



HAL
open science

Coinfection VIH et paludisme d'importation : exemple de la France

Christian Serge Honoré Mouala

► **To cite this version:**

Christian Serge Honoré Mouala. Coinfection VIH et paludisme d'importation : exemple de la France. Médecine humaine et pathologie. Sorbonne Université, 2018. Français. NNT: 2018SORUS232 . tel-02481137

HAL Id: tel-02481137

<https://theses.hal.science/tel-02481137v1>

Submitted on 17 Feb 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE DE DOCTORAT DE SORBONNE UNIVERSITÉ

Spécialité

Santé publique- Epidémiologie

Ecole doctorale 393

Pierre Louis de Santé Publique à Paris : Epidémiologie et sciences de l'information biomédicale

Présentée par

M. MOUALA Christian Serge Honoré

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE SORBONNE UNIVERSITÉ

Sujet de la thèse :

Coinfection VIH et paludisme d'importation : Exemple de la France

soutenue le 24 Avril 2018

devant le jury composé de :

Madame Dominique Costagliola	Directeur de thèse
Monsieur Jean Gaudart	Rapporteur
Monsieur Xavier Anglaret	Rapporteur
Monsieur Renaud Piarroux	Examineur

Laboratoire où la thèse a été préparée

UMR-S 1136 Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (IPLESP), Sorbonne Université, INSERM

Equipe : Epidémiologie clinique de l'infection à VIH : stratégies thérapeutiques et comorbidités

56 Bd V Auriol, CS81393, 75646 PARIS Cedex 13, France

Tel :33(0)1 42 16 42 82 Fax : 33(0)1 42 16 42 61

REMERCIEMENTS

A notre directrice de Thèse, Madame la Professeure Dominique Costagliola.

En acceptant d'être directrice de thèse, vous m'avez permis de poursuivre dans la voie de la recherche. Votre énergie à monter les projets m'impressionne. Nous vous sommes reconnaissant de la confiance accordée depuis plusieurs années et de votre soutien sans faille dans notre parcours.

Aux membres du jury,

Aux rapporteurs, Messieurs les Professeurs Jean Gaudart et Xavier Anglaret.

C'est un honneur pour nous que vous ayez accepté de juger ce travail, par votre expertise dans le domaine de la Santé Publique, de l'infection à VIH, du paludisme et des maladies tropicales. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Renaud Piarroux.

Vous nous faites l'honneur d'être membre du jury de cette thèse, par votre expertise dans le domaine de la parasitologie et nous vous en remercions.

A Madame la Professeure Sophie Matheron.

Merci de l'intérêt que vous portez à ce travail et pour l'avoir suivi de près ou de loin. Soyez assurée de notre profonde gratitude.

A Madame Marguerite Guiguet, co-directrice de Thèse.

Nous vous remercions infiniment d'avoir accepté de co-diriger ce travail tout au long de ces années. Vous m'avez fait découvrir le monde de l'épidémiologie. Soyez assurée de notre reconnaissance pour le temps que vous nous avez consacré.

Un grand merci à vous Docteur Sophie Grabar pour vos précieux conseils.

Au Docteur Sandrine Houzé, votre expérience en parasitologie ainsi que le regard que vous avez porté sur ce travail a contribué énormément à cette thèse. Merci infiniment pour votre patience, notamment lors des retours aux dossiers médicaux.

A l'équipe UMR-S 1136 INSERM pour leur aide au sujet de la Base de données FHDHANRS CO4 et des discussions méthodologiques. Merci infiniment pour votre patience tout au long de cette thèse. Travailler avec vous au sein de l'Unité UMR-S 1136 a été un plaisir de tous les jours.

Nous tenons à remercier également le Docteur Jean-Loup Rey, du GIP-ESTHER qui nous a inspiré sur le VIH et le Professeur Jean Delmont de l'Hôpital Nord de Marseille sur le paludisme, chacun ayant eu la gentillesse de suivre notre parcours de recherche, avec l'enthousiasme et la passion toujours critiques.

Merci à vous Docteur Pierre Somse pour vos précieux conseils. Nous vous sommes reconnaissant pour vos encouragements.

Merci également à la Professeure Mireille Prince-David et au Docteur Meskerem Grunitzky Bekele pour vos encouragements. Soyez assurées de notre reconnaissance.

Au Professeur Christian Courpotin, Cher Christian Sénior, merci pour vos encouragements et votre patience lors de nos missions conjointes de terrain.

Merci à cette merveilleuse équipe de la Croix Rouge Française, Guillaume Adam et les docteurs Bernard Simon, Tuan Tran-Minh et Pierre-Marie David, pour m'avoir permis de m'impliquer dans de nombreux projets avec les équipes des Centres de traitements Ambulatoires (CTA).

Au Professeur Kagni Alem et à Monsieur Tharcisse Urayeneza, merci pour l'amitié et vos œuvres littéraires qui nous ont permis de m'évader un peu à Lomé.

Aux Partenaires du projet sans lesquels ce projet n'aurait jamais pu être réalisé : INSERM, SIDACTION, ANRS. Soyez assurée de notre profonde gratitude.

Notre profonde gratitude à toutes les personnes infectées par le VIH, anonymes, qui par leur consentement, permettent chaque jour à la recherche de faire des progrès pour mieux comprendre le VIH et le combattre.

A Monsieur Michel Sidibé, pour tout ce que vous entreprenez dans la lutte contre le VIH, et la passion que vous transmettez, soyez assuré de notre admiration et recevez nos sincères remerciements.

Enfin à ma famille,

A Fily Mouala, mon épouse. Merci pour ton affection de tous les jours. Merci d'avoir changé ma vie et de me suivre dans toutes mes aventures, ta présence me comble de bonheur.

A mes enfants Pauline, Nandy, Mayane et Madou pour leurs affections et les encouragements.

A mes parents, Maman Pauline, Maman Fanta, Paul-Germain, Médard Mapa, Marinette, Yves-Thierry, Blandine, Arnaud et Ingrid Mouala, Coumba, Oumou, Modibo et Djery Papus Sidibé

Toute notre gratitude à Papa Germain Mouala et Mamadou Sidibé.

A mon homonyme, Honoré Mouala. Merci infiniment pour la dynastie Sakounda !

