56      | <b>10</b> | <b>70</b>   |
| Côte d'Ivoire    | 297  | 29.3    | 297  | 29.3    | 388  | 23      | 120       | 18.3        |
| Djibouti         | 1    | 100     |      |         |      |         |           |             |
| Egypte           | 1    | 0       |      |         |      |         |           |             |
| Erythrée         |      |         | 1    | 100     |      |         |           |             |
| Ethiopie         |      |         | 3    | 100     |      |         |           |             |
| Gabon            | 40   | 72.5    | 40   | 62.5    | 30   | 77      | <b>28</b> | <b>50</b>   |
| Gambie           | 4    | 100     |      |         |      |         | 1         | 0           |
| Ghana            | 5    | 0       | 9    | 22.2    | 14   | 17      | 2         | 50          |
| Guinée           | 82   | 64.6    | 51   | 62.7    | 46   | 65      | <b>26</b> | <b>69.2</b> |
| Guinée Equat     | 7    | 42.9    | 3    | 33.4    | 9    | 13      | <b>1</b>  | <b>100</b>  |
| Guinée Bissau    | 3    | 66.6    | 1    | 0       |      |         |           |             |
| Kenya            |      |         |      |         | 2    | 0       | 1         | 0           |
| Liberia          |      |         | 2    | 100     | 1    | 100     |           |             |
| Madagascar       | 13   | 0       | 3    | 0       | 13   | 10      | <b>3</b>  | <b>66</b>   |
| Malawi           |      |         |      |         | 1    | 0       |           |             |
| Maroc            | 1    | 100     |      |         |      |         |           |             |
| Mali             | 141  | 49.6    | 130  | 50      | 179  | 54      | 19        | 33          |
| Mauritanie       | 2    | 100     |      |         | 1    | 100     |           |             |
| Mozambique       |      |         |      |         | 2    | 0       | 1         | 0           |
| Niger            | 6    | 33.3    | 4    | 50.0    | 6    | 66      | 4         | 0           |
| Nigeria          | 10   | 90      | 16   | 75      | 16   | 66      | 14        | 21.4        |
| Ouganda          | 3    | 75      |      |         | 2    | 100     | <b>2</b>  | <b>50</b>   |
| Rwanda           |      |         |      |         | 4    | 25      | <b>1</b>  | <b>100</b>  |
| Sénégal          | 69   | 53.6    | 38   | 47.4    | 90   | 38      | 8         | 37.5        |
| Sierra Leone     | 5    | 100     | 4    | 50      | 3    | 100     |           |             |
| Soudan           | 2    | 50      | 2    | 0       | 4    | 100     |           |             |
| Syrie            |      |         | 1    | 0       |      |         |           |             |
| Tanzanie         |      |         |      |         | 2    | 0       |           |             |
| Tchad            | 28   | 53.6    | 20   | 30      | 34   | 24      | <b>1</b>  | <b>100</b>  |
| Togo             | 26   | 34.6    | 45   | 37.8    | 16   | 10      | 20        | 25          |
| <b>Amériques</b> |      |         |      |         |      |         |           |             |
| Costa Rica       | 1    | 0       |      |         |      |         |           |             |
| Haiti            |      |         | 1    | 0       | 1    | 0       |           |             |
| Guyana           | 3    | 100     |      |         |      |         |           |             |
| Perou            | 1    | 100     |      |         |      |         |           |             |
| <b>Autre</b>     |      |         |      |         |      |         |           |             |
| Chine            | 1    | 0       |      |         |      |         |           |             |
| Cambodge         |      |         | 1    | 100     |      |         | <b>1</b>  | <b>100</b>  |

|                 |   |     |   |     |   |   |   |
|-----------------|---|-----|---|-----|---|---|---|
| Thaïlande       | 1 | 0   |   |     |   |   |   |
| Vietnam         | 2 | 100 |   |     |   |   |   |
| Inde            |   |     | 1 | 100 |   |   |   |
| Philippines     |   |     | 1 | 100 |   |   |   |
| Bangladesh      |   |     |   |     |   | 1 | 0 |
| Arabie Saoudite |   |     | 1 | 0   | 1 | 0 |   |
| Maurice         |   |     | 1 | 100 |   |   |   |
| Papouasie       | 1 | 100 |   |     |   |   |   |

### 3.3.1.2.2 La mutation du gène *pfcytb* : résistance à l'atovaquone

Tous les isolats (1353) J0 génotypés en 2016 sont sauvages.

### 3.3.1.2.3 La mutation du gène *pfmdr1* : résistance à la méfloquine et à la luméfantine

En 2016, parmi les 838 isolats génotypés pour *pfmdr1*, la proportion d'isolats sauvages *pfmdr1* 86 est de 90.6%

La proportion d'isolats mutés *pfmdr1* N86Y pour chaque pays et par année depuis 2014 est présentée dans le **Tableau 30**. Deux pays voient leur proportion d'isolats mutés *pfmdr1* N86Y supérieurs à 50% : les Comores (57.1%) et le Burkina Faso (66.7%).

**Tableau 30** : Proportion d'isolats mutés *pfmdr1* N86Y par pays et par année

| Pays           | 2014      |              | 2015      |              | 2016 |              |
|----------------|-----------|--------------|-----------|--------------|------|--------------|
|                | Nb        | % mutés N86Y | Nb        | % mutés N86Y | Nb   | % mutés N86Y |
| <b>Afrique</b> |           |              |           |              |      |              |
| Angola         | 12        | 0            | 10        | 0            | 10   | 0            |
| Bénin          | 17        | 17.6         | 38        | 17           | 16   | 12.5         |
| Burkina Faso   | <b>41</b> | <b>12.2</b>  | <b>59</b> | <b>3</b>     | 30   | 66.7         |
| Cameroun       | 126       | 23           | 299       | 29           | 173  | 13.9         |
| Cap Vert       |           |              |           |              | 1    | 0            |
| RCA            | 42        | 2.4          | 61        | 6            | 40   | 0            |
| Comores        |           |              |           |              | 7    | 57.1         |
| Congo          | 16        | 37.5         | 65        | 27           | 71   | 15.5         |
| Congo RDC      | <b>6</b>  | <b>0</b>     | <b>16</b> | <b>33</b>    | 17   | 11.8         |
| Côte d'Ivoire  | 282       | 8.2          | 388       | 6            | 178  | 9.6          |
| Gabon          | 24        | 16.7         | 30        | 25           | 30   | 30           |
| Gambie         |           |              |           |              | 1    | 0            |
| Ghana          | 7         | 0            | 14        | 0            | 6    | 0            |
| Guinée         | 37        | 8.1          | 46        | 8            | 42   | 11.9         |
| Guinée Equat   | <b>3</b>  | <b>0</b>     | <b>9</b>  | <b>17</b>    | 2    | 50           |
| Kenya          |           |              | 2         | 0            | 1    | 0            |
| Madagascar     | <b>1</b>  | <b>0</b>     | <b>13</b> | <b>33</b>    | 4    | 25           |
| Mali           | 119       | 13.4         | 179       | 10           | 49   | 14.3         |
| Mozambique     |           |              | 0         | 0            | 1    | 0            |
| Niger          | <b>3</b>  | <b>0</b>     | <b>6</b>  | <b>33</b>    | 9    | 22.2         |
| Nigeria        | <b>16</b> | <b>18.8</b>  | <b>16</b> | <b>0</b>     | 16   | 18.9         |
| Ouganda        |           |              | 2         | 0            | 2    | 0            |
| Rwanda         |           |              | 4         | 0            | 1    | 0            |
| Sénégal        | 36        | 5.6          | 90        | 8            | 27   | 7.4          |
| Sierra Leone   | 2         | 0            | 3         | 0            | 1    | 0            |
| Tanzanie       |           |              | 2         | 0            | 1    | 0            |
| Tchad          | 18        | 11.1         | 34        | 7            | 9    | 22.2         |
| Togo           | 39        | 8            | 16        | 11           | 30   | 13.3         |
| <b>Autre</b>   |           |              |           |              |      |              |

|                                 |  |  |  |   |     |
|---------------------------------|--|--|--|---|-----|
| Indonésie                       |  |  |  | 1 | 0   |
| Papouasie<br>Nouvelle<br>Guinée |  |  |  | 1 | 100 |
| Bangladesh                      |  |  |  | 1 | 0   |
| Thaïlande                       |  |  |  | 1 | 0   |

### 3.3.1.2.4 Les mutations du gène *pfdhfr* : résistance aux antifoliques

En 2016, la proportion d'isolats mutés *pfdhfr* S108N est de 92,8% (90,1 en 2015, 80,1% en 2013, 81,1% en 2012, 86,6% en 2011, 81% en 2010, 80% en 2009, 81% en 2008). Les proportions d'isolats sont relativement stables et élevés depuis 2008 (> 80%) et 87,0% de triple mutations (S108N, N51L et C59R).

La proportion d'isolats triple mutés *pfdhfr* S108N, N51L, C59R pour chaque pays et par année depuis 2013 est présentée dans le **Tableau 31**. Cette proportion reste très élevée.

**Tableau 31** : Proportion d'isolats triple mutés *pfdhfr* S108N, N51L, C59R par pays et par année

| Pays           | 2013      |                                               | 2015      |                                               | 2016     |                                            |
|----------------|-----------|-----------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------|----------|--------------------------------------------|
|                | Nb        | % mutés <i>pfdhfr</i><br>S108N, N51L,<br>C59R | Nb        | % mutés <i>pfdhfr</i><br>S108N, N51L,<br>C59R | Nb       | % mutés <i>pfdhfr</i><br>S108N, N51L, C59R |
| <b>Afrique</b> |           |                                               |           |                                               |          |                                            |
| Angola         |           |                                               | 10        | 100                                           | 5        | 100                                        |
| Bénin          | 2         | 100                                           | 38        | 93                                            | 6        | 83.3                                       |
| Burkina Faso   | 9         | 56.6                                          | 59        | 57                                            | 18       | 77.8                                       |
| Cameroun       | 39        | 97.4                                          | 299       | 96                                            | 12       | 66.7                                       |
| RCA            | 4         | 100                                           | 61        | 91                                            | 37       | 89.2                                       |
| Comores        |           |                                               |           |                                               | 2        | 50                                         |
| Congo          | 11        | 72.7                                          | 65        | 94                                            | 42       | 95.2                                       |
| Congo RDC      | 3         | 100                                           | 16        | 100                                           | 8        | 100                                        |
| Côte d'Ivoire  | 62        | 71                                            | 388       | 70                                            | 109      | 73.3                                       |
| Gabon          | 3         | 100                                           | 30        | 100                                           | 29       | 82.8                                       |
| Ghana          |           |                                               | 14        | 71                                            | 6        | 83.3                                       |
| Guinée         | 16        | 87.5                                          | 46        | 91                                            | 38       | 84.2                                       |
| Kenya          | 1         | 100                                           |           |                                               | 2        | 100                                        |
| Madagascar     | <b>12</b> | <b>33.3</b>                                   | <b>13</b> | <b>66</b>                                     | <b>2</b> | <b>50</b>                                  |
| Mali           | 22        | 63.6                                          | 179       | 77                                            | 17       | 81.0                                       |
| Mozambique     |           |                                               | 2         | 100                                           | 1        | 100                                        |
| Niger          |           |                                               | 6         | 100                                           | 6        | 83.3                                       |
| Nigeria        | 1         | 100                                           | 16        | 83                                            | 11       | 100                                        |
| Sénégal        | 13        | 76.9                                          | 90        | 82                                            | 18       | 77.8                                       |
| Sierra Leone   |           |                                               | 3         | 100                                           | 1        | 100                                        |
| Soudan         |           |                                               | 4         | 0                                             | 1        | 100                                        |
| Tchad          | 2         | 100                                           | 34        | 93                                            | 3        | 66.7                                       |
| Togo           | 3         | 100                                           | 16        | 70                                            | 17       | 88.2                                       |
| <b>Autre</b>   |           |                                               |           |                                               |          |                                            |
| Haiti          |           |                                               | 1         | 100                                           | 1        | 0                                          |
| Guyane         |           |                                               |           |                                               | 0        | 1                                          |

### **3.3.1.2.5 Polymorphisme du gène K13-propeller**

En 2016, le gène K13 a été séquencé chez 1250 isolats. Aucune mutation n'a été identifiée sur le codon 580. Un échantillon arbore une double population sur le codon 476 (Met/Leu) et 539 (Arg/Tyr) et un autre sur le codon 476 (Met/Leu).

### **3.3.1.2.6 Evolution des génotypes**

Au cours de ces dernières années, la proportion d'isolats sauvages pour la mutation *pfcr76* a progressé passant de 35,4% en 2006 à 66,3% en 2016. La diminution de la pression médicamenteuse dans les pays d'endémie africains avec l'utilisation des combinaisons thérapeutiques de dérivés d'artémisinine en première ligne de traitement en est l'explication la plus probable.

Le type sauvage *pfmdr1* 86 est associé avec une diminution de sensibilité à la luméfántrine.

87% des isolats sont mutés sur *pfdhfr* (S108N, N51I, C59R) impliquant une résistance élevée à la pyriméthamine.

Les mutations du gène K13 impliqués dans la résistance aux dérivés de l'artémisinine en Asie du Sud-est ne sont pas détectées sur les souches africaines.

## **3.3.2 Surveillances de la sensibilité des isolats importés de *P. falciparum* sur l'île de la Réunion – Pôle métropole**

En 2016, les isolats de quatre cas de paludisme à *P. falciparum* ont été transmis au CNR, dont un cas d'échec thérapeutique au Riamet®.

Le génotypage K13 de ces isolats ne présente pas de mutation associée à la diminution de sensibilité aux dérivés de l'artémisinine.

Un isolat (échec thérapeutique au Riamet®) a été phénotypé : les  $CI_{50}$  obtenues à la chloroquine, la pipéraquline, la quinine, la luméfántrine et la dihydro-artémisinine ne présentaient pas de diminution de sensibilité.

La transmission des isolats en provenance de la Réunion n'est pas systématique : les résultats de phénotype obtenus sur un cas montre que malgré la distance, si l'organisation du transport des échantillons est satisfaisante, des résultats peuvent être obtenus.

## **3.3.3 Surveillances de la sensibilité des isolats de Mayotte– Pôle métropole**

En 2016, 22 isolats collectés à Mayotte ont été transmis au CNR. En raison de l'éloignement géographique et des contraintes de transport et d'acheminement, seuls les génotypages ont été réalisés.

Sur les 28 cas de paludisme déclarés à Mayotte en 2016 à l'ARS, 22 isolats ont été transmis (19 *P. falciparum* et 3 *P. malariae*). 14 cas (64%) sont des paludismes autochtones (11 confirmés) contre 1 en 2015 (1/12 ; 0,08%). Pour les paludismes d'importation, 4 cas proviennent de Grande Comore, un d'Anjouan, un du Cameroun, un du Congo et une de Côte d'Ivoire.

En 2016, 33% des isolats sont mutés sur *pfcr76* (CVIET ou CVMNT) entraînant une résistance à la chloroquine. Quatre de ces isolats sont d'origine autochtone et 2 de Grande Comore. 73,7% des isolats sont mutés sur *pfmdr1* 86 (YYSND ou FYSND) entraînant une résistance à la luméfántrine de 26,3% (souches non mutées). Quatre de ces isolats résistants sont d'origine autochtone et 1 du Cameroun. Une nouvelle mutation en position 86 a été identifiée (N86F à la place de N86Y) (21,1%). Trois de ces isolats sont d'origine autochtone et 1 de Grande Comore.

Aucun des isolats collectés en 2016 ne présente de mutation sur le gène K13.

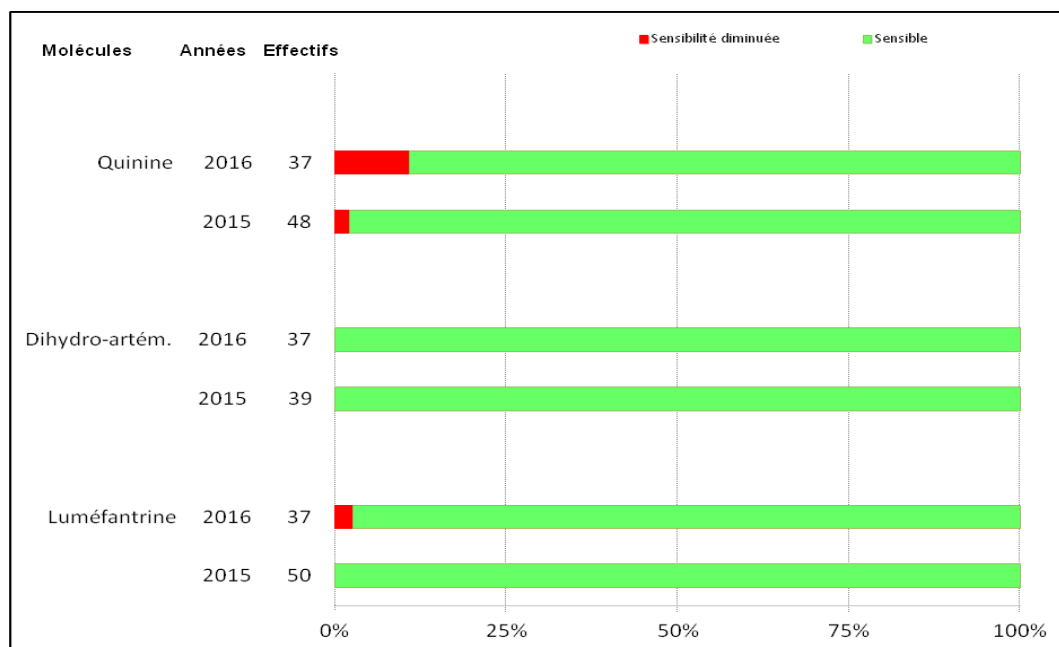
## **3.3.4 Surveillance de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques en Guyane**

### **3.3.4.1 Chimiosensibilité de *P. falciparum* aux antipaludiques**

En 2016, seul le profil de résistance à six molécules de *P. falciparum* a été déterminé selon la technique du semi-microtest isotopique. Ce choix a été effectué en fonction de la charge de travail

que cela implique au regard des moyens disponibles et aussi de l'intérêt au pas d'effectuer le suivant tous les ans pour les 11 molécules. Parmi les 45 prélèvements de *P. falciparum* reçu en 2016 (incluant les deux isolats présentant une infection mixte *falcilvivax*), le LA-ZE a pu évaluer la chimiosensibilité de 37 isolats à la réception ou après une mise en culture. Ce nombre d'isolats caractérisés est variable en fonction des molécules et de la proportion de tests interprétables.

La figure ci-dessous présente uniquement les molécules utilisées en thérapeutique ou prophylaxie de première ligne.



**Figure 27.** Niveau de sensibilité *in vitro* de *P. falciparum* envers trois molécules utilisées en prophylaxie ou en thérapeutique.