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	2
Résumé de la thèse	7
Summary	8
Production scientifique en relation avec la thèse	9
Abréviations	10
1-INTRODUCTION.....	11
2-CONTEXTE ET MESURE DU PROBLEME.....	15
2-1 L'infection à VIH.....	15
2.1.1 Physiopathologie.....	15
2.1.2 Epidémiologie de l'infection à VIH en France	16
2-2 Le paludisme.....	18
2.2.1 Physiopathologie du paludisme.....	18
2.2.1.1 Le paludisme autochtone en France.....	20
2.2.1.2 La chimiorésistance.....	21
2.2.1.3 Les mécanismes de la prémunition contre le paludisme.....	22
2.2.2 Définition du paludisme grave OMS 2000	22
2.2.3 Définition de la Conférence de consensus, recommandation pour la pratique clinique 2007 : prise en charge et prévention du paludisme d'importation à <i>P. falciparum</i>	25
2-3 Eléments du débat sur la coïnfection VIH et paludisme	28
3-ETUDE DE L'ASSOCIATION DU VIH ET DU PALUDISME D'IMPORTATION : EXEMPLE DE LA FRANCE.	36
3-1 Objectifs de la thèse.....	36
3-2 Matériel et Méthodes.....	37
3.2.1 Sélection de sujets infectés par le VIH.....	37
3.2.1.1 Base de données Hospitalière Française sur l'infection à VIH	37
3.2.1.2 Le retour aux dossiers médicaux dans les CISIH	40
3.2.1.3 Etude de faisabilité du projet de recherche à partir des données de la FHDH ANRS CO4.	42

3.2.1.4 Sélection des sujets infectés par le VIH	45
3.2.2 Sélection des sujets non infectés par le VIH	48
3.2.3 Evaluation du VIH et du paludisme d'importation en France.....	49
3.2.3.1 : Analyse des facteurs associés au risque d'accès de paludisme sévère dans la FHDH ANRS CO4.	49
3.2.3.2 Analyse de l'impact du VIH sur la gravité de l'accès palustre	51
3-3 Contributions	54
3.3.1 Facteurs de risques associés à l'accès palustre sévère chez les sujets infectés par le VIH en utilisant les données de la FHDH ANRS CO 4	56
3.3.1.1 Article publié dans la revue JAIDS.....	57
3.3.2 Analyse de l'impact du VIH sur la sévérité de l'accès palustre d'importation.....	58
3.3.2.1 Article publié dans la revue AIDS.	67
4-DISCUSSION GENERALE.....	76
4.1- Limites associées à ce travail de thèse.....	77
4.2- L'infection à VIH-1 est-elle un facteur de risque de paludisme sévère en tant que telle ou est-ce uniquement l'immunodépression associée à l'infection VIH ?	81
4.3- La définition de la sévérité dans le paludisme d'importation	85
4.4- Les recommandations aux voyageurs	86
4.5- Qu'est ce qui a changé dans les directives et recommandations depuis notre dernière publication en 2009 ?.....	91
5-CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	95
Peut-on améliorer les méthodes de prévention actuelles ?.....	96
6-BIBLIOGRAPHIE	99
7-ANNEXE I: QUESTIONNAIRE CONCERNANT LES DONNEES DISPONIBLES DANS LES DOSSIERS CLINIQUES	111

Résumé de la Thèse

Titre : Coinfection VIH et paludisme d'importation : Exemple de la France

L'interaction entre l'infection à VIH-1 et le paludisme est un problème compliqué et important dans les pays d'Afrique subsaharienne en raison de la superposition épidémiologique et géographique. Nous présentons dans ce travail l'étude de cette coinfection dans le contexte de pays développés.

Ce travail présente deux contributions afin d'apporter une meilleure connaissance sur cette coinfection, plus spécifiquement de l'effet de l'infection à VIH sur le paludisme.

Concernant l'étude des facteurs VIH associés à la sévérité de l'accès palustre, l'analyse a porté sur les patients VIH issus de la FHDH ANRS CO4. Nous avons observé que la sévérité de l'accès palustre était associée à un nombre de cellules T CD4 bas et que le risque d'accès palustre sévère semblait plus faible chez les patients au retour d'un séjour dans une zone d'endémie palustre à forte prévalence de chloroquino-résistance (zone 3) que dans une zone à plus faible prévalence de chloroquino-résistance (zone 2).

Concernant l'étude de l'impact de l'infection à VIH et de l'état immunitaire sur l'accès palustre, l'analyse qui a porté sur la comparaison des sujets exposés au VIH et des sujets non exposés a montré une association entre l'immunodépression ($CD4 < 350 /mm^3$) et la sévérité du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. L'absence de la chimioprophylaxie est également associée à la sévérité de l'accès palustre, justifiant ainsi l'adaptation des messages et mesures de prévention pour tous les patients, y compris pour ceux originaires des zones d'endémies palustres, dans le but de réduire la morbidité évitable liée au paludisme.

Mots-clefs : infection à VIH, cellules T CD4, immunodépression, charge virale, paludisme d'importation, épidémiologie, paludisme sévère à *P. falciparum*, critère de l'Organisation Mondiale de la Santé, prophylaxie antipalustre.

Summary

Title: HIV and imported malaria co-infection: French study

Interaction between Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and malaria, has been a reason for concern because of the epidemiological and geographical overlap of HIV/AIDS and malaria in Sub-Saharan Africa countries. This work presents two contributions to the understanding of this co-infection in a developed country context.

Regarding the study of factors associated with HIV on severity of malaria episode, the analysis focused on patients from the French Hospital Database on HIV ANRS CO4. We observed that the severity of malaria was associated with low CD4 T cells, and the risk of severe malaria appeared lower among patients returning from an endemic area of high prevalence chloroquino-resistance (Zone 3) than those returning from area of lower prevalence of chloroquino-resistance (Zone 2).

Regarding the study of the impact of HIV-infection and immune status on malaria, the analysis focused on the comparison of subjects exposed to HIV (from the FHDH) and unexposed to HIV (from Bichat hospital database) has shown an association between immunodepression (CD4 <350/mm³) and the severity of imported malaria due to *Plasmodium falciparum*. Absence of malaria prophylaxis was also associated with the severity of malaria episode, justifying provision of targeted and appropriately delivered preventives message for people travelling in malaria endemic areas message and preventive measures to reduce the preventable morbidity from *P. falciparum* malaria and the co-infection with HIV, even for subjects originating from malaria endemic areas.

Keywords: HIV-infection, CD4 cell count, immunodepression, viral load, imported malaria, Epidemiology, severe *P. falciparum* malaria, World Health Organization criteria, malaria chemoprophylaxis.

Production scientifique en relation avec la thèse

Article original publié dans la revue JAIDS

C. MOUALA, S. HOUZE, M. GUIGUET, P. ABBOUD, G. PIALOUX, N. VIGET, D. COSTAGLIOLA AND S. MATHERON. Imported Malaria in HIV-Infected Patients Enrolled in the ANRS CO4 FHDH Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Sep 1 ;49(1) :55-60

Article original publié dans la revue AIDS

C. MOUALA, M. GUIGUET, S. HOUZÉ, F. DAMOND, G. PIALOUX, N. VIGET, D. COSTAGLIOLA, J. LEBRAS AND S. MATHERON, ON BEHALF OF THE CLINICAL EPIDEMIOLOGY GROUP OF FHDH-ANRS CO4. Impact of HIV infection on severity of imported malaria is restricted to patients with CD4 cell counts < 350/mm³. *AIDS*. 2009 Sep 24 ;23(15) :1997-2004.

Communications affichées

C. MOUALA, S. HOUZE, M. GUIGUET, P. ABBOUD, G. PIALOUX, P. VIGET, D. COSTAGLIOLA AND S. MATHERON. Factors associated with the severity of malaria episodes in patients enrolled in the French Hospital Database on HIV (FHDH, ANRS CO4). *IAS* 2007, Sydney, Australia, July 22-25, 2007. **Abstract MOPEA097**.

C. MOUALA, S. HOUZÉ, M. GUIGUET, P. ABBOUD, G. PIALOUX, P. VIGET, D. COSTAGLIOLA AND S. MATHERON. Clinical and Epidemiological Characteristics of Imported Malaria in the French Hospital Database on HIV (FHDH, ANRS CO4). 47th *ICAAC* 2007 Chicago, USA, September 17-20, 2007. **Abstract 1754**.

Abréviations

ALD : Affection de Longue Durée

ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites

ANRS FHDH CO4 : French Hospital Database on HIV infection, base de données hospitalière française sur l'infection à VIH, cohorte 4 de l'ANRS

CIM : Classification Internationale des Maladies

CISIH : Centres d'Information et de Soins sur l'Immunodéficience Humaine

CNR : Centre National de Référence pour la chimioprophylaxie

DHOS : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins

HAART : Highly Active AntiRetroviral Therapy ; thérapie antirétrovirale ; dénomination remplacée par Cart pour combinaison d'antirétroviraux

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

UMR-S 1136 (Ex Inserm U943) : laboratoire dont l'intitulé est " Epidémiologie, stratégies thérapeutiques et virologie clinique dans l'infection à VIH"

SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience humaine Acquis

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

WHO : World Health Organisation, Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

1-INTRODUCTION

L'infection à VIH et le paludisme constituent deux grands problèmes de santé publique compliqués. Ensemble, ces deux infections causent plus de deux millions de décès chaque année selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'ONUSIDA, en dépit des différents programmes d'intervention au niveau mondial. A cela, s'ajoute la superposition géographique de ces deux infections qui donne un nombre important de coinfections [1-3].

En 2016, le nombre de personnes vivant avec le VIH dans le Monde était estimé à 36,7 millions, dont 1,8 millions de nouvelles infections et 1 millions de décès [4]. S'agissant du paludisme, selon l'OMS en 2016, on compte 212 millions d'accès palustres dans le monde. L'Afrique subsaharienne compte le plus grand nombre de cas (90%), suivi de l'Asie du Sud-Est (7%). Pour cette même période, il est estimé à 429 000 le nombre de décès associés chaque année [5].

L'épidémiologie de l'infection VIH en France est fournie par le rapport Morlat [6]. En 2013, le nombre de personne vivant avec le VIH est estimé à 149 900. Sur la période 2004-2007, il rapporte une estimation de l'ordre de 7000 à 8000 nouvelles contaminations par an (intervalle compris entre 5500 et 9300 cas), soit un taux d'incidence de 17 à 19 pour 100 000 personnes-années.

En fin 2015, près de 6000 personnes ont découvert leur séropositivité VIH en France. La majorité (52%) des personnes ayant découvert leur séropositivité étaient nées en France, 31% en Afrique subsaharienne et le reste dans une autre région du monde [7].

L'analyse des motifs de ces sérologies positives révèle qu'un tiers (33%) d'entre elles lors d'une stratégie diagnostique (présence de signes cliniques ou biologiques), 22% à la suite d'une exposition récente, 20% pour un bilan ou dans le cadre du test prénatal, 18% au décours d'une autre prise en charge et 7% de manière orientée par une pathologie autre que le VIH. C'est le cas lors des accès palustres qui font l'objet d'étude dans le cadre de cette thèse.

En France métropolitaine, le paludisme n'est pas endémique, mais il existe des cas de paludisme dits d'importation, l'infection parasitaire ayant été contractée en zone impaludée avant de se manifester cliniquement au retour.

En 2003, le nombre de cas de paludisme d'importation a été estimé à 7370 cas et poursuit sa décroissance pour atteindre le nombre de 4370 cas en 2014. Avec ce nombre de cas, le paludisme représente la pathologie d'importation la plus fréquente en France métropolitaine [8,9]. Les pays de contamination sont majoritairement situés en Afrique subsaharienne (96,1%) [10]. Les cas ont été observés principalement chez des sujets d'origine africaine (76,5%), résidant en France ou arrivant d'Afrique, et ils sont dus en majorité à l'espèce *Plasmodium falciparum* (86,0%) ; ce nombre de cas est stable depuis 2003 [7-10]. La chimioprophylaxie déclarée était de 40%, mais l'observance était

mauvaise dans 2/3 des cas ceci confirmée par le dosage d'antipaludique dans le plasma [11-12].

Concernant la coinfection, dès l'apparition de l'infection à VIH, s'est posée la question des interactions possibles avec le paludisme dans les régions d'endémies palustres.

Les études sur la coinfection de l'infection à VIH et du paludisme montrent des résultats contradictoires, les premières ne sont pas en faveur d'une interaction entre les deux infections [13,14], et les études suivantes vont essayer de mieux comprendre cette coinfection.

Sur le plan immunologique, l'infection à VIH entraîne une immunodépression qui a une implication pour la réponse aux affections parasitaires [15,16], c'est le cas pour le paludisme. Le paludisme entraîne une activation des cellules CD4+ qui sont les cellules cibles du VIH. Cette activation des CD4+ favoriserait la réplication virale [17-19].

Cette coinfection aurait également des implications sur le plan clinique [20], sur la transmission Mère-enfant de l'infection à VIH [21] et sur le plan interaction médicamenteuse entre les antipaludiques et les antirétroviraux [22-24].