Interprétation des tests *in vitro* : Nous tenons à rappeler que pour la majorité des molécules testées, il s'agit d'être très prudent dans l'interprétation des tests puisque, excepté pour l'atovaquone et la chloroquine, les seuils *in vitro* utilisés pour catégoriser les sensibilités des isolats n'ont pas été corrélés avec : i) des données d'efficacité thérapeutique *in vivo* (absence d'échec thérapeutique ou absence d'étude de suivi clinique) ou, ii) avec un marqueur moléculaire de résistance validé. L'absence de ce type de données impose une détermination des seuils selon des méthodes statistiques. De ce fait, nous avons choisi de ne pas utiliser le mot résistance mais plutôt "de sensibilité diminuée", pour les isolats présentant une sensibilité au-dessus du seuil pour les molécules en question. Nous n'utiliserons le terme résistant que pour la chloroquine et l'atovaquone qui sont les deux seules molécules pour lesquelles une corrélation a pu être démontrée.

Les **seuils de diminution de sensibilité** consensus et propres à chacune des molécules sont:

- 800nM pour la quinine (Basco & Le Bras, 1994),
- 150nM pour la luméfantrine (Pradines *et al.*, 1999),
- 6nM pour la dihydro-artémisinine (Basco & Le Bras, 1993),

### 3.3.4.2 Génotypes des isolats

En 2016, le LA-ZE a analysé les marqueurs de résistance associés à la résistance à l'atovaquone et aux dérivés de l'artémisinine, à savoir le codon 268 du gène *pfcytb* et la région propeller' du gène *pfK13*.

#### 3.3.4.2.1 La mutation 268 du gène *pfcytb* : résistance à l'atovaquone/proguanil

Le suivi de la résistance à l'atovaquone proguanil en 2016 repose uniquement sur l'analyse de ce marqueur, le test *in vitro* n'ayant pas été réalisé. La mutation sur le codon 268 du gène *pfcytb* (Y268S ou Y268C) confère la résistance à l'atovaquone/proguanil (Malarone®) puisqu'elle est

systématiquement retrouvée chez les patients en échec thérapeutique (Musset *et al.*, 2006a). Pour 2016, deux des 47 isolats analysés présentaient des mutations sur le codon 268 :

- Mutation Y268C : patient de 53 ans travaillant et contaminé sur un site d'orpaillage. Traité le 20 janvier 2016 par la Malarone® et revenu avec un nouvel accès le 22 février 2016 soit à J33 avec une parasitémie de 0,01%. Traité par artéméther-luméfantrine sans soucis jusqu'à J7 où il a été perdu de vue.
- Mutation Y268N : patient de 4 ans résidant à Trois Sauts traité par Malarone® le 20 février avec oubli d'une prise. Nouvel accès le 16 mai soit à J86 et traité avec succès par artéméther-luméfantrine.

Ces deux cas montrent bien le profil typique des parasites résistants à l'atovaquone-proguanil en France en général à savoir pas de résistance circulante mais une sélection de parasites résistants suite à un premier traitement par Malarone®.

### 3.3.4.2.2 Génomotypage de la partie 3' du gène pfK13

Cette partie du gène contient les mutations associées (pour cinq d'entre elles) au retard de clairance parasitaire de *P. falciparum* après traitement par dérivés de l'artémisinine. Pour 2016, 45 isolats ont été analysés, aucun ne présentait de mutations dans cette partie du gène.

## 3.4 Paludisme grave en 2016

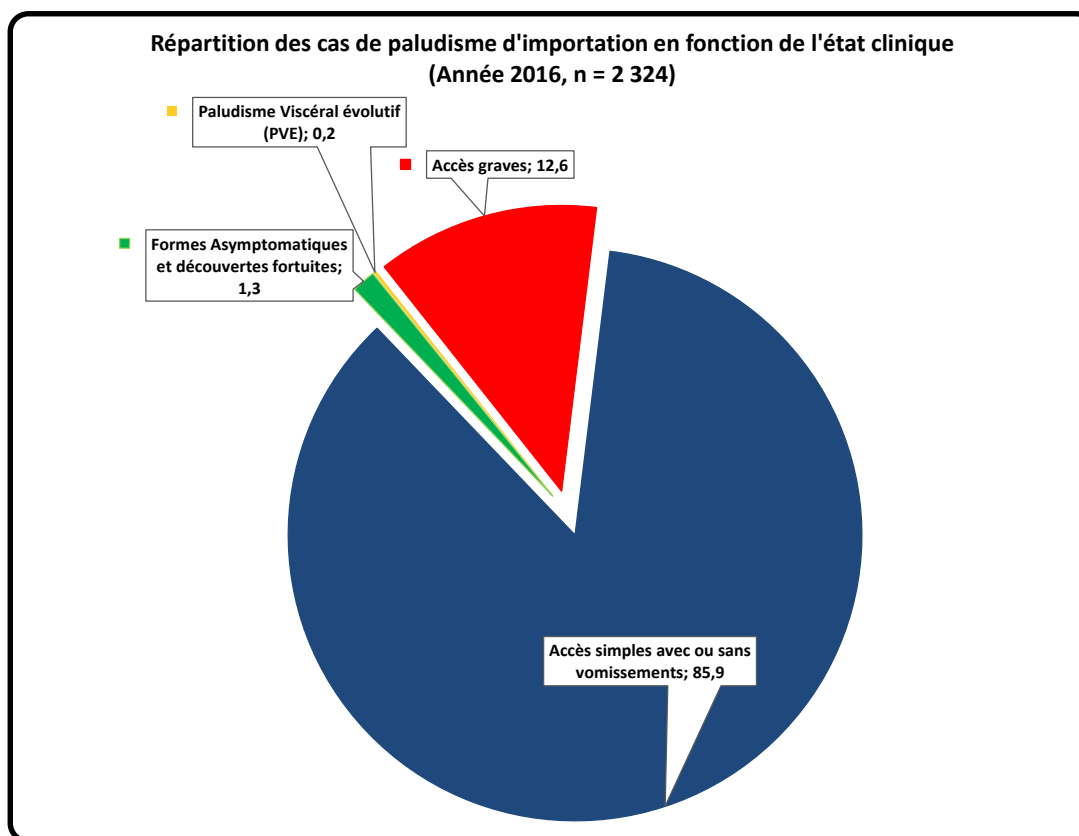


Figure 28 : Répartition des cas en fonction de l'état clinique, CNR du Paludisme, année 2016, n = 2 324

Pour l'année 2016, 2 327 cas sont renseignés pour la variable « état Clinique » (98,8 %) et 292 sont classés grave au moment de la déclaration du cas (12,5 %) auxquels il faut ajouter les 10 accès simples qui ont eu une dégradation de leur état clinique dans les premiers jours d'évolution et qui ont été classés graves secondairement, soit un total de 302 cas graves (13,1 %) contre 315 (13,9 %) en 2015. Parmi ces cas, 5 sont décédés, la létalité mesurée pour l'ensemble des cas est ainsi de 0,21 % contre 0,48 % en 2015 de même que celle mesurée pour les cas graves 1,6 %, en diminution de moitié par rapport aux années antérieures. Pour mémoire, dans la période 2012-2015, un total de 1140 cas sont classés graves (13,1 %) dont 44 sont décédés. La létalité 2012-2015 est ainsi de 0,49 % pour l'ensemble des cas alors que celle mesurée pour les cas graves est de 3,9 %.

Parmi les 302 accès graves, le sex-ratio H/F est de 1,99 ; 267 patients (88,4 %) sont des adultes et 35 (13,0 %) des enfants < 15 ans. L'espèce plasmodiale en cause est identifiée pour tous les cas, il s'agit de *P. falciparum* seul dans 297 cas (96,8 %) ou en association avec une autre espèce dans 2 cas (11,6 %) (1 association avec *P. ovale* et une avec *P. malariae*). En l'absence de *P. falciparum*, on recense 3 accès graves, 2 avec *P. ovale* (1,0 %) et 1 avec *P. vivax* (0,3 %). Le patient de retour d'Inde avec une infection prouvée à *P. vivax* (MO, TDR et PCR positifs pour cette espèce) avait comme critère de gravité des troubles de la conscience. Les cas à *P. ovale* avaient pour l'un un ictère clinique et une bilirubine totale >50 et pour l'autre un syndrome hémorragique secondaire à une rupture splénique. Le traitement initial de l'accès en première intention a été un traitement per os dans 1 seul cas par la chloroquine et par l'artésunate intraveineuse dans 2 cas. L'évolution a été favorable à chaque fois. La primaquine a été administrée dans un seul de ces 3 cas (patient militaire). Parmi les 268 cas (88,7 %) avec l'origine géographique mentionnée, 188 (70,1 %) étaient originaires d'Afrique, 77 (28,8 %) étaient Caucasiens, et 3 (1,1 %) étaient d'une autre origine.

Le lieu de prise en charge thérapeutique était renseigné pour 281 patients (93,0 %) et 278 ont été immédiatement hospitalisés (98,9 %). Cependant 3 ont bénéficié d'un traitement ambulatoire. Ces patients avaient de 1 à 3 critères de gravité (parasitémie >4% dans 2 cas).

Le traitement est connu pour 280 patients (92,7 %). Le traitement de première intention est un médicament administré par voie parentérale dans 215 cas (76,8 %). Le médicament administré par voie parentérale était l'artésunate IV dans 198 cas (70,7 %). Il s'agissait de 179 adultes et 19 enfants. Le médicament de première intention est administré par voie orale dans 65 cas (23,2 %). Il s'agit de l'atovaquone-proguanil dans 25 cas, de la DHA-piperaquine dans 19 cas, de l'artéméter-luméfantrine dans 15 cas, de la méfloquine dans 3 cas. La chloroquine a été administrée pour des infections avec une espèce autre que *P. falciparum* dans 1 cas.

Globalement, lorsque l'on combine les médicaments de première et de deuxième ligne, l'artésunate a été administré à 223 patients soit 79,6 % du total des cas graves avec le traitement renseigné (n = 280).

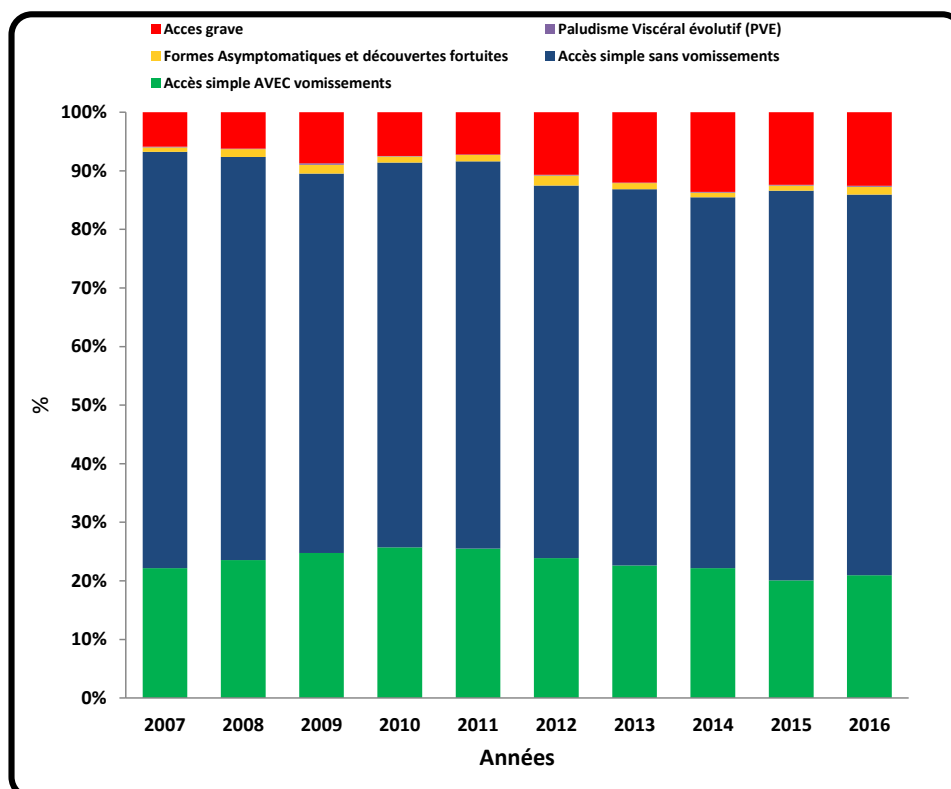


Figure 29 : Évolution de la répartition de l'état clinique selon les années de 2007 à 2016

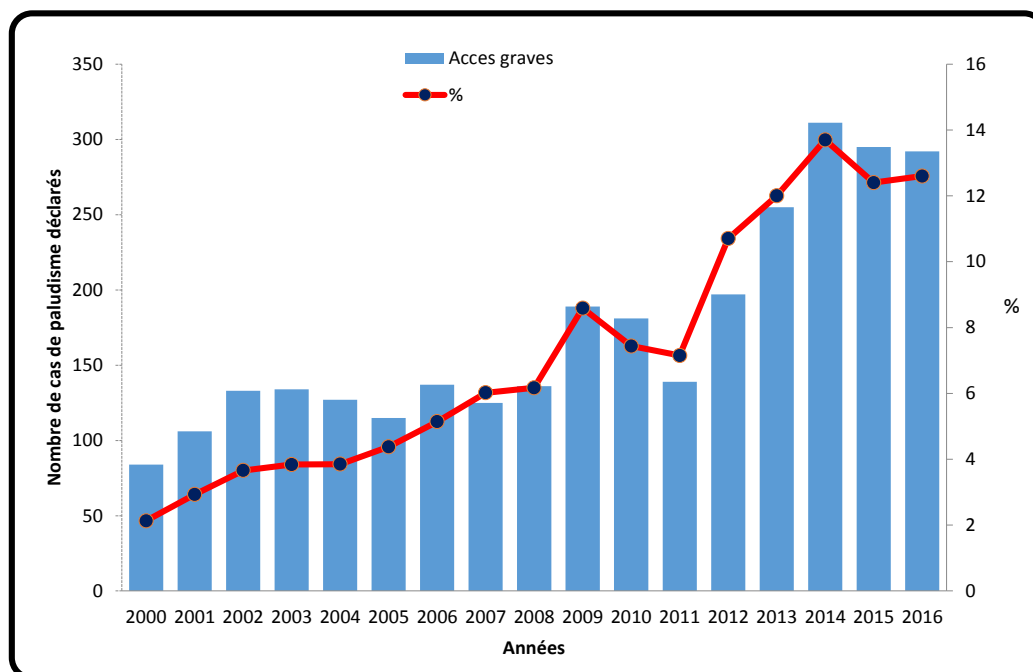


Figure 30 : Évolution des cas graves de paludisme d'importation en France de 2000 à 2016

Le nombre en valeur absolue et la proportion de cas de paludisme grave en France métropolitaine sont passés respectivement de 84 (2,13 %) en 2000 à 292 (12,6%) en 2016. La diminution du nombre et de la proportion des accès graves constatée en 2010 et 2011 semble donc faire partie des fluctuations annuelles habituelles. La tendance est ainsi à l'augmentation des cas graves entre 2000 et 2016 avec un plateau entre 12 et 14% ces 3 dernières années (Figure 30).

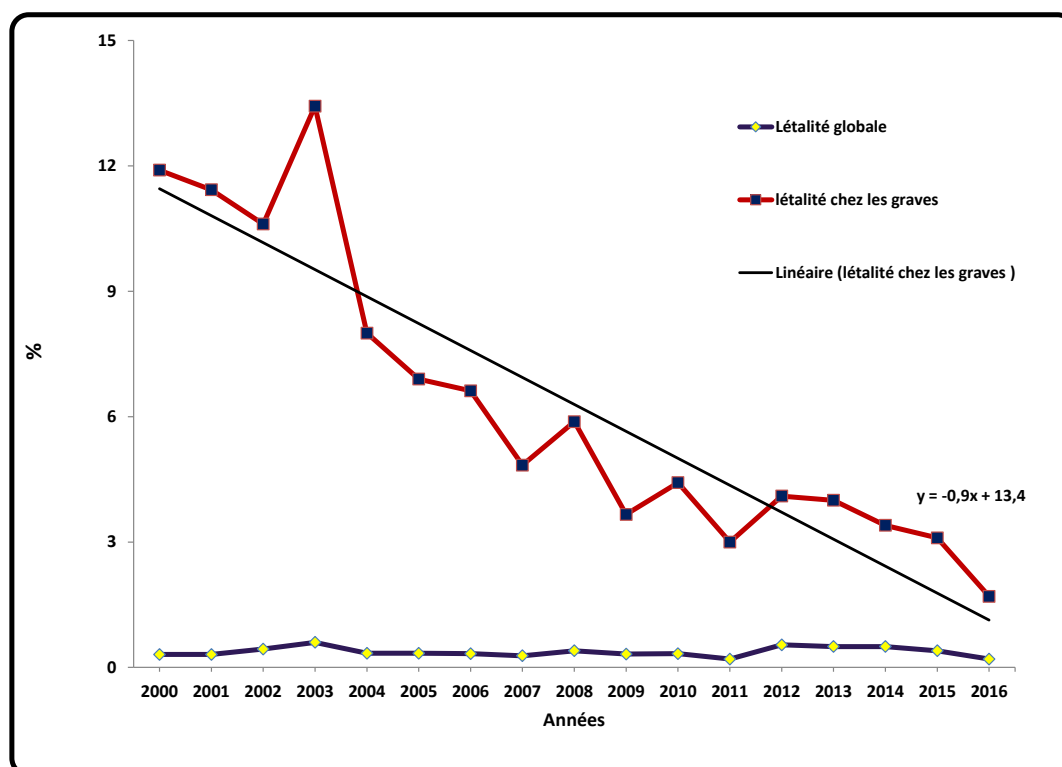
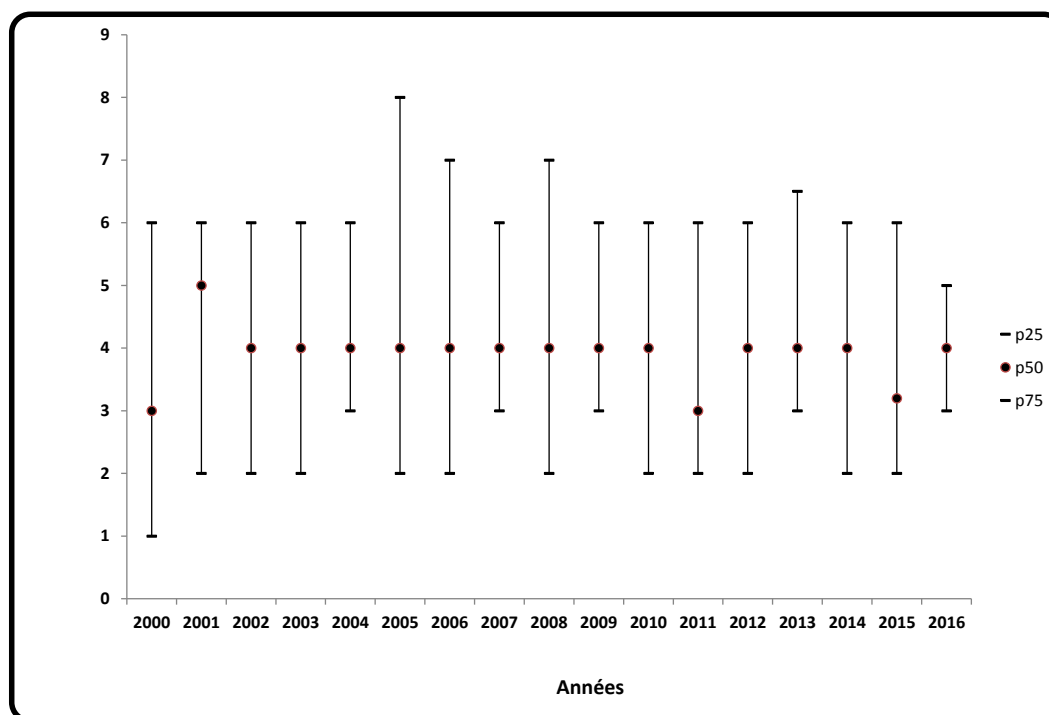


Figure 31 : Évolution globale et spécifique de la létalité de 2000 à 2016.

L'augmentation constatée en proportion des accès graves est accompagnée de manière surprenante d'une diminution significative de la létalité dans la population des accès graves alors qu'elle reste stable dans la population totale (Figure 31).

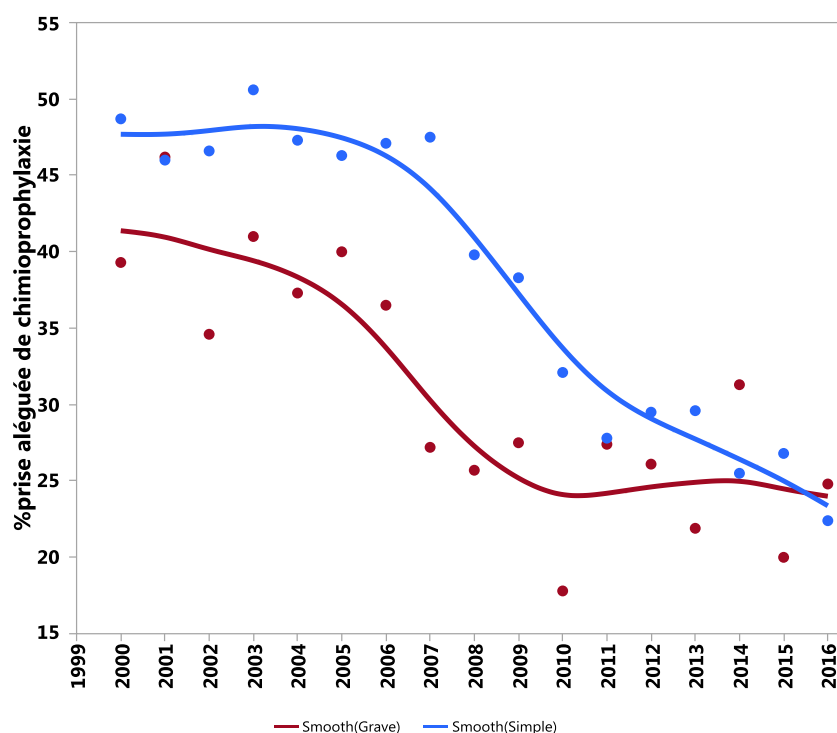
Les méthodes d'analyse, en particulier les critères de définition de l'accès grave, n'ont pas varié. Parmi les principaux facteurs de risque de gravité, le délai diagnostique déclaré est stable depuis 2000

(médiane de 3.5 jours, IC 95% entre 2 et 6 jours (Figure 32). L'âge des patients n'a pas varié non plus de manière statistiquement significative sur l'ensemble de la période.



**Figure 32 :** Evolution du délai diagnostic pour paludisme grave de 2000 à 2016

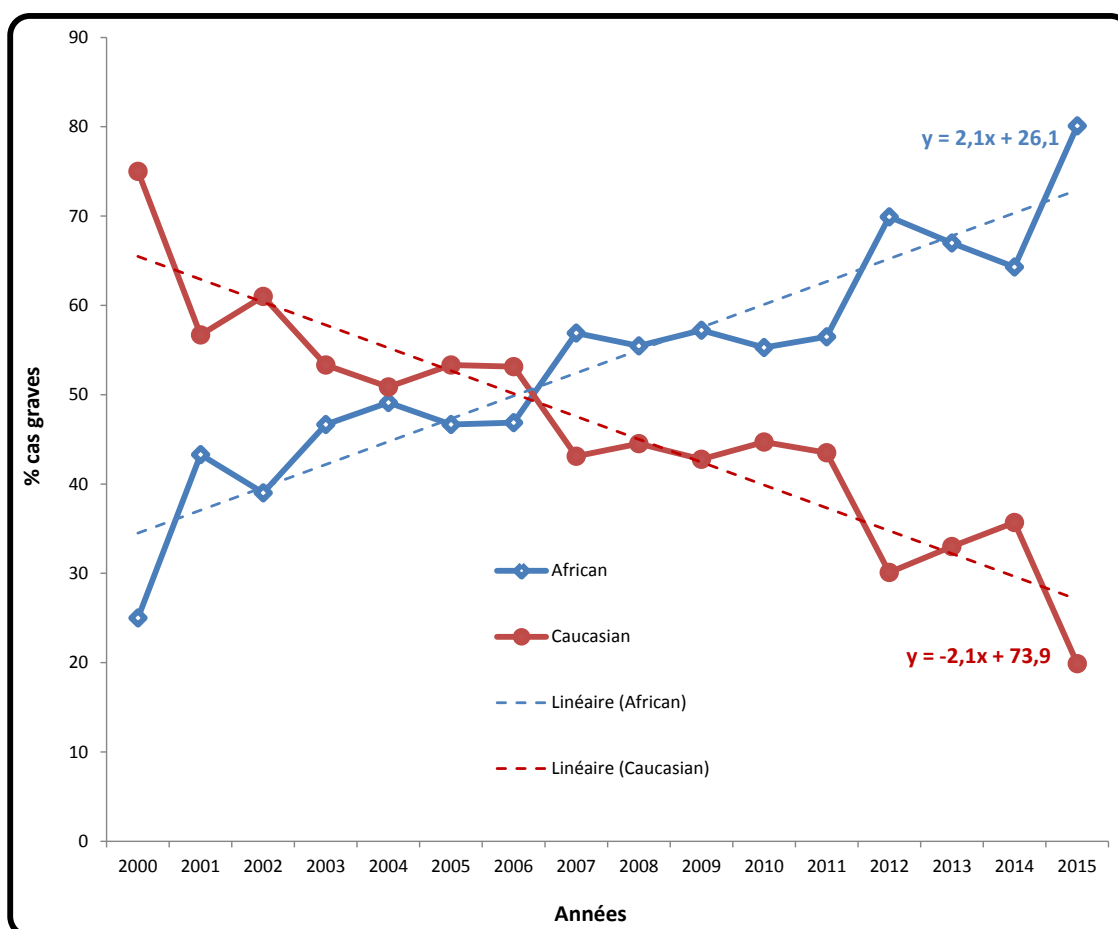
Un certain nombre de phénomènes sont susceptibles de rendre compte de cette évolution des cas graves, en particulier: i/ une baisse significative et régulière, passant de 39,3% en 2000 à 31,3% en 2014 (**Figure 33**) de la proportion de personnes alléguant une prise de chimioprophylaxie au cours du voyage en zone d'endémie palustre (**Tableau 32**) et ii/ une augmentation significative de la proportion des accès graves dans la population des sujets d'origine africaine qui passe de 25,0% à 62,5% avec une diminution en miroir du nombre de ces accès chez les Caucasiens (**Figure 34**).



**Figure 33** : Evolution de la prise de chimioprophylaxie déclarée des cas de paludisme graves et simples de 2000 à 2016**Tableau 32** : Évolution de la prise de chimioprophylaxie déclarée des cas de paludisme graves et simples de 2000 à 2016

| <b>Année</b> | <b>Grave</b> | <b>Simple</b> | <b>p-value</b>   |
|--------------|--------------|---------------|------------------|
| <b>2000</b>  | 39,3         | 48,7          | 0,06             |
| <b>2001</b>  | 46,2         | 46,0          | 0,5              |
| <b>2002</b>  | 34,6         | 46,6          | <b>0,03</b>      |
| <b>2003</b>  | 41,0         | 50,6          | 0,1              |
| <b>2004</b>  | 37,3         | 47,3          | <b>0,03</b>      |
| <b>2005</b>  | 40,0         | 46,3          | 0,2              |
| <b>2006</b>  | 36,5         | 47,1          | 0,1              |
| <b>2007</b>  | 27,2         | 47,5          | <b>0,001</b>     |
| <b>2008</b>  | 25,7         | 39,8          | <b>0,003</b>     |
| <b>2009</b>  | 27,5         | 38,3          | <b>0,007</b>     |
| <b>2010</b>  | 17,8         | 32,1          | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>2011</b>  | 27,4         | 27,8          | 0,9              |
| <b>2012</b>  | 26,1         | 29,5          | 0,34             |
| <b>2013</b>  | 21,9         | 29,6          | 0,01             |
| <b>2014</b>  | 31,3         | 25,5          | 0,1              |
| <b>2015</b>  | 20,0         | 26,8          | 0,01             |
| <b>2016</b>  | 24,8         | 22,4          | 0,3              |

Concernant la prise de chimioprophylaxie alléguée, la tendance évolutive pour les accès graves est orientée de manière statistiquement significative à la baisse avec les années ( $p=0,01$ ) mais cette différence n'est pas significative pour les accès simples ( $p=0,05$  test du chi-deux de tendance). Si l'on effectue une comparaison par année (Tableau 32) une différence statistiquement significative entre accès simples et accès graves existe de façon variable suivant les années. Elle apparaît très nettement à partir de 2007, les accès graves déclarant moins de prise de chimioprophylaxie que les simples.



**Figure 34 :** Evolution en pourcentage des cas graves de paludisme d'importation en fonction de l'origine ethnique africaine ou caucasienne de 2000 à 2016.

En conclusion, l'augmentation progressive de la proportion et du nombre de patients atteints de paludisme grave observée entre 2000 et 2016 continue de s'accroître avec des fluctuations d'une année sur l'autre. **La part prépondérante des sujets d'origine africaine dans les cas de paludisme d'importation, et en parallèle la part croissante des accès graves dans cette population, sont l'un des éléments d'explication des modifications observées. Une prévention ciblée, adaptée à cette population, doit être envisagée. Des études épidémiologiques concernant la chimioprophylaxie des migrants africains sont nécessaires pour adapter les conseils de prévention et les moyens spécifiques pour cette population.**

### 3.4.1 Recueil des isolats et analyse du pitting « naturel » *in vivo*

Pour l'analyse du pitting *in vivo* après traitement, Le CNR du paludisme site Pitié-Salpêtrière a reçu en 2016, 618 échantillons de sang (-7% par rapport à 2015) de 207 patients (-44%), correspondant à 162 accès graves (-14%), dont 150 (93 %) adressés par les correspondants du réseau. Ceci correspond à 62 % de couverture des accès graves déclarés par les correspondants du réseau du CNR du paludisme.

Sont également pris en charge avec les mêmes techniques 45 accès simples avec une parasitémie < 4% (utilisés comme témoins pour des molécules autres que l'artésunate).

Concernant les 292 accès graves déclarés cette année par les correspondants du réseau, la répartition des traitements administrés est la suivante :

- Artésunate IV n= 219 patients (75%), dont 454 échantillons de 162 patients adressés au CNR site Pitié. La molécule a été administrée en première intention dans 194 cas (66%), en deuxième intention dans 23 cas (7,8%) et en troisième intention dans 2 cas (0,06%)
- Quinine IV en première intention sans artésunate en deuxième intention n=17 (6.20% patients) / 44échantillons
- Autres traitements sans artésunate en première intention n= 81 (27%)

Cette année, 48 patients (29.6%) +6% 2015ts ont bénéficié d'un suivi biologique tardif avec envoi d'un échantillon sanguin au-delà du J14 et exploitable pour l'analyse du pitting.

L'analyse du « pitting » naturel et de l'évolution des globules rouges « pittés » participe à la compréhension de mécanismes physiopathologiques singuliers, mis en évidence par le suivi (jusqu'à J28) des patients avec un accès grave traités par artésunate par voie intraveineuse. En particulier pour ce qui concerne le phénomène d'hémolyse tardive (après J10) récemment identifié chez ces patients et confirmé par le CNR du Paludisme {Zoller, 2011 #973}{Jauréguiberry, 2014 #1591}{Jauréguiberry et al. Emerging Infectious Diseases, in press). La démonstration d'un lien entre le pitting et l'hémolyse tardive a pu être grâce au réseau du Centre National de Référence du Paludisme.

### 3.4.2 Données de tolérance de l'AS en France depuis sa mise à disposition

Sur la période de mai 2011 à décembre 2015, 109 patients (dont 9 sont décédés) ont fait l'objet d'une déclaration d'effet secondaire (effet indésirable-EI) émanant soit du groupe expert en charge du suivi de la mise à disposition de l'AS en France, soit du réseau français des centres de pharmacovigilance, soit des deux. Les effets déclarés sont au nombre de 136 avec de 1 à 3 EI par patient(e). Tous ont été résolutifs ou stables dans les limites des informations recueillies. A noter que 21 EI restent d'évolution inconnue à ce jour. A chaque fois l'AS prescrit l'a été dans un contexte de paludisme grave. Aucun des 9 patients décédés ne semblent l'avoir été en rapport avec l'AS reçu (défaillance multiviscérale n=6, hématome extradural n=1). Deux patients sont décédés, l'un d'un arrêt cardiaque et l'autre de troubles du rythme et de conduction amenant au décès. L'imputabilité de l'AS dans ces 2 décès semble faible sans qu'il soit possible de manière formelle de l'exclure complètement (rapport de tolérance de l'ANSM numéro 5 –

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/181a21647b7ed15764e3a7f184e4a380.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/181a21647b7ed15764e3a7f184e4a380.pdf)). La survenue, rare, mais décrite (Jauréguiberry et al. EID 2015) de troubles du rythme cardiaque (allongement du QT, FA, TV) justifie le recueil proactif de ce type d'effets indésirables.

Les EI peuvent être classés en deux grandes familles : (i) les états anémiques et (ii) les EI généraux autres qu'anémiques.

#### 3.4.2.1 Les états anémiques

Les états anémiques sont au nombre 80 et représente 59% des motifs de déclarations d'EI. Basé sur la classification détaillée dans 2 publications du groupe expert (Jauréguiberry, Ndour et al. Blood 2014, Jauréguiberry et al. EID, 2015) la répartition des cas peut se faire de la manière suivante : 28 EI anémique peuvent être classés en profil « classique » ou « indéterminé », 22 en profil « persistant », 25 en profil anémie hémolytique différée (« PADH » pour *Post-Artesunate Delayed Hemolysis*) telle que décrite dans les publications. Pour 5 patients supplémentaires une anémie hémolytique et un test de Coombs positif ont été déclarés. Tous patients confondus le taux d'hémoglobine le plus bas enregistré à l'occasion de l'épisode a été de 3,4 g/dL. L'incidence de la PADH parmi les EI anémique est de l'ordre de 30%. Aucun des décès survenus et déclarés dans le contexte d'EI ne semble devoir être imputé à un état anémique<sup>6</sup>.

#### 3.4.2.2 Les effets indésirables généraux

Les EI généraux ont été au nombre de 56, touchant tous les organes ou appareil à l'exception du système locomoteur et ostéo-articulaire.

- **EI cutanés (n=7)** : effluvium télogène (1), prurit (1), éruption cutanée fébrile ou non (3), érythème du visage (1), urticaire (1).
- **EI neurologiques et sensoriels (n=9)** : tremblements (1), hypoacousie (2), incontinence urinaire (1), l'un des patients avait reçu de la quinine auparavant, dysgueusie (1), aphasie (1), désorientation temporo spatiale (1), coma (1), syndrome cérébelleux (1).
- **EI hématologiques (hors anémie) (n=4)** : agranulocytose (1), réticulocytopénie (1), bien que déclarée à la pharmacovigilance celle-ci semble plus être le fait du paludisme lui-même (réticulocytopénie à J3), thrombopénie (1), érythroblastémie (1).

---

<sup>6</sup> Le cas d'un patient atteint d'anémie hémolytique de type PADH associé à une insuffisance rénale concomitante a été récemment publié hors de France (Plewes et al. Mal J 2015).

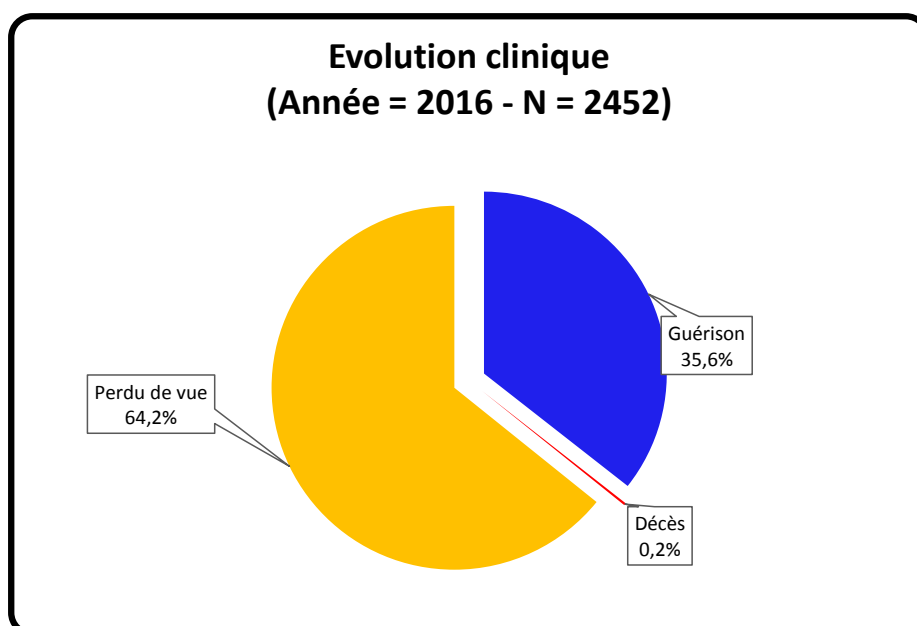
- **EI cardiocirculatoires (n=9)** : bradycardie (2), allongement du QT (2), arythmie sinusale (1), asystolie (1), trouble de conduction sino auriculaire (1), nécrose des extrémités (gangrène symétrique) (1), rétinopathie hypertensive (1).
- **EI néphrologiques et ioniques (8)** : nécrose tubulaire aiguë et insuffisance rénale (6), rhabdomyolyse (1), hyperkaliémie (1).
- **EI hépato-bilio-pancréatiques (17)** : hypoglycémie (1), le patient avait reçu de la quinine avant, hyperlipasémie à 700UI/L (1), hépatite cytolytique et/ou mixte (6N) (12), épanchement péricapsulaire (1), cholestase, avec une augmentation des GGT à 5 N associée à une hépatite cytolytique à J1 de traitement (1), cholécystite lithiasique (1).
- **Grossesses et EI sous artésunate intraveineux (2)** : Fausse couche spontanée (1), grossesse 32 SA (1).