Cependant, peu d'études ont caractérisé l'impact du VIH sur le paludisme en zone d'endémie et, à notre connaissance, aucune étude dans les pays non endémiques n'a rapporté des données sur l'interaction entre l'infection à VIH et le paludisme d'importation.

Dans un contexte européen, où le nombre de voyages vers les zones d'endémies palustres est en augmentation, il nous a semblé utile d'étudier cette coinfection.

Le but de notre travail est de mieux comprendre l'association entre le VIH et le paludisme. Cette thèse est axée sur les effets du VIH sur le paludisme à partir de la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH, French Hospital Database on HIV (FHDH ANRS CO4, <http://www.ccde.fr>).

Dans ce travail, nous avons étudié dans un premier temps les facteurs de risque de la sévérité de l'accès palustre chez les personnes infectées par le VIH à partir des sujets de la FHDH ANRS CO4 de 1996-2003.

Dans un second temps, nous avons étudié de quelle façon l'infection à VIH et l'immunodépression ($CD4 < 350/mm^3$) avaient un impact sur la gravité de l'accès palustre.

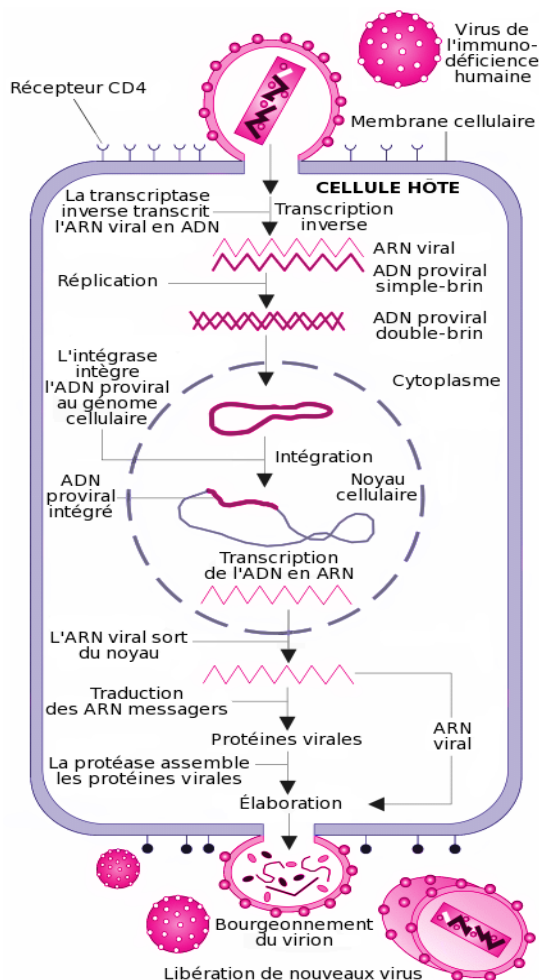
Puis au regard des résultats, nous avons commenté les recommandations actuelles de prévention aux voyageurs pour améliorer ces derniers vis-à-vis des populations les plus à risque.

2-CONTEXTE ET MESURE DU PROBLEME

2-1 L'infection à VIH

2.1.1 Physiopathologie

Le virus de l'immunodéficience humaine est un rétrovirus, c'est-à-dire que son matériel génétique est constitué d'acide ribonucléique (ARN). Le cycle de réplication du VIH est identique à tous les rétrovirus (Figure 1) [25].



- 1 - Fusion de l'enveloppe virale avec la membrane du lymphocyte CD4
- 2 - Rétrotranscription de l'ARN viral en ADN viral par la transcriptase inverse
- 3 - Intégration de l'ADN proviral dans l'ADN cellulaire à l'aide de l'intégrase virale
- 4 - Transcription de l'ADN en ARN "messenger" puis traduction de l'ARN en protéines. Cela permet de synthétiser de nouveaux virus (synthèse des protéines d'enveloppe, de la capside et des enzymes virales)
- 5 - Maturation des virus
- 6 - Bourgeonnement du virus
- 7 - Libération du nouveau virus qui est prêt à infecter de nouvelles cellules

Figure 1 : Le cycle de réplication du VIH

Les processus pathologiques de l'infection à VIH seraient initiés par le déficit qualitatif et quantitatif des lymphocytes T CD4+. Ce déficit des lymphocytes T CD4+ évoluant vers un déficit immunitaire profond qui se traduira par la survenue de pathologies opportunistes dont certaines conduisent à la classification au stade Sida en absence de traitement antirétroviral [26,28]. Dans cette thèse le taux de CD4+ est une variable importante, car il permettra d'apprécier l'état immunitaire des sujets dans la période contemporaine à l'épisode palustre.

2.1.2 Epidémiologie de l'infection à VIH en France

Les données épidémiologiques attestent que l'épidémie a très nettement régressé en France [6-8]. Cependant, les 6 000 nouvelles découvertes de séropositivité chaque année confirment que l'épidémie est toujours active, pèse encore sur notre système de santé et témoigne des insuffisances en matière de prévention [29].

En 2015, les Hommes ayant des rapports Sexuels avec des Hommes (HSH) et les hétérosexuels nés à l'étranger (dont les $\frac{3}{4}$ sont nés dans un pays d'Afrique subsaharienne) restent les deux groupes les plus touchés et représentent respectivement 42% et 39% des découvertes [6-8,30]. L'âge médian au diagnostic était de 38 ans (36 ans chez les femmes et 39 ans chez les hommes). L'offre de dépistage s'est enrichie, en terme de lieux et d'outils (dépistage classique en laboratoire, dépistage anonyme et gratuit, dépistage communautaire par tests rapides d'orientation diagnostique, autotests) et les motifs de dépistage les plus

fréquents sont la présence de signes cliniques liés au VIH ; la réalisation d'un bilan systématique, prénatal ou autre ; un dépistage orienté par une notion d'exposition ancienne ou à l'occasion d'une consultation pour une autre pathologie [7,8,30,31] , c'est le cas pour les épisodes palustres dans le cadre de cette thèse.

En France en 2014, le retard au diagnostic au VIH reste préoccupant, il se caractérise par un stade sida ou $CD4 \leq 350/mm^3$ au diagnostic versus le diagnostic précoce s'il a été posé au stade de primo-infection ou avec des $CD4 \geq 500/mm^3$ [6-31].

La connaissance du statut sérologique est une étape essentielle, dans le but de débiter une multithérapie antirétrovirale afin de limiter l'évolution vers le stade SIDA et le risque d'une coinfection et ses complications. Elle constitue le premier objectif de la cible 90-90-90 d'ici 2020 proposée par l'ONUSIDA à savoir : 90% des personnes vivant avec le VIH sont dépistées ; 90% des personnes dépistées positives reçoivent un traitement antirétroviral ; et 90% des personnes sous traitement antirétroviral ont une charge virale indétectable [32].

2-2 Le paludisme

2.2.1 Physiopathologie du paludisme

Le paludisme chez l'homme est provoqué par quatre espèces de parasites protozoaires du genre *Plasmodium*. Le *Plasmodium falciparum*, il est responsable des formes les plus graves de la maladie ; le *Plasmodium vivax* ; le *Plasmodium ovale* et le *Plasmodium malariae*.

La répartition géographique dépend des conditions locales.

En zone intertropicale chaude et humide, l'infection est endémique avec des poussées épidémiques en saison des pluies. Le *P. falciparum* domine dans cette zone. Cela concerne l'Afrique subsaharienne, l'Amérique Centrale et du sud, l'Asie méridionale et du sud-est.

En zone subtropicale ou tempérée chaude, le paludisme est saisonnier et principalement dû au *P. vivax*. Ici, il s'agit de la Méditerranée orientale, du Moyen-Orient et de l'Océanie.

Le cycle de développement du *Plasmodium* est représenté dans la Figure 2 (voir 19), il se déroule successivement chez l'homme, hôte intermédiaire, et chez le moustique, l'anophèle femelle, hôte définitif [33].

S'agissant du paludisme, il est décrit que lors d'une coinfection, on a observé une augmentation significative de la charge virale, qui peut accélérer la progression vers le stade SIDA chez les personnes séropositives au VIH [34].

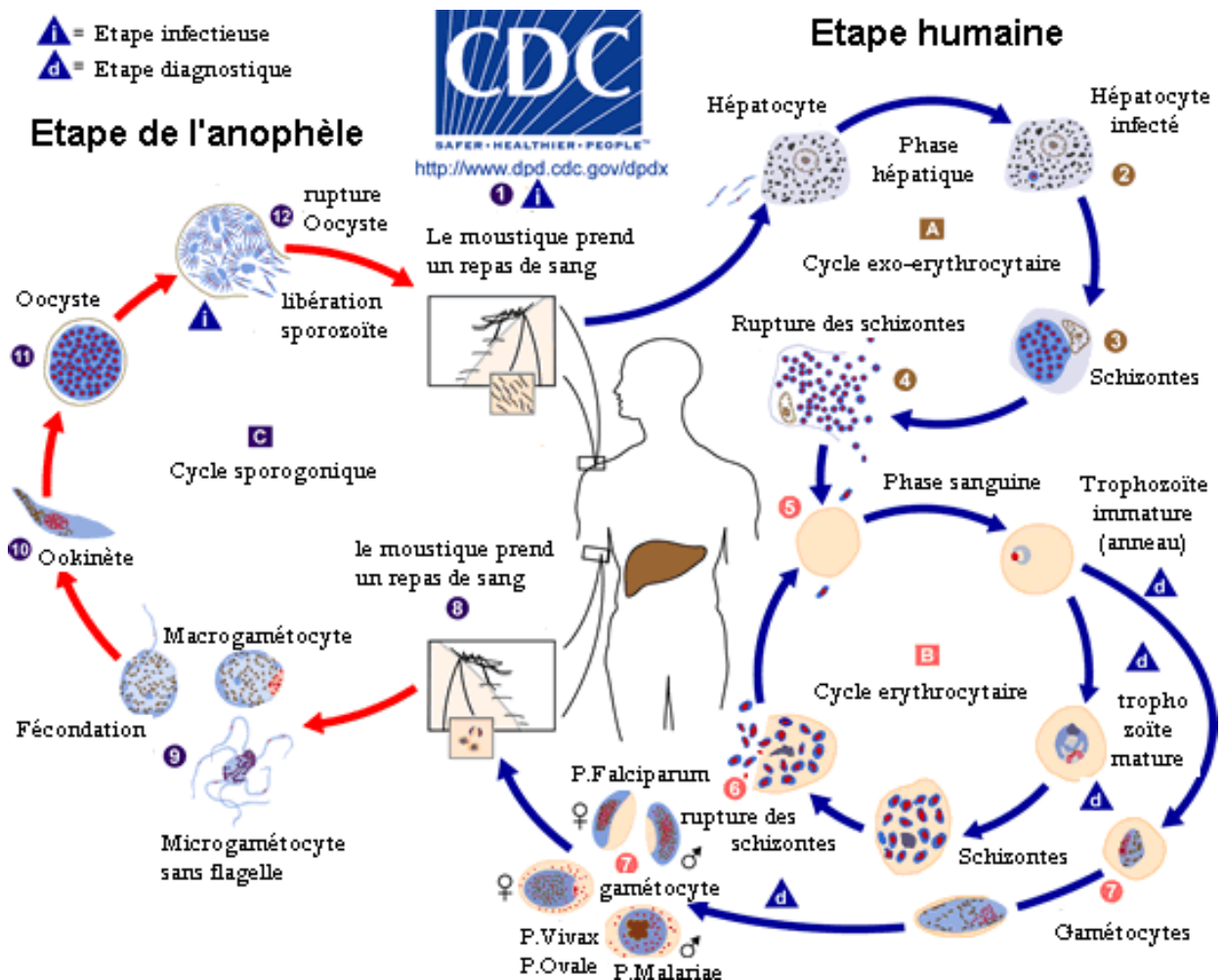


Figure 2 : Cycle de développement du *Plasmodium*
 (Source : CDC <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html>)

Le cycle de développement du Plasmodium comprend une phase de multiplication asexuée qui se déroule chez l'Homme, et une phase de multiplication sexuée qui se déroule chez l'Anophèle. Chez l'Homme, le Plasmodium vit à l'intérieur des Hématies, se nourrissant d'hémoglobine. Si une femelle de moustique pique un individu infecté, elle aspire avec le sang de nombreux plasmodium. Ceux-ci vont alors effectuer leur reproduction sexuée dans l'estomac de l'Anophèle, puis la nouvelle génération va se loger dans les glandes salivaires. Si l'Anophèle pique alors un Homme sain, il va lui injecter, avec sa salive, de nombreux plasmodium... Ceux-ci vont se multiplier dans les cellules du foie, puis entrer dans les globules rouges.

2.2.1.1 Paludisme autochtone en France

En France métropolitaine, en plus des cas de paludisme d'importation, ils existent des cas de paludisme autochtone, qui sont contractés sans quitter la métropole, dans des aéroports, des ports, lors de transfusions ou de greffes et au contact de personnes revenant de zones d'endémie ayant emporté dans leurs bagages des anophèles infestés.