Certains des effets secondaires rapportés sont déjà décrits avec l'AS (RCP Guilin). Pour d'autres, l'imputabilité semble faible. L'incidence élevée des phénomènes hémolytiques (différents profils) est confirmée, mais cela ne remet pas en cause l'avantage de l'AS par rapport à la quinine au regard de la gravité des malades.

Un fait nouveau semble malgré tout se dégager : celui de la survenue, rare, mais décrite d'EI d'allure cardiaque (allongement du QT, FA, TV) qui devront dans les mois à venir renforcer l'attention et la surveillance du groupe expert.

### 3.4.3 Décès déclarés dans la base CNR du Paludisme en 2014, description des cas

En 2016, 5 décès sont rapportés au *CNR du Paludisme* par le réseau de correspondants contre 12 en 2015 et 11 en 2014. Parmi eux, 3 sont des hommes. Les âges extrêmes sont de 23 et 68 ans, la médiane est de 50 ans. *Plasmodium falciparum* est l'espèce identifiée pour ces 5 cas.



**Figure 35** : Evolution clinique des accès palustres, CNR du paludisme, année 2016, n = 2452.

## 3.5 Analyse des tendances

Le paludisme d'importation en France métropolitaine est maintenant stabilisé autour de 4000 cas annuels estimés depuis 2014. Six cas sont déclarés en 2016 en provenance des Comores en légère augmentation par rapport aux deux années précédentes. La part des sujets d'origine africaine reste très élevée, mais on note une augmentation des cas chez les sujets caucasiens, qui n'est pas uniquement liée à l'augmentation des cas chez les militaires. L'évolution des cas graves reste orientée à la hausse plus de 13 % des cas, mais la létalité des cas graves n'augmente pas (plus de sujets d'origine africaine dans les cas graves). L'artésunate par voie intraveineuse est maintenant largement utilisée par les urgentistes et les réanimateurs sur tout le territoire, plus de 70 % des accès graves

traités par cette molécule, en grande partie grâce au soutien du CNR du Paludisme pour sa mise à disposition, sa distribution via une ATU nominative et sa surveillance. Les recommandations et les actions de prévention doivent être plus ciblées. La chimioprophylaxie qui a largement prouvé son efficacité doit pouvoir bénéficier à tous les patients.

Le système apparaît extrêmement dynamique et réactif comme le démontre la qualité et le volume des informations et des échantillons transmis dans des délais qui s'améliorent significativement de 2006 à 2016. Cependant, cette participation est très dépendante de la bonne volonté des personnes ressources participantes à notre réseau, notamment des biologistes, de leur disponibilité, de leurs moyens et de la logistique dont ils disposent. Un élément crucial pour soutenir cette dynamique réside probablement dans la qualité des informations produites et de leur diffusion à travers différents médias i/ site Voozoo pour les résultats des expertises biologiques et la possibilité de récupérer, pour chaque correspondant, l'intégralité des données saisies ou produites pour son centre, et les éléments de contrôle produits par le CNR du paludisme, qu'il peut utiliser pour la constitution de son dossier de validation de méthodes dans la démarche d'accréditation par le COFRAC ii/ réunion nationale qui a été cette année, déclarée comme programme validant pour le développement personnel continu iii/ visites sur sites iv/ communications orales dans les congrès spécialisés v/ articles produits et vi/ site officiel du CNR du paludisme.

### 3.6 Paludisme d'importation de la femme enceinte en France métropolitaine (2016)

Pour l'année 2016, 42 cas de paludisme chez une femme enceinte ont été déclarés par le réseau des correspondants du CNR du Paludisme. En augmentation de 27% par rapport à 2015 (n=33). Les cas ont entre 15 et 43 ans. L'âge médian est de 29.5 ans (IQ25-75 =24-34) ; moyenne : 29,2 (ET : 6,6).

La répartition en fonction de l'ethnie montre une forte proportion de femmes originaires d'Afrique subsaharienne 88,1% (37 cas), 1 originaire d'Europe et 4 dont l'origine n'est pas précisée.

Le pays de résidence est connu pour 35 d'entre elles (83,3%). Treize sont des autochtones en visite en France métropolitaine et 22 résident en France métropolitaine.

*Plasmodium falciparum* est responsable dans 39 cas (92,9%), *P. ovale* et *P. malariae* d'un cas chacun. On note 1 cas dont l'espèce plasmodiale reste indéterminée.

Le type de l'accès est connu pour 40 cas (95,2%). Deux accès (5%) sont classés comme graves et 38 comme des accès simples.

Le traitement administré en première et deuxième intention est précisé pour 35/42 (83%) et 8/42 (19%) des accès respectivement (Tableau 33).

Deux accès graves ont été traités par l'Artésunate IV et la Quinine IV en première intention

**Tableau 33:** traitement du paludisme d'importation de la femme enceinte en France métropolitaine en 2016

|                                                  | Type de l'accès |        |              |        |       |        |
|--------------------------------------------------|-----------------|--------|--------------|--------|-------|--------|
|                                                  | Accès grave     |        | Accès simple |        | Total |        |
| Médicament de premier intention                  | N               | %      | N            | %      | N     | %      |
| Artemether + Lumefantrine (Coartem®, Riamet®)    | 0               | 0.0%   | 7            | 21.2%  | 7     | 20.0%  |
| Artésunate IV (Malacef®)                         | 1               | 50.0%  | 0            | 0.0%   | 1     | 2.9%   |
| Atovaquone + Proguanil (Malarone®)               | 0               | 0.0%   | 12           | 36.4%  | 12    | 34.3%  |
| Dihydroartémisinine + pipéraquline (Eurartésim®) | 0               | 0.0%   | 1            | 3.0%   | 1     | 2.9%   |
| Quinine IV (Quinimax®, Surquina®?)               | 0               | 0.0%   | 9            | 27.3%  | 9     | 25.7%  |
| Quinine IV + antibiotique (cyclines, ...)        | 0               | 0.0%   | 1            | 3.0%   | 1     | 2.9%   |
| Quinine IV avec dose de charge                   | 1               | 50.0%  | 0            | 0.0%   | 1     | 2.9%   |
| Quinine per os                                   | 0               | 0.0%   | 3            | 9.1%   | 3     | 8.6%   |
| Total                                            | 2               | 100.0% | 33           | 100.0% | 35    | 100.0% |
| Médicament deuxième intention ou relais          |                 |        |              |        |       |        |
| Artemether + Lumefantrine (Coartem®, Riamet®)    | 0               | 0.0%   | 1            | 16.7%  | 1     | 12.5%  |
| Atovaquone + Proguanil (Malarone®)               | 1               | 50.0%  | 1            | 16.7%  | 2     | 25.0%  |
| Dihydroartémisinine + pipéraquline (Eurartésim®) | 1               | 50.0%  | 0            | 0.0%   | 1     | 12.5%  |
| Quinine IV (Quinimax®, Surquina®?)               | 0               | 0.0%   | 1            | 16.7%  | 1     | 12.5%  |
| Quinine per os                                   | 0               | 0.0%   | 3            | 50.0%  | 3     | 37.5%  |
| Total                                            | 2               | 100.0% | 6            | 100.0% | 8     | 100.0% |

### 3.7 Contribution aux réseaux de surveillance internationaux

Le CNR participe au réseau EuroTravNet (European Travel Medicine Network) (Dr P Parola) initié par l'International Society of Travel Medicine, collabore avec le laboratoire national anglais (Pr P Chiodini), le réseau des Instituts Pasteur de surveillance des antipaludiques (Dr. D. Ménard), le réseau WWARN (Dr P. Guérin), les CDC d'Atlanta (Dr Kumar), l'OMS (Dr Pascal Ringwald, Dr Keith Carter). Les données du CNR relative au paludisme en France sont annuellement transmises à l'ECDC (Dr W Van Bortel) et à l'OMS Europe pour enrichir la base CISID (Centralized Information System for Infectious Diseases).

#### 3.7.1 Réseau Mondial de surveillance de la résistance aux antipaludiques (WWARN)

Depuis 2008, le CNR, avec ses trois laboratoires (Bichat, IRBA et IPG) participe au réseau international de surveillance de la résistance aux antipaludiques financé par la Fondation Bill et Melinda Gates (WWARN, Worldwide Antimalarial Resistance Network).

#### 3.7.2 Réseau de surveillance de la résistance dans le bassin amazonien (RAVREDA)

Le laboratoire de parasitologie de l'Institut Pasteur de la Guyane participe depuis de nombreuses années au réseau de surveillance des résistances en Amazonie (aujourd'hui entendue à l'ensemble des régions endémiques des Amériques, RAVREDA). Ce réseau a pris fin en 2016 et se poursuit en 2017 par des réunions autour du paludisme et de son élimination dans la région des Amériques.

Le LA-ZE a ainsi participé à la réunion annuelle RAVREDA à Bogota en Colombie en mai 2016. Une présentation orale a été effectuée à cette réunion "Molecular marker studies: update on recent studies/surveillance conducted (methodology and results)".

Ces réunions sont l'occasion de présenter les données de surveillance obtenues sur le territoire guyanais et plus généralement sur le plateau des Guyanes. Ces présentations ont également lieu au cours des réunions transfrontalières ciblées sur le plateau des Guyanes et les risques d'émergence des résistances aux dérivés de l'artémisinine. Cela a été le cas en juillet 2016 au Suriname lors de la réunion organisée par l'OMS intitulée : "implementation of the framework for artemisinin resistance: prevention, containment, and elimination in South America".

### 3.8 Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

#### 3.8.1 Mise en place d'un laboratoire de chimiosensibilité in vitro à l'Hôpital Principal de Dakar (Sénégal) et évaluation du niveau de résistance aux antipaludiques au Sénégal

L'état-major des Armées en le Service de Santé des Armées Françaises a financé en 2008 la création et le développement d'un laboratoire d'étude de la chimiosensibilité in vitro de *P. falciparum* aux antipaludiques à l'hôpital militaire Sénégalais de Dakar, Sénégal (HPD). Deux cadres et 2 techniciens ont été formés sur site pendant 2 mois par 2 personnels du CNR-URBEP-UMR 7278-IRBA. Ce laboratoire est maintenant techniquement autonome et opérationnel. Les données sont validées in fine par le responsable du laboratoire de chimiosensibilité du CNR-URBEP-UMR 7278-IRBA. Ce laboratoire entre dans la démarche du réseau WWARN. Depuis 2009, des études de résistance in vitro sont réalisées chaque année. Une étude d'évaluation de la sensibilité in vitro de *P. falciparum* aux antipaludiques est réalisée chaque année depuis 2009 à Dakar ainsi qu'une évaluation des marqueurs moléculaires de résistance.

1. BOUSSAROQUE A, FALL B, **MADAMET M**, CAMARA C, **BENOIT N**, FALL M, NAKOULIMA A, DIONNE P, BA FALL K, DIATTA B, DIÉMÉ Y, WADE B, **PRADINES B**. Emergence of mutations in the K13 Propeller gene of *Plasmodium falciparum* isolates from Dakar, Senegal in 2013-2014. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016, 60:624-627.
2. FALL B, **MADAMET M**, CAMARA C, **AMALVICT R**, FALL M, NAKOULIMA A, DIATTA B, DIÉMÉ Y, WADE B, **PRADINES B**. Emergence of *Plasmodium falciparum* in vitro resistance to monodesethylamodiaquine in Dakar, Senegal in 2014. *Emerg. Infect. Dis.*, 2016, 22:841-845.
3. MENARD D, KHIM N, BEGHAIN J, ADEGNIKA AA, ALAM MS, AMODU O, AWAB GR, BARNADAS C, BERRY A, BOUM Y, BUSTOS MD, CAO J, CHEN JH, COLLET L, CUI L, DAS THAKUR G, DIEYE A, DJALLE D, DORKENOO MA, EBOUMBOU MOUKOKO CE, ESPINO E, FANDEUR T, FERREIRA-DA-CRUZ MF, FOLA AA, FUEHRER HP, HASSAN AM, HERRERA S, HONGVANTHONG B, **HOUZE S**, KARIM MJ, JIANG L, KANO S, KHAN WA, KHANTHAVONG M, KREMSNER PG, LACERDA M, LEANG R, LEELAWONG M, LI M, LIN K, LAMINOU IM, MAZARATI JB, MENARD S, MORLAIS I, MUHINDO MAVOKO H, MUSSET L, NA-BANGCHANG K, NAMBOZI M, NIARE K, NOEDL H, OUEDRAOGO JB, PILLAI DR, **PRADINES B**, QUANG PHUC B, RAMHARTER M, RANDRIANARIVELOJOSIA M, SATTABONGKOT J, SHEIKH OMAR R, SILUE KD, SIRIMA SB, SUTHERLAND C, SYAFRUDDIN D, TAHAR R, TANG LH, TOURE OA, TSHIBANGU P, VIGAN-WOMAS I, WARSAME M, WINI L, ZAKERI S, KIM S, EAM R, BERNE L, KHEAN C, CHY S, KEN M, LOCH K, CANIER L, DURU V, LEGRAND E, BARALE JC, STOKES B, STRAIMEER J, WITKOWSKI B, FIDOCK DA, ROGIER C, RINGWALD P, ARIEY F, MERCEREAU-PUJALON O.; for the K13 Artemisinin Resistance Multicenter Assessment consortium (KARMA). A worldwide map of *Plasmodium falciparum* artemisinin resistance. *N. Engl. J. Med.*, 2016, 374:2453-2464.
4. BOUSSAROQUE A, FALL B, **MADAMET M**, WADE KA, FALL M, NAKOULIMA A, FALL KB, DIONNE P, **BENOIT N**, DIATTA B, DIÉMÉ Y, WADE B, **PRADINES B**. Prevalence of anti-malarial resistance genes in Dakar, Senegal from 2013 to 2014. *Malar J.*, 2016, 15:347.

#### 3.8.2 Evaluation du paludisme en Mauritanie

Depuis fin 2010, nous évaluons la prévalence et la morbidité dues au paludisme à *P. falciparum* et à *P. vivax* en Mauritanie associées à une évaluation entomologique des vecteurs et à une évaluation du niveau de résistance aux antipaludiques.

1. MINT LEKWEIRY KM, OULD AHMEDOU SALEM MS, COTTEAUX-LAUTARD C, JARJAVAL F, MARIN-JAUFFRE A, BOGREAUX H, BASCO L, **BRIOLANT S**, MOHAMED SALEM BOUKHANY AO, BRAHIM KO, PAGÈS F. Circumsporozoite protein rates, blood-feeding pattern and frequency of knockdown resistance mutations in *Anopheles* spp. In two ecological zones of Mauritania. *Parasit. Vect.*, 2016, 9:268.
2. MENARD D, KHIM N, BEGHAIN J, ADEGNIKA AA, ALAM MS, AMODU O, AWAB GR, BARNADAS C, BERRY A, BOUM Y, BUSTOS MD, CAO J, CHEN JH, COLLET L, CUI L, DAS THAKUR G, DIEYE A, DJALLE D, DORKENOO MA, EBOUMBOU MOUKOKO CE, ESPINO E, FANDEUR T, FERREIRA-DA-CRUZ MF, FOLA AA, FUEHRER HP, HASSAN AM, HERRERA S, HONGVANTHONG B, **HOUZE S**, KARIM MJ, JIANG L, KANO S, KHAN WA, KHANTHAVONG M, KREMSNER PG, LACERDA M, LEANG R, LEELAWONG M, LI M, LIN K, LAMINOU IM, MAZARATI JB, MENARD S, MORLAIS I, MUHINDO MAVOKO H, MUSSET L, NA-BANGCHANG K, NAMBOZI M, NIARE K, NOEDL H, OUEDRAOGO JB, PILLAI DR, **PRADINES B**, QUANG PHUC B, RAMHARTER M, RANDRIANARIVELOJOSIA M, SATTABONGKOT J, SHEIKH OMAR R, SILUE KD, SIRIMA SB, SUTHERLAND C, SYAFRUDDIN D, TAHAR R, TANG LH, TOURE OA, TSHIBANGU P, VIGAN-WOMAS I, WARSAME M, WINI L, ZAKERI S, KIM S, EAM R, BERNE L, KHEAN C, CHY S, KEN M, LOCH K, CANIER L, DURU V, LEGRAND E, BARALE JC, STOKES B, STRAIMEER J, WITKOWSKI B, FIDOCK DA, ROGIER C, RINGWALD P, ARIEY F, MERCEREAU-PUJALON O.; for the K13 Artemisinin Resistance Multicenter Assessment consortium (KARMA). A worldwide map of *Plasmodium falciparum* artemisinin resistance. *N. Engl. J. Med.*, 2016, 374:2453-2464.

### 3.8.3 Efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement des accès palustres simples à *Plasmodium vivax* en Guyane.

Porteurs du projet: F. Djossou et L. Musset

Collaborations: Unité des Maladies Infectieuses et Tropicales de l'Hôpital de Cayenne  
Laboratoire de pharmacologie de l'Hôpital Saint Louis

En Amérique du Sud, la résistance à la chloroquine de *P. vivax* a été décrite à Manaus au Brésil, le principal centre de la résistance dans la région amazonienne, à Oiapoque et en Bolivie. L'objectif de cet étude est d'amener de nouvelles données sur la résistance à *P. vivax* en Guyane en associant une évaluation rétrospective de l'efficacité thérapeutique et une analyse des parasitémiées récurrentes de patients revenant avec de la fièvre.

Les dossiers des patients présentant une infection à *P. vivax* confirmée par microscopie et une température supérieure à 37,5°C à l'Hôpital de Cayenne ont été analysés entre mars 2009 et octobre 2015. Le suivi et la réponse thérapeutique ont été réalisés selon le protocole de l'OMS. La résistance parasitaire a été confirmée par un dosage plasmatique de la concentration en chloroquine présente chez le patient et la caractérisation des marqueurs microsatellites des parasites présent le jour de l'échec. Enfin le gène *pvmr1* (séquence et nombre de copies du gène) a été analysé chez les isolats résistants.

Après 28 jours de suivi, 164 patients ont présenté une réponse clinique et parasitologique adéquate. Huit cas d'échec thérapeutique ont été identifiés (5%, n=8/172), tous après J14. L'efficacité thérapeutique de la chloroquine a été évaluée à 95% IC 91,7-98,3 (n=164/172). Au sein de ces huit échecs, cinq ont pu être caractérisés : deux cas de résistance (1,2% ; 95% CI 0-2,8 ; n=2/172) et trois cas avec une concentration sub-thérapeutique en chloroquine suggérant un défaut d'absorption ou d'observance. Aucune mutation n'a été identifiée dans le gène *pvmr1* des parasites résistants, pas plus qu'une amplification génique.

La résistance de *P. vivax* à la chloroquine en Guyane existe mais son niveau ne nécessite aucun changement des recommandations thérapeutiques. Cependant, il est important de prescrire davantage de primaquine pour limiter au maximum la diffusion de la résistance. Le génotype *pvmr1* n'étant pas informatif, l'identification d'un marqueur moléculaire de résistance de *P. vivax* à la chloroquine reste une priorité pour surveiller plus facilement cette résistance.

Sur cette même thématique, une étude du même type a été conduite à Oiapoque, ville brésilienne située en face de St Georges de l'Oyapock. 1% d'isolats résistants ont été identifiés sans lien avec des mutations au sein du gène *pvmr1*.

**Article soumis** Musset L., Heugas C et al. - **Article publié** Gomes M. et al. 2015. *Malar J.*

### 3.8.4 Analyse des sensibilités *in vitro* à la quinine de *Plasmodium falciparum* en Guyane (1997-2012) et association avec le polymorphisme des gènes *pfcr1*, *pfmdr1*, *pfmhe-1*, *pfmrp*.

Porteur du projet: E. Legrand – S. Pelleau

L'objectif de cette étude était d'analyser chez des isolats guyanais le polymorphisme de gènes associés à la résistance à la quinine et de rechercher une éventuelle association avec des variations de sensibilité à la quinine. Une analyse de la distribution des CI<sub>50</sub> à la quinine de 1069 isolats récoltés sur seize années en Guyane a mis en évidence quatre groupes majeurs de sensibilité, plus un isolat *outlier* à forte CI<sub>50</sub>. Sur ces seize années, aucune tendance à la diminution de sensibilité n'a été observée : la moyenne des sensibilités est restée relativement stable, avec toutefois une grande dispersion des valeurs. Le polymorphisme des gènes *pfcr1* (exon 2 et exon 10), *pfmdr1* (nombre de copies et positions 86, 184, 1034, 1042 et 1246), *pfmhe-1* (microsatellite codant ms4760) et *pfmrp* (positions 191, 325 et 437) a été analysé sur 300 isolats représentatifs des groupes de phénotypes par PCR/séquençage et PCR temps réel. Seuls 10 allèles du ms4760 de *pfmhe-1* ont été identifiés, ce qui est le plus faible niveau de polymorphisme de ce gène jamais décrit pour une région donnée, en accord avec la faible diversité génétique globale des parasites circulant dans la région.

Aucune variation temporelle des fréquences alléliques n'a été mise en évidence pour les gènes *pfmdr1*, *pfmrp*, *pfmhe-1*. L'analyse des relations génotypes-phénotypes a montré que seule une augmentation du nombre de copies de *pfmdr1* était associée de manière significative avec une baisse de sensibilité à la quinine (p<5.10<sup>-6</sup>). Enfin, l'isolat *outlier* qui présentait la plus forte CI<sub>50</sub> (1450nM) sur ces seize années se distinguait également par un haplotype *pfmrp* unique (simple mutant S437A). Cette étude montre que l'utilisation modérée de la quinine en Guyane n'a pas eu d'impact majeur sur

l'évolution des sensibilités parasitaires à la quinine et que le nombre de copies de *pfmdr1* semble être le marqueur le plus informatif pour prédire des diminutions de sensibilités.

### 3.8.5 ORPAL : Prévalence du portage de *Plasmodium* chez les personnes travaillant sur les sites d'orpaillage clandestin en Guyane française

Porteur de projet : M. Nacher, M. Douine, CIC-EC Antilles-Guyane

Collaborations : L. Musset, CNR Paludisme

M. Demar, Laboratoire hospitalo-universitaire de parasitologie, Hôpital de Cayenne

#### Paludisme et orpaillage en Guyane: une situation critique mais hétérogène

L'objectif de ce projet était d'évaluer la prévalence du portage asymptomatique de plasmodies sur les sites d'orpaillage et d'améliorer les notions sur les connaissances/attitudes/pratiques des orpailleurs vis-à-vis du paludisme. Pour ce faire, entre janvier et juin 2015, 421 personnes ont été incluses dans l'étude et recrutées sur les bases de repli, lieux de repos et d'approvisionnement des orpailleurs sur la rive surinamaïse du fleuve Maroni. Etaient inclus, les orpailleurs travaillant en Guyane, majeurs, et présents sur le site de repli depuis moins de 7 jours (période minimale d'incubation du paludisme). Un test de diagnostic rapide du paludisme était réalisé sur place et un traitement donné gratuitement s'il était positif. Un prélèvement sanguin était réalisé pour examen microscopique et PCR à Cayenne. Un questionnaire recueillait des données socio-démographiques, de mode de vie sur les sites d'orpaillage, et les connaissances, attitudes et pratiques des orpailleurs vis-à-vis du paludisme. Les autorisations éthiques et réglementaires ont été obtenues en France et au Suriname.

La moyenne d'âge des personnes incluses était de 37 ans [30-45], dont 70,6% d'hommes et en grande majorité brésiliens (93,8%). La prévalence de portage de *Plasmodium* était de 22,3% en moyenne, dont 84% étaient asymptomatiques (absence de fièvre dans les 48h précédant l'inclusion).

Après regroupement en 10 zones des 68 sites d'orpaillage de provenance des orpailleurs, la prévalence variait de 3,8% à 46,4%. La région la plus impaludée étant située autour de Maripa Soula ce qui venait confirmer les chiffres obtenus au cours de la mission à Eaux Claires conduite par le service de santé des armées. L'hétérogénéité de la prévalence de portage entre les zones orpaillées est importante et vient confirmer ce qui est observé dans les CDPS situés non loin de ces zones. Certaines zones ne font pas l'objet d'une transmission majeure bien qu'elles soient orpaillées. Par ailleurs, les chiffres confirment que la région située entre Maripa Soula et Saül doit faire l'objet en priorité d'actions de santé publique.

Lors du dernier épisode de paludisme, 53,7% des personnes interrogées déclaraient s'être automédiqués, en raison de l'éloignement des structures de soin. Les traitements utilisés en automédication contenaient dans 90% des cas des dérivés de l'artémisinine, et l'observance déclarée étaient bonne dans 60% des cas. Après analyse multivariée, le fait d'être en Guyane lors de l'épisode de paludisme et d'être sur ce territoire depuis au moins 3 ans étaient associés à l'automédication (OR=27,8, 95%=9,5-81,6 et OR=2, 95%=1,1-3,5 respectivement).

L'automédication fréquente et incomplète avec des dérivés de l'artémisinine fait craindre l'apparition de résistance à ces molécules. Cependant, l'analyse des gènes en lien potentiel avec la résistance aux dérivés de l'artémisinine (*pfk13*) n'a pas permis de mettre en évidence de mutations sur les 31 échantillons analysables. Six isolats ont pu être phénotypés à l'aide du test RSA. Un isolat présentait un taux de survie de 2,7% ce qui suggère une diminution de la sensibilité vis-à-vis de ces molécules sans mutation au niveau du gène *pfk13*.

**Article publié** Douine et al., Malar J 2016. - **Article soumis** Douine et al..

**Communication orale 2015** Musset L. 64<sup>th</sup> Annual meeting of the American society of tropical medicine and hygiene, Philadelphia, USA.

**Communication affichée 2015** Douine et al. 64<sup>th</sup> Annual meeting of the American society of tropical medicine and hygiene, Philadelphia, USA. **2016** Journées Nationales d'infectiologie, Lille, France.

## 3.9 Procédure d'alerte en cas de détection de phénomène anormal

### 3.9.1 Procédure en Zone Endémique

Au LA-ZE, lorsqu'un membre du laboratoire constate un phénomène anormal ou identifie un isolat d'intérêt, il doit le signaler sans délai au biologiste et/ou au responsable d'unité. Ce dernier, au regard des données et des résultats d'analyses disponibles, vérifie l'information, l'évalue et décide de la suite

à donner. Si ce phénomène constitue une menace potentielle pour la santé publique, un signalement aux autorités sanitaires est requis.

Il informe alors la PVAGS concernée, SPF et la DGS, le directeur de l'Institut Pasteur de la Guyane ainsi que, dans le cadre d'un CNR laboratoire associé, le coordonateur du CNR, par fax préférentiellement. Lorsque des informations directement nominatives sont nécessaires et demandées par les autorités sanitaires, celles-ci sont transmises par téléphone et/ou à l'occasion de réunions provoquées par l'ARS concernée.

Après que le signalement ait été transmis, le biologiste doit s'assurer de la suite donnée à ce signal et, notamment, de sa transformation ou non en alerte sanitaire. Pour les CNR, si le signalement est transformé en alerte, la direction médicale de l'Institut Pasteur à Paris doit être informée par fax ou par mail.

### 3.9.2 Procédure en métropole

Au CNR Pôle métropole, lorsqu'un membre du laboratoire décèle une déclaration de cas anormal ou un dossier d'intérêt (échec thérapeutique, interférence diagnostique,...), il le signale au responsable du laboratoire qui évalue l'information et la suite à donner. Si cet élément peut avoir des conséquences de santé publique, les autorités sanitaires sont informées.

Le CNR est en relation avec le Département des Maladies Infectieuses de l'InVS.

## 3.10 Phénomènes ayant fait l'objet d'un signalement ou d'une alerte

### 3.10.1 En métropole

Quatre cas suspects de paludisme autochtones ont été signalés à l'ARS dont 2 seulement ont été notifiés au CNR par ses correspondants et pour lesquels des échantillons sanguins ont été transmis pour expertise.

**Cas N°1 :** Un cas suspect « autochtone » de paludisme à *P. ovale* chez un habitant de la région parisienne a été déclaré à l'ARS et au CNR Paludisme. Le prélèvement transmis au CNR a permis de confirmer le diagnostic d'accès palustre à *P. ovale* chez un patient travaillant à proximité de l'aérodrome de Vélizy-Villacoublay. Il n'y a pas eu d'autres cas signalés au cours des semaines encadrant le diagnostic, laissant augurer d'un phénomène isolé en rapport probablement avec le transport d'un Anophèle infecté. Cet aérodrome étant militaire, il n'est pas possible de connaître la provenance des avions qui y atterrissent. Le patient a été traité avec succès.

**Cas n°2 :** Un autre cas de paludisme autochtone à *P. falciparum*, confirmé par le CNR, a été diagnostiqué au CHU de Toulouse. Il s'agit d'une personne originaire de Guinée qui ne rapporte pas de voyage récent en zone d'endémie. Un paludisme de « colis », en lien avec la visite d'un ami qui a séjourné au domicile du patient est l'hypothèse retenue pour ce cas. Il n'y a pas eu d'autres cas cryptiques déclarés ou diagnostiqués autour de celui-ci.

Des cas suspects peuvent également être l'occasion d'échanges entre le CNR, l'ARS et l'InVS : des voyages non signalés sont fréquemment l'élément épidémiologique qui permet d'écarter un cas autochtone.

### 3.10.2 Aux Antilles – Guyane

Pour l'année 2016, aucun phénomène particulier n'a fait l'objet d'une alerte.

### 3.11 Activités d'information, de formation et de conseil

#### 3.11.1 Enseignements, formations aux professionnels de santé, accueil de stagiaires

##### 3.11.1.1 Pôle métropole

Nombreux stagiaires sont accueillis : externes et internes en Pharmacie missionnés sur le CNR du Paludisme, étudiants D1, M1, M2, thèse et post-doctorants.

Plus spécifiquement, ont été accueillis et encadrés en 2016 Aurélie Brousse, L2 Sciences de la Vie et de la Terre, Université Cergy-Pontoise; Lovy Mukongo, L3 Licence de Sciences et Technologie, Parcours Chimie-Biologie, Université Paris Est Créteil, Lucile Tomasi, L3 Licence de Sciences et Technologie, Parcours Chimie-Biologie, Université Paris Est Créteil, Chaneze Mehalla, M2 Domaine Science Technologies Santé, Spécialité Zoonoses et environnement, Université de Limoges

Ont été accueillis et encadrés par B Pradines en 2016 : Mathieu Gendrot (M1 et M2), Gladys Robert (internat année recherche et M2), Francis Foguim et Dominique Vombo (doctorat de sciences).

Participation de S Houzé à l'enseignement en parasitologie du 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> cycles des études pharmaceutiques, Paris Descartes, à l'enseignement des formations de Master 1 santé Paris 5, Master 2 microbiologie Paris Sud ; Master 2 Pharmacologie clinique et préclinique, Paris Descartes, DIU Médecine du voyage et santé des voyageurs.

Participation de S. Houzé et de M. Thellier, au DES de biologie médicale, module parasitologie, université Paris Diderot et Paris Descartes ;

Participation de J. Clain à l'enseignement en parasitologie du 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> cycles des études pharmaceutiques, Paris Descartes, à l'enseignement des formations de Master 1 Santé Paris 5 et Paris Diderot, Master 2 UPMC .

Participation de B Pradines aux cours de Master 2<sup>ème</sup> année – Maladies transmissibles – Pathologies tropicales, module : Emergence et ré-émergence des maladies infectieuses, entomologie médicale – Faculté de Médecine de Marseille - Aix-Marseille II, *Génétique de Plasmodium et résistance aux antipaludiques*.

##### 3.11.1.2 Pôle Zone Endémique

###### Enseignement

En cette année de création de l'Université de Guyane, le responsable d laboratoire a participé au DU de soins en milieu tropical.

###### Formation aux professionnels de santé

Chaque début de semestre, le LA-ZE sensibilise et fait des rappels sur le paludisme aux internes affectés dans le laboratoire de parasitologie-mycologie du centre hospitalier de Cayenne.

###### Accueil de stagiaires

En 2016, six étudiantes ont été accueillies au sein du laboratoire de parasitologie :

- M Christophe Heugas, Interne en médecine en biologie médicale, Laboratoires d'hématologie, de bactériologie, de parasitologie, en maladies infectieuses et tropicales. *Efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement des accès palustres simples à Plasmodium vivax en Guyane*. Novembre 2015/avril 2016. 6 mois. Encadré par Lise Musset.
- M Jules Vallecillo. Licence 2 Sciences de la Vie, université de Poitiers. Analyse *in vitro* de la recrudescence de *P.falciparum* après exposition aux antipaludiques. Juin 2016, 4 semaines. Encadré par Stéphane Pelleau.
- Mlle Luana Mathieu. Université de Bordeaux, Master 2 Microbiologie et immunologie. *Mutations au niveau du gène pfK13 et résistance de P. falciparum aux dérivés de l'artémisinine dans le bassin amazonien*. Décembre 2015 - Mai 2016. Six mois. Encadrée par Lise Musset.

- M Stéphane Alibar. Université de Guyane, Licence 2. *Analyse du génotype du gène P14 en lien avec la résistance à la pipéraquline chez P. falciparum en Guyane*. Mai **2016**. Cinq semaines. Encadré par Lise Musset et Yassamine Lazrek.
- Mlle Stessie Reine-Adelaïde. Ecole d'Ingénieur du CESI, St Nazaire, 3<sup>ème</sup> année. *Analyse du génotype du gène P14 en lien avec la résistance à la pipéraquline chez P. falciparum en Guyane*. Juin **2016**. Cinq semaines. Encadrée par Lise Musset et Yassamine Lazrek.
- M Marco Klein. Université de Nurnberg, Technicien en stage ERASMUS. *Découvertes des techniques de phénotypage et de génotypage des plasmodies*. Février-Mai **2016**. Quatre mois. Encadré par Lise Musset et Béatrice Volney.

### 3.11.2 Guides élaborés

Les détails de la collaboration entre le LA-ZE et ses partenaires sont formalisés au sein de modalités pratiques de la surveillance du paludisme en Guyane. Ces modalités sont propres à chaque partenaire actif participant à la surveillance du paludisme en Guyane. Elles sont définies et approuvées par l'ensemble des partenaires, au cours des réunions de sensibilisation et d'échange. Leurs révisions périodiques sont rappelées par le système documentaire du laboratoire mis en place dans le cadre de la démarche d'accréditation selon la norme ISO 15189.

## 3.12 Modalités de diffusion des données de surveillance et production du CNR

### 3.12.1 Résultats d'analyse

Les résultats des différentes analyses sont systématiquement envoyés par courrier aux partenaires du laboratoire du secteur France Sud. Pour les trois laboratoires du Pôle Métropole, un rapport d'analyse est accessible en ligne aux correspondants ayant fait la déclaration du cas.

Pour le Pôle Antilles-Guyane, conformément aux nouvelles exigences de la biologie médicale, seuls les résultats de diagnostic de paludisme par PCR en temps réel sont rendus nominativement aux partenaires. Les résultats des études de chimiosensibilité le sont sur demande exclusivement. Sinon les données sont générées dans un objectif de surveillance et analysées de façon globale.

### 3.12.2 Rapport d'activités – Productions du CNR

Plusieurs **sites internet** sont utilisés pour communiquer avec les partenaires, les professionnels de santé et le grand public. Ils sont listés dans le tableau ci-dessous (Tableau 34).

**Tableau 34.** Outils de communication utilisés pour la diffusion des données de surveillance, les productions et les activités du CNR Paludisme.

| Institution                   | Date création | Adresse                                                                                         | Actualisation              | Dernier rapport |
|-------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------|
|                               |               | <a href="http://www.cnrpaludisme-france.org/">http://www.cnrpaludisme-france.org/</a>           |                            |                 |
|                               |               | <a href="http://www.imea.fr">http://www.imea.fr</a>                                             |                            |                 |
| Institut Pasteur à Paris      |               | <a href="http://www.pasteur.fr/fr/sante/cnr-ccoms">http://www.pasteur.fr/fr/sante/cnr-ccoms</a> | Annuelle                   | 2012            |
| Institut Pasteur de la Guyane | 2008          | <a href="http://www.pasteur-cayenne.fr">http://www.pasteur-cayenne.fr</a>                       | En cours                   | 2014            |
| Institut Pasteur de la Guyane | 2012          | Page Facebook                                                                                   | Plusieurs fois par semaine |                 |

Une **rétro-information** est également organisée pour les partenaires antillo-guyanais sous forme de bulletin qui a pour objectif de présenter :

- (i) le niveau de participation de chaque partenaire afin d'améliorer la représentativité des échantillons reçus ;
- (ii) le niveau de chimiorésistance du paludisme ;

(iii) les actions et projets menés par le LA-ZE.

La périodicité de ce bulletin est annuelle. Le dernier bulletin paru est celui concernant l'année 2016 (cf. Annexe). Il est très largement diffusé par voie électronique à nos partenaires (CDPS, Organisation Panaméricaine de la Santé, Cire-AG, ARS, InVS, DGS, SPF, médecins de ville...).

### 3.13 Activités de conseil aux professionnels

Les appels téléphoniques sont réceptionnés par les responsables du LA-ZE entre 8h et 18h du lundi au vendredi. Le volume de cette activité est en moyenne d'un appel par mois. Une adresse mail propre au CNR a également été créée. Le volume de cette activité est en moyenne de cinq mails par mois.

Au cours de ses actions de sensibilisation, le LA-ZE en profite pour échanger avec les professionnels sur les différentes méthodes de diagnostic et les différentes actions à mettre en place dans le cadre du contrôle et de l'élimination du paludisme en Guyane.

Le pôle métropole s'organise de façon à réceptionner les emails sur une adresse propre au CNR. Une ligne téléphonique est dévolue pour répondre aux médecins et pharmaciens (BCB, PSL).

Au cours de ses actions de sensibilisation, le LA-AG en profite pour échanger avec les professionnels sur les différentes méthodes de diagnostic et les différentes actions à mettre en place dans le cadre du contrôle et de l'élimination du paludisme en Guyane.