Ces cas de paludisme autochtone sont soumis au système de notification des maladies à déclaration obligatoire. Chaque année, quelques cas sont signalés. Les cas de la période 2001-2003 sont accessibles sur le site de l'INVS (Voir http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=4963).

Ces cas de paludisme autochtone se distinguent du paludisme d'importation par le lien à un retour d'un séjour en zone d'endémie palustre.

Ce critère n'est pas discriminant pour les deux zones d'endémie palustre en France, à savoir la Guyane et Mayotte.

Dans cette thèse, nous allons nous focaliser que sur le paludisme d'importation, en raison de sa fréquence [8,9]. Ainsi, ne seront pas pris en compte dans ce travail, les cas de paludismes endémiques (départements de la Guyane et Mayotte) et les cas de paludisme autochtone en raison de la définition du paludisme utilisée et du faible nombre de cas de paludisme autochtone en France Métropolitaine.

2.2.1.2 La chimiorésistance

La chimiorésistance, en particulier chloroquino-resistance, selon l'OMS est l'aptitude d'une souche parasitaire du paludisme à survivre ou à se reproduire malgré l'administration d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses régulièrement recommandées. Le mécanisme le plus fréquent d'apparition de la résistance est la sélection d'espèces résistantes par la pression médicamenteuse [35-37].

En France, la chimiorésistance fait l'objet d'une surveillance par le Centre National de Référence (CNR) qui concerne les isolats de *P. falciparum* importés [38]. Cela a donné lieu à la catégorisation des pays en groupe selon l'existence ou non de la chloroquinorésistance, et a permis d'adapter les recommandations de chimioprophylaxie selon la zone. Par exemple, pour l'année 2003, on avait les groupes suivants selon la zone [10]: les **pays du groupe 0** : zone sans paludisme ou sans chimioprophylaxie (la Tunisie, le Lesotho, l'île de la Réunion, etc...) ; les **pays du groupe 1 (ou zone 1)** : zone sans chloroquinorésistance (l'Argentine, la République Dominicaine, l'Iraq, etc...) ; les **pays du groupe 2 (ou zone 2)** : zone de présence de *P. falciparum* chloroquinorésistant (le Burkina-Faso, la Côte d'Ivoire, l'Inde, etc...) ; et les **pays du groupe 3 (ou zone 3)** : prévalence élevée de chloroquinorésistance et multirésistance (le Burundi, le Gabon, le Cambodge, etc...).

2.2.1.3 Les mécanismes de la prémunition contre le paludisme.

Dans des régions où la transmission est forte et avec des infections répétées (100 piqûres infestantes par anophèle par an), une grande proportion des enfants sont souvent porteur de parasites de *P. falciparum* sans manifester aucun symptôme ; c'est l'immunité clinique. Avec l'âge et les contacts successifs être humain/parasite s'installe peu à peu cette prémunition. On parlera, alors, de tolérance à l'infection ou d'immunité anti-parasite.

L'immunité est définie par « un état de résistance à l'infection ou/et à la maladie », quel que soit le mécanisme immunologique [9]. Ici, l'immunité est caractérisée par des symptômes atténués de l'accès palustre.

On dit que cette immunité n'est pas stérilisante, car il n'a jamais été démontré de façon formelle de disparition totale des parasites de *P. falciparum* en l'absence de traitement. On dit aussi que cette immunité est labile, car la prémunition disparaît en l'absence de contacts fréquents entre l'être humain et le parasite (elle disparaît après 6 mois si le sujet quitte la zone d'endémie) [9].

2.2.2 Définition du paludisme grave OMS 2000

En 1990, l'OMS a défini le paludisme grave de l'adulte par la présence d'une parasitémie à *P. falciparum*. Cette définition permet l'évaluation rapide d'un patient atteint de paludisme à *P. falciparum* et est utilisée dans les grands essais cliniques

[39]. Elle est fondée sur des études réalisées en zone d'endémie palustre, en Afrique et en Asie principalement [40].

Cette définition a été modifiée au gré des études et des publications. Ainsi, cette définition de l'OMS a été améliorée de 1990 à 2000 [41, 42]. D'une part, en séparant la situation de l'adulte et de l'enfant, point fondamental devant les différences cliniques et physiologiques de ces deux groupes de population. D'autre part, en fournissant pour chaque critère une évaluation de sa fréquence et de sa valeur pronostique, selon le nombre de croix (+ à +++) dans les deux populations, à savoir le pronostic ou la fréquence, selon la gravité s'exprime par une croix + pour l'accès simple, à plusieurs croix ++ ou +++ pour l'accès sévère. C'est cette définition qui a été utilisée dans la première contribution de la thèse (Voir Tableau I, page 24).

Cependant, il est important de souligner que cette définition de l'OMS 2000 a fait l'objet de modification depuis 2010. Nous détaillons ces modifications plus loin dans ce travail [43].

Tableau I : Définition de l’OMS 2000 [41,42].

Pronostic	Critères cliniques ou biologiques	Fréquence
(?) [§]	Prostration : en règle, extrême faiblesse	+++
+	Troubles de la conscience : score de Glasgow modifié* < 10	++
+++	Détresse respiratoire : définition clinique seulement chez l’enfant	+
++	Convulsions répétées : au moins 2 par 24 h	+
+++	Etat de choc : pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d’insuffisance circulatoire	+
+++	Œdème pulmonaire (radiologique) : anomalies précisées chez l’enfant	+
++	Saignement anormal : définition purement clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l	+++
+	Hémoglobinurie macroscopique	+
+	Anémie profonde : hémoglobine < 5 g/dl, hématocrite < 15 %	+
+++	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/l	++
+++	Acidose : pH < 7,35 ou bicarbonates < 15 mmol/l	++
+++	Hyperlactatémie : lactates veineux plasmatiques > 5 mmol/l	++
++	Hyperparasitémie : notamment parasitémie ≥ 4 % chez le non immun	+
++	Insuffisance rénale : créatininémie > 265 µmol/l + diurèse < 400 ml/j	+++

[§] Pas de données disponibles

* Le score de Glasgow modifié maximal est de 14 au lieu de 15 par suppression de l’item “réponse motrice non orientée à la douleur”

2.2.3 Définition de la Conférence de consensus, recommandation pour la pratique clinique 2007 : prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *P. falciparum*

La définition de la gravité de l'OMS 2000 a des critères qui restent imprécis, notamment la défaillance respiratoire qui n'est pas clairement définie ou encore la défaillance neurologique (Score de Glasgow modifié inférieur à 10 versus toutes altération de la conscience ou anomalie neurologique). Ce qui a justifié qu'en 2007, il a été proposé une définition de la gravité de l'accès palustre lors de la révision de la Conférence de Consensus 1999[44]. Cette définition est jugée plus appropriée à la prise en charge du paludisme grave d'importation dans un contexte de soins français et plus largement des pays « développés ».

Par rapport à la définition princeps de l'OMS 2000, cette définition modifiée prend en compte les critères de « paludisme de réanimation », basés sur les dysfonctions d'organes, en panachant la définition de l'OMS 2000 et la définition du sepsis grave [45,46]. Avec les critères les plus pertinents au plan pronostic, à savoir le coma (défaillance neurologique), l'acidose métabolique, le choc et la détresse respiratoire [47,48] à l'admission en réanimation, l'atteinte neurologique quantifiée par le score de Glasgow et une hyperparasitémie de 15 %. Cette hyperparasitémie s'avérait être le seuil le plus pertinent pour prédire la mortalité [49]. Tout patient suspect de paludisme grave doit être immédiatement évalué par le réanimateur pour envisager le transfert en réanimation mais sans retarder le début du traitement spécifique et

symptomatique. Au terme de cette évaluation, le patient sera hospitalisé soit en unité « lourde » de réanimation, soit en unité de surveillance continue (ou post-réanimation), soit en unité de médecine selon les spécificités locales [45-49].

Dans le cadre de la seconde contribution de la thèse (Voir en page 64), c'est cette définition de la sévérité de l'accès palustre qui est utilisée, combinant les critères de l'OMS 2000 et les recommandations pour la pratique clinique 2007 de la prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *P. falciparum* qui tient compte du critère dans le contexte européen (accord professionnel) [44].

Les derniers critères ont été subdivisés en deux : une définition large, comprenant les signes et symptômes de grande valeur pronostique et ceux à faible valeur pronostique avec une admission dans une unité de soins intensifs nécessitant un accord professionnel, et une définition stricte comprenant seulement signes et symptômes à forte valeur pronostique (Voir Tableau II, page 27).

Tableau II : Paludisme grave a été défini de trois façons : 1) en utilisant les critères de l'Organisation mondiale de la Santé 2000 Critères (OMS) [41,42], 2) en utilisant les critères de la conférence de consensus françaises 2007 : a) avec une définition large (FCL), et b) une définition stricte (FCS) [44].

OMS	Recommandations Françaises 2007	
	definition large	definition stricte
<i>Critères de sévérité</i>		
Hyperparasitémie (>4%)	>15%	Non
Coma avec Echelle Glasgow <11	Oui	Oui
Convulsions répétées	Oui	Oui
Trouble de la conscience Echelle Glasgow >10 and <15	Oui	Oui
Prostration	Oui	Oui
Syndrome de détresse respiratoire	Oui	Oui
Saignement/Trouble de l'hémostase	Non	Non
Oedème pulmonaire	Oui	Oui
Choc avec PAS<80 mm Hg	Oui	Oui
Ictère(bilirubine> 50 g/l)	Oui	Non
Hypoglycémie (Glycémie<2.2 mmol/l)	Non	Non
Insuffisance Rénale Aigue creat>265 µmol/l	Oui	Oui
Acidose Ph<7.35 Bicarb<15 mmol/l	Oui	Oui
Hyperlactatémie>5 mmol/l	Oui	Oui
Hémoglobinurie mascropique	Non	Non
Anémie (Hémoglobine <5 g/dl) or Hematocrite<15%	Hémoglobine <7 g/dl	Non

2-3 Eléments du débat sur la coinfection VIH et paludisme

La coinfection du VIH avec une autre pathologie infectieuse a été démontrée pour beaucoup de pathologies telles que la tuberculose [50], la toxoplasmose [51], l'herpès [52] et la leishmaniose [53]. Concernant la coinfection de l'infection à VIH et le paludisme, les travaux en laboratoire suggéraient que l'infection à *P. falciparum* stimulait la réplication du VIH-1 par la production de cytokines (l'interleukine 6 et le tumour necrosis factor α) due à l'activation des lymphocytes [54-55]. Sur le plan observationnel, les études montrent des résultats contradictoires selon que l'on se situe avant ou après l'année 1998.

Les premières études

A la fin des années 1980 à 1990, les premières études n'ont pas pu conclure à une interaction entre l'infection à VIH et le paludisme, comme c'est le cas pour les infections opportunistes, telles que la tuberculose ou la toxoplasmose [50-53].

Le tableau III (voir page 31) donne la synthèse des premiers travaux sur l'association du VIH et le paludisme. Ces études étaient, soit de petit effectif ne permettant pas de tirer des conclusions (27 pour l'étude en Zambie et 31 pour l'étude au Burundi) [56,57], soit avaient d'autres limites, comme par exemple le fait de ne pas distinguer l'infection à VIH et l'immunodéficience associée (selon le nombre de CD4) [14,58,59]. D'autres études ont soulevé la possibilité d'une

association, à savoir une parasitémie élevée et des augmentations de la fréquence d'accès palustre non sévère, chez les personnes infectées par le VIH par rapport à celles qui étaient non infectées [60]. De plus, ces études ne séparaient pas la situation de l'enfant de celle de l'adulte [61].

Les études plus récentes

A partir de 1998, les études ont commencé à clarifier la nature et l'effet de l'infection à VIH sur le paludisme. Dans ces études, il a été distingué la situation des zones de paludisme stable et celle de zones de paludisme instable avec épidémie de paludisme [19].

Dans les zones de paludisme stable (Voir Tableau III a, page 33), la transmission est intense et continue. Les adultes acquièrent une immunité, tandis que les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes ont un plus grand risque de morbidité et mortalité par le paludisme. Dans ces zones, les auteurs ont évoqué l'hypothèse que l'immunosuppression liée au VIH pouvait accroître la fréquence d'accès palustre simple, mais n'augmentait pas la fréquence d'accès de paludisme grave ou compliqué qui pouvaient être due à une autre cause [62-65]. Ces résultats suggèrent que l'infection par le VIH pouvait interférer avec le contrôle des parasites, par la perte de l'immunité antitoxique, qui protège les personnes avec une parasitémie.