Le CNR a participé :

- à la création d'une ligne ouverte (01 40 25 88 99) et d'un site Internet (en préparation avec l'IRBA Marseille), actuellement, les rapports du CNR du Paludisme sont téléchargeables sur les sites : [http://www.med.univ-angers.fr/service\\_serveur/invite/anofel/](http://www.med.univ-angers.fr/service_serveur/invite/anofel/) et <http://www.imea.fr>
- dans des cas complexes, au conseil personnalisé sur les recommandations prophylactiques en relation directe avec les professionnels de santé (médecins et pharmaciens) ;
- à l'information directe des centres de vaccination et de conseil aux voyageurs, aux enseignements de médecine tropicale, médecine du voyage et médecine humanitaire.

### 3.14 Activités de conseil à destination du public

En 2016, le LA-ZE a organisé une activité de sensibilisation aux maladies vectorielles et aux moyens de protection à destinations des lycéennes de Saint-Laurent à l'occasion de la journée de la femme.

### 3.15 Activités d'expertises auprès des autorités sanitaires

#### 3.15.1 Régionales : Guyane-Mayotte

Le CNR Paludisme, LA-ZE participe régulièrement en tant que conseiller et expert des questions de paludisme aux réunions et aux sollicitations de l'ARS Guyane.

En 2016 et à la demande de SPF, il a également participé aux réunions d'échanges autour des cas groupés de paludisme observés sur l'île de Mayotte.

#### 3.15.2 Nationales

Le CNR a participé :

- à l'élaboration des recommandations pour les voyageurs suivant la surveillance des souches étudiées au CNR du Paludisme par sa participation aux travaux du Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation (HSCP, CMVI) ;
- à la mise à jour des recommandations de prise en charge et de prévention du paludisme d'importation organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF).

### 3.15.3 Internationales

#### 3.15.3.1 Relations avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

En janvier 2014, le laboratoire de parasitologie de l'Institut Pasteur de la Guyane a été nommé centre collaborateur OMS pour la résistance aux antipaludiques. Le point focal de ce centre est Lise Musset.

Dans le premier programme de travail 2014-2018, deux grands axes de coopération ont été définis conjointement avec l'Organisation Panaméricaine de la Santé :

- La contribution à la surveillance des résistances,
- Le développement des capacités techniques dans les pays en éprouvant le besoin.

#### 3.15.3.2 Activités de surveillance

En 2016, le laboratoire a débuté une série de caractérisation d'isolats en provenance du Guyana (n=700) à la recherche de mutants *pfK13*.

#### 3.15.3.3 Activités d'expertise

L'OPS nous a également sollicités pour des activités d'expertise :

- **Septembre 2016**, Genève : *Consultation technique sur les dossiers de pré-qualification demandés aux fournisseurs de tests de diagnostic rapide pour détecter les délétions en enzyme G6PD*. L'objectif de cette consultation était de discuter les pré-requis à la commercialisation/distribution de ce type de test sachant que seuls les tests pré-qualifiés par l'OMS seront éligibles aux financements Fond Mondial ou autre.

#### 3.15.3.4 Relations avec l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)

Le CNR du Paludisme transmet annuellement les données relatives au paludisme d'importation en France à l'ECDC pour qu'il les intègre dans les rapports annuels.

Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR

### 3.16 Travaux de recherche

#### 3.16.1 Laboratoire de Bichat, APHP

##### Identification des sous-espèces de *Plasmodium ovale* par PCR quantitative avec révélation High Resolution Melting (HRM)

Problématique : Le diagnostic d'un accès palustre repose sur lecture d'un frottis sanguin coloré et/ou d'une goutte épaisse (gold standard de l'OMS) permettant la détection et l'identification de l'espèce plasmodiale. Cependant, ces méthodes microscopiques présentent des limites, notamment en termes de sensibilité (pour les accès à faibles parasitémies) ou de spécificité (difficulté de discrimination des espèces et sous-espèces dans le cas de *Plasmodium ovale*, ou des associations). Dans ce cadre, la recherche de nouvelles méthodes de diagnostic de l'infection par *Plasmodium* reste d'actualité.

Matériels et méthode : La PCR quantitative avec révélation HRM (High Resolution Melting) est une PCR quantitative basée sur l'intégration d'un fluorophore à l'ADN sous forme double brin lors de la phase d'amplification. Elle est suivie d'une phase HRM permettant de déterminer la température de fusion de la séquence amplifiée ( $T_m$ ) (1). La variation de cette température permet de révéler des mutations de type Small Nuclear Polymorphism (SNP). Nous avons évalué les performances de cette méthode avec des amorces spécifique du genre *Plasmodium* (2) pour la détection et l'identification des espèces plasmodiales sur des échantillons représentatifs reçus au CNR du Paludisme (CNRP) pour expertise par rapport à la PCR qPCR-Taqman Fast TRack® (Launch Diagnostics) utilisée en routine au CNRP.

Résultats : Pour les 273 échantillons de parasitémie et d'espèces variées inclus dans l'étude, la sensibilité de la méthode est de **97,2%** (9 faux négatifs) et la spécificité de **100%** pour la détection des échantillons positifs. La limite de détection a été évaluée à **39 cycles** (ET = 1,247). Les possibilités de diagnostic d'espèce sont limitées avec un couple unique d'amorces spécifiques du genre *Plasmodium*

avec des croisements entre les espèces *Plasmodium malariae* et *Plasmodium ovale*, et la difficulté de mettre en évidence les associations de plusieurs espèces plasmodiales. En revanche, cette méthode permet une distinction aisée des sous-espèces de *Plasmodium ovale* : *Plasmodium ovale curtisi* et *Plasmodium ovale wallikeri* selon leur Tm.

Discussion – conclusion : Les techniques de PCR HRM se développent dans les laboratoires pour l'identification des espèces de différents pathogènes en raison de son coût modeste et de sa facilité de mise en œuvre. Cependant, les performances sont fonction des amorces utilisées. Dans notre étude, les amorces choisies ne permettent pas d'identifier en une étape les différentes espèces, mais permettent, l'identification des deux sous-espèces de *P. ovale*. Le choix d'amorces dans des régions plus discriminantes pourrait permettre de meilleures performances.

### **Apport de l'Illumigène Malaria dans le diagnostic du paludisme d'importation.**

Le paludisme est la seule urgence parasitaire. Le diagnostic microscopique repose sur la mise en évidence des formes asexuées du parasite et doit être réalisé dans un délai de 2 heures. Les tests de diagnostic rapide (TDR) sont une aide au diagnostic. Cependant, leur spécificité relative pour *P. falciparum* et leur mauvaise sensibilité pour les autres espèces complexifie l'interprétation du résultat par rapport à la microscopie. La PCR s'est progressivement imposée comme méthode de référence pour classer les prélèvements litigieux mais elle nécessite des outils technologiques et un délai pour sa réalisation qui ne sont pas compatibles avec l'urgence.

Récemment, la société Meridian a commercialisé le test Illumigène® Malaria qui est une technique d'amplification isotherme (LAMP) de l'ADN mitochondrial de *Plasmodium*, sans équipement de laboratoire spécialisé, dont le résultat est obtenu en 40 minutes. Nous avons évalué ce dispositif prospectivement dans le diagnostic du paludisme.

Matériel et méthodes : 163 prélèvements de sang frais, prélevés chez des patients suspects de paludisme au retour de zone d'endémie ou au cours du suivi de l'efficacité thérapeutique ont été inclus. Sur chaque prélèvement, en parallèle, étaient réalisés un frottis/GE ainsi qu'un TDR Binax®NOWMalaria (détection de l'HRP2 et de l'aldolase) et un test Illumigène® Malaria. Une PCR Taqman (Fast® Track Diagnostics) a été réalisée pour confirmer le diagnostic des espèces autres que *P. falciparum* ou en cas de discordance.

Résultats : parmi les 145 prélèvements réalisés avant traitement, 85 étaient considérés comme négatifs et 60 positifs dont 44 à *P. falciparum* (73,4%), 11 à *P. ovale* (18,3%), 3 à *P. vivax* (5%), 2 à *P. malariae* (3,3%). Une sensibilité et une spécificité de 100% ont été retrouvées pour l'Illumigène® Malaria. La sensibilité des TDR pour les échantillons inclus était de 83,6% (10 faux négatifs avec les *P. non falciparum*). Sur l'ensemble des prélèvements inclus dont ceux pour le suivi de l'efficacité thérapeutique, la VPP (valeur prédictive positive) a été estimée à 88,6% due à la persistance de l'ADN des formes asexuées ou sexuées sous traitement.

Le test Illumigène Malaria permet d'exclure formellement un diagnostic de paludisme avec une VPN (valeur prédictive négative) à 100%.

### **Evaluation du kit Plasmodium Typage (Bio Evolution) pour la détection de Plasmodium spp.**

La diminution du nombre de cas de paludisme d'importation rend son diagnostic parasitologique délicat par la perte d'une certaine expertise microscopique. Par ailleurs, la confirmation des suspicions d'accès à l'espèce *P. knowlesi* impose le recours aux techniques de biologie moléculaire qui sont de plus en plus considérées comme techniques de référence pour le diagnostic du paludisme. Elles permettent de façon spécifique l'identification d'espèces dont les associations et ont une sensibilité plus élevée que les méthodes microscopiques. Cependant, les performances des différents protocoles, commerciaux ou « maison » varient selon la cible des amorces, les conditions de réalisation, et peuvent présenter des performances variables en fonction des espèces de *Plasmodium*.

La démarche qualité impose une évaluation des méthodes avant leur mise en place en routine. La société Bio-Evolution a récemment commercialisé en France un coffret de PCR en temps réel, *Plasmodium Typage* pour le diagnostic moléculaire du paludisme. Ce coffret repose sur deux PCR multiplexes : l'une pour la détection de *P. vivax*, *P. falciparum* et d'un contrôle interne d'extraction, et la seconde pour la détection de trois espèces : *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. Les cibles sont des gènes codant pour l'ARN 18S, AMA1 ou la plasmepsine selon l'espèce recherchée. Les sondes spécifiques de chaque espèce sont marquées par des fluorochromes (HEX, FAM et ATTO647N). Le contrôle interne évalue la qualité de l'extraction en quantifiant le gène de la  $\beta$ -actine humaine.

Nous avons évalué les performances de ce réactif sur des prélèvements négatifs ou positifs pour les espèces *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae*, isolées ou en association, transmis au CNR du Paludisme pour expertise. L'ADN a été extrait à partir du sang total par MagnaPure (Roche diagnostic). La PCR temps réel Fast Track Malaria differentiation (Launch Diagnostic) a été utilisée comme méthode de référence.

Nous avons analysé 189 prélèvements avec les deux réactifs, à partir du même extrait d'ADN et sur le même automate de PCR (Viia 7, Life Technologies) dont 28 prélèvements négatifs en PCR, 92 prélèvements positifs pour *P. falciparum*, 11 prélèvements positifs pour *P. malariae*, 7 prélèvements positifs pour *P. vivax*, 24 prélèvements positifs pour *P. ovale*, et 27 prélèvements d'infections mixtes. Les parasitémies étaient comprises entre  $<8\text{p}/\mu\text{L}$  et  $117\,000\text{p}/\mu\text{L}$  selon les espèces considérées. Les résultats obtenus nous permettent de calculer une spécificité de 96,4% (27/28) et une sensibilité de 95,6% (154/161) toutes espèces confondues, avec une valeur prédictive positive de 99,4% et valeur prédictive négative de 79,4%. Les discordances sont observées dans la détection de faibles charges parasitaires et dans la moindre détection de l'espèce minoritaire dans certaines associations.

Au total, les performances de ce réactif pour la confirmation des espèces plasmodiales sont satisfaisantes. La présentation sous forme de deux mélanges réactionnels différents consomme plus de volume d'ADN et impose des manipulations supplémentaires mais la possibilité d'identifier l'espèce *P. knowlesi* ainsi que la présence d'un contrôle d'extraction interne sont des avantages par rapport au réactif concurrent.

### 3.16.2 Laboratoire de Marseille, IRBA

Les thématiques de recherche développées en 2016 par les équipes de l'IRBA participant au CNR sont regroupées autour de :

- l'évaluation des mécanismes d'action ou de résistance des antipaludiques actuellement utilisés en prophylaxie ou en thérapeutique ou en cours d'essais cliniques,
  1. **MADAMET M, BRIOLANT S, AMALVICT R, BENOIT N, BOUCHIBA H, CREN J, PRADINES B.** The *Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter is associated with *ex vivo* *P. falciparum* parasite response to pyronaridine. *Parasit Vect.*, 2016, 9:77.
  2. MENARD D, KHIM N, BEGHAIN J, ADEGNIKA AA, ALAM MS, AMODU O, AWAB GR, BARNADAS C, BERRY A, BOUM Y, BUSTOS MD, CAO J, CHEN JH, COLLET L, CUI L, DAS THAKUR G, DIEYE A, DJALLE D, DORKENOO MA, EBOUMBOU MOUKOKO CE, ESPINO E, FANDEUR T, FERREIRA-DA-CRUZ MF, FOLA AA, FUEHRER HP, HASSAN AM, HERRERA S, HONGVANTHONG B, **HOUZE S**, KARIM MJ, JIANG L, KANO S, KHAN WA, KHANTHAVONG M, KREMSNER PG, LACERDA M, LEANG R, LEELAWONG M, LI M, LIN K, LAMINOU IM, MAZARATI JB, MENARD S, MORLAIS I, MUHINDO MAVOKO H, MUSSET L, NA-BANGCHANG K, NAMBOZI M, NIARE K, NOEDL H, OUEDRAOGO JB, PILLAI DR, **PRADINES B**, QUANG PHUC B, RAMHARTER M, RANDRIANARIVELOJOSIA M, SATTABONGKOT J, SHEIKH OMAR R, SILUE KD, SIRIMA SB, SUTHERLAND C, SYAFRUDDIN D, TAHAR R, TANG LH, TOURE OA, TSHIBANGU P, VIGAN-WOMAS I, WARSAME M, WINI L, ZAKERI S, KIM S, EAM R, BERNE L, KHEAN C, CHY S, KEN M, LOCH K, CANIER L, DURU V, LEGRAND E, BARALE JC, STOKES B, STRAIMER J, WITKOWSKI B, FIDOCK DA, ROGIER C, RINGWALD P, ARIEY F, MERCEREAU-PUIJALON O.; for the K13 Artemisinin Resistance Multicenter Assessment consortium (KARMA). A worldwide map of *Plasmodium falciparum* artemisinin resistance. *N. Engl. J. Med.*, 2016, 374:2453-2464.
- l'identification de nouveaux marqueurs moléculaires de résistance,
  1. GENDROT M, FALL B, **MADAMET M**, FALL M, WADE KA, **AMALVICT R**, NAKOULIMA A, **BENOIT N**, DIAWARA S, DIÉMÉ Y, DIATTA B, WADE B, **PRADINES B**. Absence of association between polymorphisms in the RING E3 ubiquitin-protein ligase gene and *ex vivo* susceptibility to conventional antimalarial drugs in *Plasmodium falciparum* isolates from Dakar, Senegal. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, 60:5010-5013.
- le criblage de nouveaux composés potentiellement antipaludiques (*in vitro* et *in vivo*) et leur développement,
  1. EHRHARDT K, DEREGNAUCOURT C, GOETZ AA, TZANOVA T, GALLO V, ARESE P, **PRADINES B**, ADJALLEY SH, BAGREL D, BLANDIN S, LANZER M, DAVIOUD-CHARVET E. The Redox Cycler Plasmodione is a fast-acting antimalarial lead compound with pronounced activity against sexual and early asexual blood-stage parasites. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2016, 60:5146-58.
- la mise au point et l'évaluation de nouvelles techniques de diagnostic par biologie moléculaire,
- l'évaluation de nouveaux tests de diagnostic rapide,

- l'identification de marqueurs sérologiques d'exposition aux piqûres de moustiques dans le but d'évaluer le risque de transmission du paludisme et l'efficacité des moyens de protection anti-vectoriels,
  - le génotypage des populations de *Plasmodium*,
  - l'évaluation de la résistance de *P. vivax* aux antipaludiques (mise au point des différents outils : culture, biologie moléculaire ...),
1. FAWAY E, **MUSSET L**, PELLEAU S, VOLNEY B, CASTERAS J, CARO V, MENARD D, **BRIOLANT S**, LEGRAND E. *Plasmodium vivax* multidrug resistance-1 gene polymorphism in French Guiana. *Malar J.*, 2016, 15:540.
- la surveillance de la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques dans les pays d'intérêt 'militaire' (Sénégal, Gabon, République de Centre Afrique, Djibouti, Congo, Mauritanie, ...),
1. BOUSSAROQUE A, FALL B, **MADAMET M**, CAMARA C, **BENOIT N**, FALL M, NAKOULIMA A, DIONNE P, BA FALL K, DIATTA B, DIÉMÉ Y, WADE B, **PRADINES B**. Emergence of mutations in the K13 Propeller gene of *Plasmodium falciparum* isolates from Dakar, Senegal in 2013-2014. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016, 60:624-627.
  2. POMMIER DE SANTI V, DIA A, ADDE A, HYVERT G, GALANT J, MAZEVET M, NGUYEN C, VEZENEGHO SB, DUSFOUR I, GIROD R, **BRIOLANT S**. Malaria in French Guiana linked to illegal gold mining. *Emerg. Infect. Dis.*, 2016, 22:344-346.
  3. POMMIER DE SANTI V, GIROD R, MURA M, DIA A, **BRIOLANT S**, DJOSSOU F, DUSFOUR I, MENDIBIL A, SIMON F, DEPARIS X, PAGÈS F. Epidemiological and entomological studies of a malaria outbreak among French armed forces deployed at illegal gold mining sites reveal new aspects of the disease's transmission in French Guiana. *Malar. J.*, 2016, 15:35.
  4. SINGANA BP, BOGREAU H, MATONDO BD, DOSSOU-YAVO LR, CASIMIRO PN, MBOUKA R, YEN HA NGUYEN K, **PRADINES B**, BASCO LK, NDOUNGA M. Malaria prevalence and antimalarial drug efficacy in Owando, northern Congo. *Malar. J.*, 2016, 15:16.
  5. FALL B, **MADAMET M**, CAMARA C, **AMALVICT R**, FALL M, NAKOULIMA A, DIATTA B, DIÉMÉ Y, WADE B, **PRADINES B**. Emergence of *Plasmodium falciparum* in vitro resistance to monodesethylamodiaquine in Dakar, Senegal in 2014. *Emerg. Infect. Dis.*, 2016, 22:841-845.
  6. JAVELLE E, **MADAMET M**, GAILLARD T, VELUT G, SURCOUF C, MICHEL R, GARNOTEL E, SIMON F, **PRADINES B**. Delayed *P. falciparum* malaria after doxycycline prophylaxis, Central African Republic. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, 60:2592-2593.
  7. POMMIER DE SANTI V, DJOSSOU FC, BARTHES N, BOGREAU HC, HYVERT G, NGUYEN C, PELLEAU SC, LEGRAND E, **MUSSET L**, NACHER M, **BRIOLANT SC**. Malaria hyperendemicity and risk for artemisinin resistance among illegal gold miners, French Guiana. *Emerg. Infect. Dis.*, 2016, 22:903-906.
  8. BOUSSAROQUE A, FALL B, **MADAMET M**, WADE KA, FALL M, NAKOULIMA A, FALL KB, DIONNE P, **BENOIT N**, DIATTA B, DIÉMÉ Y, WADE B, **PRADINES B**. Prevalence of anti-malarial resistance genes in Dakar, Senegal from 2013 to 2014. *Malar J.*, 2016, 15:347.
  9. ROSEAU JB, **PRADINES B**, PALEIRON N, VEDY S, **MADAMET M**, SIMON F, JAVELLE E. Failure of dihydroartemisinin plus piperazine treatment of falciparum malaria by under-dosing in an overweight patient. *Malar J.*, 2016, 15:479.
- l'évaluation de nouveaux outils d'identification et de surveillance des populations de vecteurs,
- ADDE A., ROUX E., MANGEAS M., DESSAY N., NACHER M., DUSFOUR I., GIROD R., **BRIOLANT S**. Dynamical mapping of *Anopheles darlingi* densities, the main Amazonian malaria vector, using remote sensing and meteorological data. *PLoS One.*, 2016, 11:e0164685.
  - ADDE A., DUSFOUR I., ROUX E., GIROD R., **BRIOLANT S**. The *Anopheles* fauna in the littoral area of Cayenne (French Guiana): a modeling-mapping presence study using remotely sensed land-cover data. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2016, 111:561-569.
  - TANDINA F, **ALMERAS L**, KONÉ AK, DOUMBO OK, RAOULT D, PAROLA P. Use of MALDI-TOF MS and culturomics to identify mosquitoes and their midgut microbiota. *Parasites and Vectors.*, 2016, 10:495.
- la surveillance entomologique des bases militaires outre-mer (Gabon, Côte d'Ivoire, République de Centre Afrique, Sénégal, Djibouti),
- POMMIER DE SANTI V, GIROD R, MURA M, DIA A, **BRIOLANT S**, DJOSSOU F, DUSFOUR I, MENDIBIL A, SIMON F, DEPARIS X, PAGÈS F. Epidemiological and entomological studies of a malaria outbreak among French armed forces deployed at illegal gold mining sites reveal new aspects of the disease's transmission in French Guiana. *Malar. J.*, 2016, 15:35.
  - MINT LEKWEIRY KM, OULD AHMEDOU SALEM MS, COTTEAUX-LAUTARD C, JARJAVAL F, MARIN-JAUFFRE A, BOGREAU H, BASCO L, **BRIOLANT S**, MOHAMED SALEM BOUKHANY AO, BRAHIM KO, PAGÈS F. Circumsporozoite protein rates, blood-feeding pattern and frequency of knockdown resistance mutations in *Anopheles* spp. In two ecological zones of Mauritania. *Parasit. Vect.*, 2016, 9:268.
  - VEZENEGHO SB, ADDE A, POMMIER DE SANTI V, ISSALY J, CARINCI R, GABORIT P, DUSFOUR I, GIROD R, **BRIOLANT S**. High malaria transmission in a forested malaria focus in French Guiana: How can exophagic *Anopheles darlingi* thwart vector control and prevention measures? *Mem Inst Oswaldo Cruz.*, 2016, 111:561-9.
- l'évaluation de l'efficacité des insecticides et répulsifs,

- l'évaluation de l'observance de la chimioprophylaxie antipaludique et des moyens de lutte antivectorielle,
- 1. CREACH MA, VELUT G DE LAVAL F, **BRIOLANT S**, AIGLE L, MARIMOUTOU C, DEPARIS X, MEYNARD JB, **PRADINES B**, SIMON F, MICHEL R, MAYET A. Factors associated with malaria chemoprophylaxis compliance among French service members deployed in Central African Republic. *Malar J*, 2016, 15:174.
- l'évaluation de dispositifs de microprélèvement en vue de l'analyse quantitative des antipaludiques en milieu biologique,
- l'automatisation de méthode d'analyse multiplexe pour le dosage des antipaludiques.

### 3.17 Liste des publications et communications

#### 3.17.1 Publications internationales

Adde A., Dusfour I., Roux E., Girod R., **Briolant S**. The *Anopheles* Fauna In The Littoral Area Of Cayenne (French Guiana): A Modeling-Mapping Presence Study Using Remotely Sensed Land-Cover Data. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2016, 11:561-569.

Adde A., Roux E., Mangeas M., Dessay N., Nacher M., Dusfour I., Girod R., **Briolant S**. Dynamical Mapping Of *Anopheles* *Darlingi* Densities, The Main Amazonian Malaria Vector, Using Remote Sensing And Meteorological Data. *Plos One.*, 2016, 11:E0164685.

**Argy N**, Bertin GI, Milet J, Hubert V, **Clain J**, **Cojean S**, Houzé P, Tuikue-Ndam N, Kendjo E, Deloron P, **Houzé S**; CNRP Study Group. Preferential expression of domain cassettes 4, 8 and 13 of *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 in severe malaria imported in France. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Mar;23(3):211.e1-211.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2016.10.012. Epub 2016 Oct 20.

**Argy N**, **Kendjo E**, **Augé-Courtoi C**, **Cojean S**, **Clain J**, Houzé P, **Thellier M**, Hubert V, Deloron P, **Houzé S**; CNRP study group. Influence of host factors and parasite biomass on the severity of imported *Plasmodium falciparum* malaria. *PLoS One.* 2017 Apr 14;12(4):e0175328. doi: 10.1371/journal.pone.0175328. eCollection 2017.

Aurégan C, **Argy N**, Hubert V, Aprahamian A, **Clain J**, Cheron G. Résistance acquise à l'atovaquone-proguanil dans un cas importé d'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* chez un jeune enfant. *La Presse Médicale.* 46(3):344-346.

Barata L, Houzé P, Boutbibe K, Zanghi G, Franetich JF, Mazier D, and **Clain J**. In vitro analysis of the interaction between Atovaquone and Proguanil against malaria liver stage. *Antimicrob Agents Chemother.* 60(7): 4333-5.

Boussaroque A, Fall B, **Madamet M**, Camara C, **Benoit N**, Fall M, Nakoulima A, Dionne P, Ba Fall K, Diatta B, Diémé Y, Wade B, **Pradines B**. Emergence Of Mutations In The K13 Propeller Gene Of *Plasmodium Falciparum* Isolates From Dakar, Senegal In 2013-2014. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016, 60:624-627.

Boussaroque A, Fall B, **Madamet M**, Wade Ka, Fall M, Nakoulima A, Fall Kb, Dionne P, **Benoit N**, Diatta B, Diémé Y, Wade B, **Pradines B**. Prevalence Of Anti-Malarial Resistance Genes In Dakar, Senegal From 2013 To 2014. *Malar J.*, 2016, 15:347.

Briand V, Le Hesran JY, Mayxay M, Newton PN, Bertin G, **Houzé S**, Keomany S, Inthavong Y, Vannavong N, Chindavongsa K, Hongvanthong B, Fievet N. Prevalence of malaria in pregnancy in southern Laos: a cross-sectional survey. *Malar J.* 2016 Aug 26;15(1):436. doi: 10.1186/s12936-016-1492-2.

Bruneel F, Tubach F, Mira JP, **Houze S**, Gibot S, Huisse MG, Megarbane B, Choquet C, Corne P, Peytel E, Villers D, Camus C, Bouchaud O, Caumes E, Girard PM, Simon F, Kalloumeh A, Roy C, Durand R, Le Bras J, Matheron S, Wolff M; PALUREA Study Group.. Imported falciparum malaria in adults: host- and parasite-related factors associated with severity. The French prospective multicenter PALUREA cohort study. *Intensive Care Med.* 2016 Oct;42(10):1588-96. doi: 10.1007/s00134-016-4356-x. Epub 2016 May 11.

C Fernandez-Arias, J Rivera-Correa, J Gallego-Delgado, R Rudlaff, Fernandez C, Roussel C, Götz A, Gonzalez S, Mohanty A, Mohanty S, Wassmer S, **Buffet P**, **Ndour PA**, Rodriguez A. Anti-Self

Phosphatidyl serine Antibodies Recognize Uninfected Erythrocytes Promoting Malarial Anemia Cell Host & Microbe 2016 ;19 (2), 194-203

Casalino E, Etienne A, Mentré F, **Houzé S**; Imported Malaria Hospitalization Study Group.. Hospitalization and ambulatory care in imported-malaria: evaluation of trends and impact on mortality. A prospective multicentric 14-year observational study. *Malar J.* 2016 Jun 7;15:312. doi: 10.1186/s12936-016-1364-9.

Creach Ma, Velut G De Laval F, **Briolant S**, Aigle L, Marimoutou C, Deparis X, Meynard Jb, **Pradines B**, Simon F, Michel R, Mayet A. Factors Associated With Malaria Chemoprophylaxis Compliance Among French Service Members Deployed In Central African Republic. *Malar J*, 2016, 15:174.

Douine M, **Musset L**, Corlin F, **Pelleau S**, Pasquier J, Mutricy L, Adenis A, Djossou F, Brousse P, Perotti F, Hiwat H, Vreden S, Demar M, Nacher M. Prevalence of *Plasmodium spp.* in illegal gold miners in French Guiana in 2015: a hidden but critical malaria reservoir. *Malar J*, **2016**. 15:315.

Ehrhardt K, Deregnaucourt C, Goetz Aa, Tzanova T, Gallo V, Arese P, **Pradines B**, Adjalley Sh, Bagrel D, Blandin S, Lanzer M, Davioud-Charvet E. The Redox Cycler Plasmodione Is A Fast-Acting Antimalarial Lead Compound With Pronounced Activity Against Sexual And Early Asexual Blood-Stage Parasites. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2016, 60:5146-58.

Fall B, **Madamet M**, Camara C, **Amalvict R**, Fall M, Nakoulima A, Diatta B, Diémé Y, Wade B, **Pradines B**. Emergence Of *Plasmodium Falciparum* In Vitro Resistance To Monodesethylamodiaquine In Dakar, Senegal In 2014. *Emerg. Infect. Dis.*, 2016, 22:841-845.

**Faway E, Musset L, Pelleau S, Volney B, Casteras J**, Caro V, Menard D, Briolant S, **Legrand E**. *Plasmodium vivax* multidrug resistance-1 gene polymorphism in French Guiana. *Malar J.* **2016**. 15:540.

Faway E, **Musset L**, Pelleau S, Volney B, Casteras J, Caro V, Menard D, **Briolant S**, Legrand E. *Plasmodium Vivax* Multidrug Resistance-1 Gene Polymorphism In French Guiana. *Malar J.*, 2016, 15:540.

Gabryszewski SJ, Dhingra SK, Combrinck JM, Lewis IA, Callaghan PS, Hassett MR, Siriwardana A, **Musset L**, Smith PJ, Llinás M, Egan TJ, Roepe PD, Fidock DA. Evolution of Fitness Cost-Neutral Mutant PfCRT Conferring P. falciparum 4-Aminoquinoline Drug Resistance is Accompanied by Altered Digestive Vacuole Physiology and Reduced Metabolic Stress. *PLOS Pathogens*, **2016**. 10: epub.

Gabryszewski SJ, Modchang C, **Musset L**, Chookajorn T, David A Fidock. Combinatorial genetic modeling of *pfcr*-mediated drug resistance evolution in *Plasmodium falciparum*. *Mol Biol Evol*, **2016**. 33: 1554-1570.

Gaillard T, Dormoi J, **Madamet M, Pradines B**. Macrolides In Malaria. *Malar. J.*, 2016, 15:85.

Gaillard T, **Madamet M**, Tsombeng Ff, Dormoi J, **Pradines B**. Antibiotics In Malaria Therapy: Which Antibiotics Except Tetracyclines And Macrolides May Be Used Against Malaria? *Malar J.*, 2016, 15:556.

Gendrot M, Fall B, **Madamet M**, Fall M, Wade Ka, **Amalvict R**, Nakoulima A, **Benoit N**, Diawara S, Diémé Y, Diatta B, Wade B, **Pradines B**. Absence Of Association Between Polymorphisms In The Ring E3 Ubuquitin-Protein Ligase Gene And Ex Vivo Susceptibility To Conventional Antimalarial Drugs In *Plasmodium Falciparum* Isolates From Dakar, Senegal. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, 60:5010-5013.

Javelle E, **Madamet M**, Gaillard T, Velut G, Surcouf C, Michel R, Garnotel E, Simon F, **Pradines B**. Delayed P. *Falciparum* Malaria After Doxycycline Prophylaxis, Central African Republic. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2016, 60:2592-2593.

Lalève A, Vallières C, Golinelli MP, Bouton C, Pawlik G, Tindall SM, Avery SV, Clain J, and Meunier B. The antimalarial drug primaquine targets Fe-S cluster proteins and yeast respiratory growth. *Redox Biology*. 7: 21–29.

**Madamet M, Briolant S, Amalvict R, Benoit N, Bouchiba H, Cren J, Pradines B**. The *Plasmodium Falciparum* Chloroquine Resistance Transporter Is Associated With Ex Vivo P. *Falciparum* Parasite Response To Pyronaridine. *Parasit Vect.*, 2016, 9:77.

Menard D, Nimol K, Beghain J, Adegnik A, Kremsner P, Ramharther M, Fandeur T, Sirima S, **Houzé S**, Djallé D, Vigan-Womas I, Randrianarivelosia M, Sutherland C, Leelawong M, Herrera S, Laminou I, Silué K, Cui L, Syafruddin D, Boum Y, Ferreira-da-Cruz MF, Lacerda M, **Pradines B**, Collet L, Fall B, Tahar R, Toure O, Dieye A, **Musset L**, Kano S, Jiang L, Cao J, Chen JH, Zakeri S, Sattabongkot J,

Niaré K, Noedl H, Fuehrer HP, Berry A, Menard S, Eboumbou Moukoko C, Morlais I, Espino FE, Mazarati JB, Na-Bangchang K, Nambozi M, Muhindo Mavoko H, Barnadas C, Wini L, Alemu A, Khan W, Shafiul Alam M, Lin Hua T, Lin Hua T, Jahirul Karim M, Phuc BQ, Lin K, Rahim Awab G, Das Thakur G, Khanthavong M, Sheikh Omar A, Warsame M, Bustos M, Kim S, Eam R, Berne L, Khean C, Chy S, Ken M, Loch K, Canier L, Duru V, **Legrand E**, Stokes B, Straimer J, Witkowski B, Fidock D, Rogier C, Ringwald P, Arieu F, Mercereau-Puijalon O. A worldwide map of *Plasmodium P. falciparum* artemisinin resistance. *New England J Med*, **2016**. 374: 2453-2464.

Mint Lekweiry Km, Ould Ahmedou Salem Ms, Cotteaux-Lautard C, Jarjaval F, Marin-Jauffre A, Bogreau H, Basco L, **Briolant S**, Mohamed Salem Boukhany Ao, Brahim Ko, Pagès F. Circumsporozoite Protein Rates, Blood-Feeding Pattern And Frequency Of Knockdown Resistance Mutations In *Anopheles* Spp. In Two Ecological Zones Of Mauritania. *Parasit. Vect.*, 2016, 9:268.

Naissant B, Dupuy F, Duffier Y, Lorthiois A, Duez J, Scholz J, **Buffet P**, Merckx A, Bachmann A, Lavazec C. *Plasmodium falciparum* STEVOR phosphorylation regulates host erythrocyte deformability enabling malaria parasite transmission. *Blood* 2016;01-690776

Otienoburu SD, Maïga-Ascofaré O, Schramm B, Jullien V, Jones JJ, Zolia YM, Houzé P, Ashley EA, Kiechel JR, Guérin PJ, Le Bras J, **Houzé S**. Selection of *Plasmodium falciparum* pfcrt and pfmdr1 polymorphisms after treatment with artesunate-amodiaquine fixed dose combination or artemether-lumefantrine in Liberia. *Malar J*. 2016 Sep 5;15:452. doi: 10.1186/s12936-016-1503-3.

Pivkin IV, Peng Z, Karniadakis GE, Buffet PA, Dao M, Suresh S. Biomechanics of red blood cells in human spleen and consequences for physiology and disease *PNAS* 2016;113 (28), 7804-7809

Pommier De Santi V, Dia A, Adde A, Hyvert G, Galant J, Mazevet M, Nguyen C, Vezenegho Sb, Dusfour I, Girod R, **Briolant S**. Malaria In French Guiana Linked To Illegal Gold Mining. *Emerg. Infect. Dis.*, 2016, 22:344-346.

Pommier de Santi V, Djossou FC, Barthes N, Bogreau HC, Hyvert G, Nguyen C, **Pelleau S, Legrand E, Musset L**, Nacher M, Briolant SC. Malaria hyperendemicity and risk for artemisinin resistance among illegal gold miners, French Guiana. *Emerg Infect Dis*, **2016**. 22: 903-906.

Pommier De Santi V, Djossou Fc, Barthes N, Bogreau Hc, Hyvert G, Nguyen C, Pelleau Sc, Legrand E, Musset L, Nacher M, **Briolant Sc**. Malaria Hyperendemicity And Risk For Artemisinin Resistance Among Illegal Gold Miners, French Guiana. *Emerg. Infect. Dis.*, 2016, 22:903-906.

Pommier De Santi V, Girod R, Mura M, Dia A, **Briolant S**, Djossou F, Dusfour I, Mendibil A, Simon F, Deparis X, Pagès F. Epidemiological And Entomological Studies Of A Malaria Outbreak Among French Armed Forces Deployed At Illegal Gold Mining Sites Reveal New Aspects Of The Disease's Transmission In French Guiana. *Malar. J.*, 2016, 15:35.

Rahman R, Martin MJ, Persaud S, Ceron N, Kellman D, **Musset L**, Carter KH, Ringwald P. Continued Sensitivity of *Plasmodium falciparum* to Artemisinin in Guyana, With Absence of Kelch Propeller Domain Mutant Alleles. **2016**. *Open Forum Infect Dis*. 30: epub.

Roseau Jb, **Pradines B**, Paleiron N, Vedy S, **Madamet M**, Simon F, Javelle E. Failure Of Dihydroartemisinin Plus Piperazine Treatment Of Falciparum Malaria By Under-Dosing In An Overweight Patient. *Malar J.*, 2016, 15:479.

Roussel C\*, Dussiot M\*, Marin M, Morel A, Ndour A, Duez J, Le Van Kim C, Hermine O, Colin Y, **Buffet P\***, Amireault P\* Spherocytic shift of red blood cells during storage provides a quantitative whole cell-based marker of the storage lesion. *Transfusion*. In press

Roussel C, Caumes E, **Thellier M**, Ndour PA, **Buffet PA**, and **Jauréguiberry S**. Artesunate to Treat Severe Malaria in Travelers: Review of Efficacy and Safety and Practical Implications. *Journal of travel medicine*. In press

**S Jauréguiberry, M Thellier**, E Caumes, **P Buffet**. Artesunate for Imported Severe Malaria in Nonendemic Countries. *Clinical infectious diseases* 2016 ;62(2) :270.

Seidina AS Diakité, Papa Alioune Ndour, Valentine Brousse, Frederick Gay, Camille Roussel, Sylvestre Biligui, Michaël Dussiot, Virginie Prendki, Tatiana M Lopera-Mesa, Karim Traoré, Drissa Konaté, Saibou Doumbia, Jérôme Cros, Safi Dokmak, Rick M Fairhurst, Mahamadou Diakité, **Pierre A Buffet** Stage-dependent fate of *Plasmodium falciparum*-infected red blood cells in the spleen and sickle-cell trait-related protection against malaria *Malaria Journal* 2016 ;15 (1), 482

Singana Bp, Bogreau H, Matondo Bd, Dossou-Yavo Lr, Casimiro Pn, Mbouka R, Yen Ha Nguyen K, **Pradines B**, Basco Lk, Ndounga M. Malaria Prevalence And Antimalarial Drug Efficacy In Owando,

Northern Congo. *Malar. J.*, 2016, 15:16.

Tandina F, **Almeras L**, Koné Ak, Doumbo Ok, Raoult D, Parola P. Use Of Maldi-Tof Ms And Culturomics To Identify Mosquitoes And Their Midgut Microbiota. *Parasites And Vectors.*, 2016, 10:495.

Vezenegho Sb, Adde A, Pommier De Santi V, Issaly J, Carinci R, Gaborit P, Dusfour I, Girod R, **Briolant S**. High Malaria Transmission In A Forested Malaria Focus In French Guiana: How Can Exophagic *Anopheles Darlingi* Thwart Vector Control And Prevention Measures? *Mem Inst Oswaldo Cruz.*, 2016, 111:561-9.

### 3.17.2 Publications nationales

[Rapid diagnostic test for malaria]. Houzé S. *Bull Soc Pathol Exot.* 2017 Feb;110(1):49-54. doi: 10.1007/s13149-017-0549-y. Epub 2017 Feb 7. French

### 3.17.3 Communications internationales

#### 3.17.3.1 Orales

Adde A, Roux E, Mangeas M, Dessay N, Nacher M, Dusfour I, Girod R, **Briolant S**. Dynamical Mapping Of *Anopheles Darlingi* Densities In A Residual Malaria Transmission Area Of French Guiana By Using Remote Sensing And Meteorological Data, International Symposium On Environnement And Health, August 14 - 20, 2016 Galway, Ireland.

Gabryzweski S, Lee MCS, Straimer J, Ng C, Gnadig N, Veiga MI, Dhingra S, Modchang C, Lee A, Vanaerschot M, Ross L, **Pelleau S**, Witkowski B, **Musset L**, Chookajorn T, Menard D, **Fidock DA**. 2016. Leveraging Genome Editing to Define the Genetic Basis of Antimalarial Drug Resistance. *Keystone malaria symposia : Drug Discovery for Parasitic Diseases*, 24-28<sup>th</sup> January, Tahoe City (USA).

**Musset L**, 2016. Molecular marker studies: update on recent studies/surveillance conducted (methodology and results). *XV Reunión Anual de Evaluación de AMI/RAVREDA*, 3-5<sup>th</sup> May, Bogota (Colombie).

**S Houzé, V Hubert, C Maréchal, N Argy**, T Lamy, SSalpeter CellsCheck® Automated Malaria Diagnosis: A new tool in the Fight Against Malaria.. ECCMID, Amsterdam, Avril 2016.

#### 3.17.3.2 Affichées

**Veronique Hubert, Céline Maréchal, Nicolas Argy**, Francoise Gay Andrieu, Anne Bertrand-Pinault, **Sandrine Houzé** Evaluation of the VIKIA Malaria Ag Pf/Pan Malaria Rapid Diagnostic Test in a non-endemic setting.. ECCMID, Amsterdam, Avril 2016 (P)

### 3.17.4 Communications nationales

**Pradines B**. Les Chimiorésistances Des *Plasmodium* : Surveillance Et Alternatives Thérapeutiques. Tropiques En Marche, Aubusson, France, 18-20 Mai 2016 (*Invité*).

**Pradines B**. Nouveaux Marqueurs Moléculaires De Résistance Aux Antipaludiques. Réunion Nationale Palsud, Paris, France, 1 Avril 2016 (*Invité*).

**Pradines B**. Emergence And Spread Of Resistance To Artemisinin-Based Combination Therapies (Act). Updating Of The In Vitro Data, Identification Of Molecular Markers And Clinical Data. Séminaire De Neurosciences, Marseille, France, 6 Octobre 2016 (*Invité*).

Kowouvi K, Lamagnen G, Alies B, Dormoi J, **Madamet M**, Malvy D, Barthelemy P, Gauden K, Grislain L, **Pradines B**, Millet P. Place Du Bleu De Méthylène Dans Le Traitement Du Paludisme : Vers Une Trithérapie Pour Lutter Contre Le Développement Des Chimiorésistances ? Xxii<sup>es</sup> Actualités Du Pharo, Marseille, France, 5-7 Octobre 2016.

Pommier De Santi V, Aissata D, Adde A, Hyvert G, Galant J, Mazevet M, Nguyen C, Issaly J, Vezenegho Sb, Gaborit P, Carinci R, Girod R, **Briolant S**. Malaria In French Guiana: Reality Of A Situation Closely Linked To Illegal Gold Mining. 7ème Biennales De La Recherche Du Service De Santé Des Armées. 28-29 Juin 2016 Ecole Du Val De Grâce, Paris.

Pommier De Santi V, Djossou F, Barthes N, Nguyen C, Bogreau H, Hyvert G, **Briolant S**. Chercher L'or, Trouver Le Paludisme. 7ème Biennales De La Recherche Du Service De Santé Des Armées. 28-29 Juin 2016 Ecole Du Val De Grâce, Paris.

Apport de l'Illumigene Malaria dans le diagnostic du paludisme d'importation. **N Argy**, C Bonnal, D Haouchine, **S Houze**. Congrès de la RICAI, Paris, 2016 (P)

Nouvelles techniques dans le diagnostic du paludisme. **S Houzé**. XIIème Journée de Microbiologie Clinique, Paris (invitée)

Validation du RAL STAINER pour le diagnostic du paludisme et autres parasitoses. D. Haouchine, C. Bonnal, **N Argy**, **S Houze**. Congrès de la Société Française de Parasitologie, Toulouse, 2017 (P)

Apport de l'Illumigene Malaria dans le diagnostic du paludisme d'importation. **N Argy**, C Bonnal, D Haouchine, **S Houze**. Congrès de la Société Française de Parasitologie, Toulouse, 2017 (P)

Evaluation du kit Plasmodium Typage (Bio Evolution) pour la détection de *Plasmodium spp.* **C Kamaliddin**, V Joste, **V Hubert**, **C Maréchal**, **Sandrine Houzé**, correspondants du CNR-Paludisme. Congrès de la Société Française de Parasitologie, Toulouse, 2017 (P)

Etude rétrospective de la chimiosensibilité aux antipaludiques présents dans les ACTs de 2010 à 2016. S Cojean, J Clain, B Pradines, N Argy, V Hubert, E Kendjo, C Maréchal, L Cicéron, G Thaboulet, C Moisant, S Houzé. Congrès de la Société Française de Parasitologie, Toulouse, 2017 (P)

### 3.18 Coopération avec les laboratoires environnementaux et d'hygiène

De par la thématique traitée par le CNR, le paludisme, aucune interaction avec les laboratoires environnementaux et d'hygiène n'a lieu.

En Guyane, zone d'endémie du paludisme, des échanges ont lieux régulièrement entre le LA-ZE et le service de démoustication de la collectivité territoriale de Guyane (partage d'information, d'expérience etc...) ainsi que le secteur santé et environnement de l'ARS Guyane qui est en charge de la communication, de la distribution de moustiquaires et de l'éducation à la santé (ex : organisation conjointe de journée de sensibilisation aux paludisme chez les scolaires etc...).

## 4 Programme d'activité 2017

Le programme d'activité du CNR Paludisme a été développé dans le dossier de candidature pour le mandat 2017 – 2022, et repose sur la réorganisation des activités telle qu'elle a été proposée avec un pôle Zone non endémique et un pôle Zone endémique.

Il se décline essentiellement sur la poursuite de ses activités de surveillance du paludisme d'importation en France métropolitaine, et dans les DOM indemnes de paludisme (Antilles françaises et La Réunion) et du paludisme autochtone en Guyane et à Mayotte, en collaboration avec SPF, les CIRE régionales et les ARS. A ce titre, au plan du recrutement, les collaborations mises en place en 2013 avec la Réunion et en 2014 avec Mayotte vont se poursuivre. La transmission des isolats importés aux Antilles (Guadeloupe et Martinique) sera mise en place.

Les outils diagnostiques de la babésiose seront développés au cours de cette année.

Les laboratoires du CNR vont poursuivre leur démarche de qualité en vue de l'accréditation des actes de diagnostic.

Les laboratoires du CNR vont poursuivre la surveillance de la sensibilité des isolats de *P. falciparum* aux antipaludiques en développant de nouveaux tests *ex vivo* ou *in vitro* performants éventuels, comme le test de survie (RSA)

Les laboratoires du CNR vont poursuivre le suivi des marqueurs moléculaires de résistance aux anti-paludiques, et la validation de nouveaux marqueurs. Le séquençage des isolats remarquables associés à des dossiers cliniques et épidémiologiques complets, participera à la validation de nouveaux marqueurs.

Enfin, les activités de centre collaborateur OMS du laboratoire continueront à être déployées dans le cadre des termes de référence fixées avec l'OMS

## 5 Références bibliographiques

- Baker, J., J. McCarthy, M. Gatton, D. E. Kyle, V. Belizario, J. Luchavez, D. Bell & Q. Cheng, (2005) Genetic diversity of *Plasmodium falciparum* histidine-rich protein 2 (PfHRP2) and its effect on the performance of PfHRP2-based rapid diagnostic tests. *J Infect Dis* **192**: 870-877.
- Basco, L. K. & J. Le Bras, (1992) *In vitro* activity of pyronaridine against African strains of *Plasmodium falciparum*. *Ann Trop Med Parasitol* **86**: 447-454.
- Basco, L. K. & J. Le Bras, (1993) *In vitro* activity of artemisinin derivatives against African isolates and clones of *Plasmodium falciparum*. *Am J Trop Med Hyg* **49**: 301-307.
- Basco, L. K. & J. Le Bras, (1994) *In vitro* susceptibility of Cambodian isolates of *Plasmodium falciparum* to halofantrine, pyronaridine and artemisinin derivatives. *Ann Trop Med Parasitol* **88**: 137-144.
- Basco, L. K. & P. Ringwald, (2003) *In vitro* activities of piperazine and other 4-aminoquinolines against clinical isolates of *Plasmodium falciparum* in Cameroon. *Antimicrob Agents Chemother* **47**: 1391-1394.
- Brasseur, P., J. Kouamouo, R. S. Moyou & P. Druilhe, (1990) Emergence of mefloquine-resistant malaria in Africa without drug pressure. *Lancet* **336**: 59.
- Briolant, S., M. Baragatti, P. Parola, F. Simon, A. Tall, C. Sokhna, P. Hovette, M. M. Mamfoumbi, J. L. Koeck, J. Delmont, A. Spiegel, J. Castello, J. P. Gardair, J. F. Trape, M. Kombila, P. Minodier, T. Fusai, C. Rogier & B. Pradines, (2009) Multinomial *in vitro* distribution model suitable for the distribution of *Plasmodium falciparum* chemosusceptibility to doxycycline. *Antimicrob Agents Chemother* **53**: 688-695.
- Briolant S, Wurtz N, Zettor A, Rogier C, **Pradines B**, (2010). Susceptibility of *Plasmodium falciparum* isolates to doxycycline is associated with *pftetQ* sequence polymorphisms and *pftetQ* and *pfmdt* copy numbers. *J Infect Dis*. **201**: 153-159.
- Cojean, S., V. Hubert, J. Le Bras, R. Durand, (2006) Resistance to dihydroartemisinin. *Emerg Infect Dis* **12**:1798-1799.
- Dedet, J. P., P. Germanetto, G. Cordoliani, O. Bonnevie & J. Le Bras, (1988) [*In vitro* activity of various antimalarials (chloroquine, amodiaquine, quinine and mefloquine) against 32 isolates of *Plasmodium falciparum* in French Guiana]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* **81**: 88-93.
- Duru, V., N. Khim, R. Leang, S. Kim, A. Domergue, N. Kloeung, S. Ke, S. Chy, R. Eam, C. Khean, K. Loch, M. Ken, D. Lek, J. Beghain, F. Arieu, P. J. Guerin, R. Huy, O. Mercereau-Puijalon, B. Witkowski, and D. Menard. 2015. *Plasmodium falciparum* dihydroartemisinin-piperazine failures in Cambodia are associated with mutant K13 parasites presenting high survival rates in novel piperazine *in vitro* assays: retrospective and prospective investigations. *BMC medicine* **13**:305.
- Jambou, R., E. Legrand, M. Niang, N. Khim, P. Lim, B. Volney, M. T. Ekala, C. Bouchier, P. Esterre, T. Fandeur & O. Mercereau-Puijalon, (2005) Resistance of *Plasmodium falciparum* field isolates to *in-vitro* artemether and point mutations of the SERCA-type PfATPase6. *Lancet* **366**: 1960-1963.
- Kaddouri, H., S. Nakache, S. Houzé, F. Mentré & J. Le Bras, (2006) Drug Susceptibility of *Plasmodium falciparum* Clinical Isolates from Africa using Plasmodium Lactate Dehydrogenase Immunodetection Assay and inhibitory Emax model for precise IC50 measurement. *Antimicrob Agents Chemother*. **50**: 3343-3349.
- Kaddouri, H., S. Nakache, S. Houzé, F. Mentré & J. Le Bras, (2006) Assessment of the drug susceptibility of *Plasmodium falciparum* clinical isolates from africa by using a Plasmodium lactate dehydrogenase immunodetection assay and an inhibitory maximum effect model for precise measurement of the 50-percent inhibitory concentration. *Antimicrob Agents Chemother* **50**: 3343-3349.
- Le Bras, J., P. Deloron, J. F. Hartmann, P. Coulanges, H. V. Dourado & B. Larouze, (1984) Application of an *in vitro* semi-microtest to the study of drug sensitivity of 66 *Plasmodium falciparum* isolates from 15 countries. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **78**: 485-488.
- Legrand, E., M. Demar, B. Volney, M. T. Ekala, M. Quinternet, C. Bouchier, T. Fandeur, C. Rogier, B. Carme, O. M. Puijalon & P. Esterre, (2007) First case of emergence of atovaquone resistance in

*Plasmodium falciparum* during second-line atovaquone-proguanil treatment in South America. *Antimicrob Agents Chemother* **51**: 2280-2281.

Legrand E., J. Yrinesi, M.T. Ekala, J. Péneau, B. Volney, F. Berger, C. Bouchier, S. Bertani, L. Musset, J.B. Meynard & O. Mercereau-Puijalon, (2012) Discordant temporal evolution of *Pfprt* and *Pfmdr1* genotypes and *Plasmodium falciparum* *in vitro* drug susceptibility to 4-aminoquinolines after drug policy change in French Guiana. *Antimicrob Agents Chemother.*; **56** :1382-1389.

Musset, L., J. Le Bras & J. Clain, (2007) Parallel evolution of adaptive mutations in *Plasmodium falciparum* mitochondrial DNA during atovaquone-proguanil treatment. *Mol Biol Evol* **24**: 1582-1585.

Musset, L., B. Pradines, D. Parzy, R. Durand, P. Bigot & J. Le Bras, (2006b) Apparent absence of atovaquone/proguanil resistance in 477 *Plasmodium falciparum* isolates from untreated French travellers. *Publi perso* **1** **57**: 110-115.

Noedl, H., J. Bronnert, K. Yingyuen, B. Attlmayr, H. Kollaritsch & M. Fukuda, (2005) Simple histidine-rich protein 2 double-site sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for use in malaria drug sensitivity testing. *Antimicrob Agents Chemother* **49**: 3575-3577.

Ntoumi, F., H. Contamin, C. Rogier, S. Bonnefoy, J. F. Trape & O. Mercereau-Puijalon, (1995) Age-dependent carriage of multiple *Plasmodium falciparum* merozoite surface antigen-2 alleles in asymptomatic malaria infections. *Am J Trop Med Hyg* **52**: 81-88.

Pradines, B., A. Tall, T. Fusai, A. Spiegel, R. Hienne, C. Rogier, J. F. Trape, J. Le Bras & D. Parzy, (1999) *In vitro* activities of benflumetol against 158 Senegalese isolates of *Plasmodium falciparum* in comparison with those of standard antimalarial drugs. *Antimicrob Agents Chemother* **43**: 418-420.

Price, R. N., A. C. Uhlemann, A. Brockman, R. McGready, E. Ashley, L. Phaipun, R. Patel, K. Laing, S. Looareesuwan, N. J. White, F. Nosten & S. Krishna, (2004) Mefloquine resistance in *Plasmodium falciparum* and increased *pfmdr1* gene copy number. *Lancet* **364**: 438-447.

Ringwald, P., J. Bickii & L. K. Basco, (1998) Amodiaquine as the first-line treatment of malaria in Yaounde, Cameroon: presumptive evidence from activity *in vitro* and cross-resistance patterns. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **92**: 212-213.

Robert, F., F. Ntoumi, G. Angel, D. Candito, C. Rogier, T. Fandeur, J. L. Sarthou & O. Mercereau-Puijalon, (1996) Extensive genetic diversity of *Plasmodium falciparum* isolates collected from patients with severe malaria in Dakar, Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **90**: 704-711.

Savini, H., H. Bogreau, L. Bertaux, H. Bouchiba, P. Kraemer, D. Parzy, E. Garnotel, C. Rogier, F. Simon & B. Pradines, (2008) First case of emergence of atovaquone-proguanil resistance in *Plasmodium falciparum* during treatment in a traveler in Comoros. *Antimicrob Agents Chemother* **52**: 2283-2284.

Snounou, G., S. Viriyakosol, X. P. Zhu, W. Jarra, L. Pinheiro, V. E. do Rosario, S. Thaithong & K. N. Brown, (1993) High sensitivity of detection of human malaria parasites by the use of nested polymerase chain reaction. *Mol Biochem Parasitol* **61**: 315-320.

Veron, V., S. Simon, B. Carne, (2009) Multiplex real-time PCR detection of *P. falciparum*, *P. vivax* and *P. malariae* in human blood samples. *Exp Parasitol* **121**: 346-351.

WHO, (2003) Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria. In. W. a. H. Organization (ed). Geneva: World and Health Organization, pp.

WHO, (2009) World malaria report. In. W. a. H. Organization (ed). Geneva: World and Health Organization, pp.

Witkowski B, Amaratunga C, Khim N, Sreng S, Chim P, Kim S, Lim P, Mao S, Sopha C, Sam B, Anderson JM, Duong S, Chuor CM, Taylor WR, Suon S, Mercereau-Puijalon O, Fairhurst RM, Menard D 2013. Novel phenotypic assays for the detection of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Cambodia: in-vitro and ex-vivo drug-response studies. *Lancet Infect Dis*, 13, 1043-1049.