Dans les régions où le paludisme est instable (Voir Tableau III b, page 34), la transmission est intermittente, et des épidémies peuvent survenir. Dans ces zones, sur le plan immunité, les sujets sont similaires aux sujets non-immuns, identiques à

la situation du paludisme d'importation. Tous les groupes d'âge sont exposés au même risque de morbidité et mortalité par le paludisme, en raison de l'immunité antipaludique préexistante faible. Ici, la fréquence d'accès palustre est directement liée au taux de transmission du *plasmodium*.

Ces résultats suggèrent l'hypothèse que l'infection à VIH a un impact sur la forme de l'accès palustre, avec un risque accru de paludisme sévère [66-68].

Ils suggéraient également que sur le plan thérapeutique, la prophylaxie au Cotrimoxazole et le traitement antirétroviral semblent réduire la fréquence des accès palustres [69-71].

Cependant, mis ensemble, les résultats des différentes études sur l'interaction VIH et paludisme semblent difficiles à comparer, car ces études sont consacrées à des problématiques différentes : chez l'adulte, chez la femme enceinte et sur la transmission mère-enfant du VIH [72], ou encore dans les pays situés en zone endémique de transmission stable versus en zone de transmission instable [19].

Dans ce contexte, nous avons choisi d'aborder la problématique de la coinfection du VIH et du paludisme d'importation [73] chez l'adulte dans le contexte de pays industrialisé, où l'accès aux soins et la prise en charge sont possibles, à partir des expériences des travaux des pays du Sud. Cela à partir des données de la Base FHDH ANRS CO 4[74].

Ce travail est nécessaire, compte tenu de la fréquence de cette coinfection, de l'impact supposé de l'infection à VIH sur paludisme et sur la gravité supposée des accès palustres chez les sujets infectés par le VIH [62-65,75].

Tableau III : Premières études sur l'infection à VIH et le paludisme

Pays, Année, [Références]	Type d'étude	Participants	Résultats	Commentaires
Nguyen-Dinh P, Kinshasa, Zaire, 1986-1987[58]	Etude transversale : deux études complémentaires	L'étude A (n=333) a testé l'hypothèse que l'infection à VIH augmente le risque de paludisme grave en comparant la prévalence de l'infection par le VIH chez les enfants avec un paludisme à <i>P. falciparum</i> grave (n=164) et chez les enfants asymptomatiques (n=169) vus au service d'urgence pédiatrique. L'étude B (n=1046) a testé l'hypothèse, que l'infection à VIH augmente le risque d'accès palustre à <i>P. Falciparum</i> , symptomatique ou non, chez les enfants vus aux urgences pédiatriques (n=646) et en consultation ambulatoire (n=400).	Aucune différence significative n'a été observée par rapport à l'infection VIH chez les 164 enfants présentant un paludisme à <i>P. falciparum</i> symptomatique grave (1,2%) et 169 chez les enfants asymptomatiques (0,6%). Deuxièmement, aucune association n'a été trouvée entre une parasitémie positive au <i>P. falciparum</i> (51,6%) et la séropositivité au VIH (n=40, soit 3,8%) chez les 1046 enfants hospitalisés avec des plaintes médicales.	Etude avec un petit effectif de sujet VIH étude A, avec sujets HIV n=3 sur 333 sujets ; et l'étude B, avec sujets HIV n=40 (3,8%) sur 1046.
Colebunders R, Kinshasa, Zaire, 1986-1987[59]	Etude prospective, longitudinale	Analyse de la survenue de l'accès palustre chez 59 sujets VIH positifs contaminés par la transfusion sanguine et 83 sujets VIH négatifs ayant reçus du sang non contaminé. Les sujets ont été appelés à consulter en cas de fièvre. A 9 mois de suivi, on observe 9 décès dont 8 infectés par le VIH (1 neuropaludisme, 3 autres causes que le paludisme et 4 indéterminés) et 1 sujet non infecté (1%, pas d'accès palustre).	Les sujets infectés par le VIH ont présenté plus d'épisodes de fièvre, que les sujets non infectés, et une parasitémie plus élevée. Cependant, 23 (92%) des 25 patients séropositifs pour le VIH et 28 (82%) des 34 patients séronégatifs pour le VIH avaient une parasitémie négative au bout d'une semaine du traitement. Cette étude suggère qu'il n'y avait aucune interaction clinique majeure entre l'infection par le VIH et le paludisme.	L'accès palustre définis par la fièvre quel que soit le niveau de parasitémie : l'étude a été conduite auprès des nourrissons transfusés dans un Hôpital de Référence ; existence de perdus de vue (VIH+ 15% et VIH- 6%).

Greenberg AE, Kinshasa Zaire, 1987[14]	Etude prospective, longitudinale	Analyse de l'incidence, de la sévérité (Définition OMS 1990) et la réponse au traitement antipalustre chez 587 enfants dont 260 VIH+ nés de mères séropositives et 327 VIH- nés de mères séronégatives.	Suivi sur 13 mois, avec un total de 2899 épisodes de fièvre. Il n'a pas été observé des différences significatives en termes d'incidence, de sévérité, de réponse aux antipaludiques et de progression.	L'existence d'un grand nombre de perdus 173 enfants sur 587 au départ.
Simooya OO, Zambia, 1987[61]	Etude transversale	Une étude pour déterminer si l'infection à VIH augmente le risque ou la gravité de l'infection par le paludisme à falciparum chez les 170 patients âgés de 12 ans et plus.	Ces 170 patients présentaient tous des symptômes évocateurs du paludisme : 67 (39%) ont été diagnostiqués de paludisme à falciparum et 28 (17%) ont été positifs pour le VIH. La parasitémie chez les sujets VIH était inférieure à celle des sujets non infectés par le VIH (29% contre 42%, respectivement).	On a noté que 20 patients de cette étude présentaient des symptômes suggestifs du paludisme, mais avaient des résultats négatifs pour les parasites.
Niyongabo T, Burundi, 1994 [57]	Etude transversale	L'étude a examiné les facteurs de risque de mauvais pronostic dans le paludisme cérébral en relation avec l'infection par le VIH-1 chez 31 adultes du Burundi.	Sur les 31 patients diagnostiqués avec un paludisme cérébral, 12 (38,7%) étaient VIH+. Aucune relation entre le VIH et le paludisme cérébral n'a été trouvée et aucun patient n'a présenté de SIDA	Une des faiblesses de l'étude est le petit effectif.
Muller O, Ouganda 1987[60]	Etude rétrospective avec revue de cas	Etude de la relation entre le paludisme et le VIH chez des enfants et adultes. Sur 1527 dont 61% des patients VIH (avec 52% au stade SIDA).	Aucune association n'a été trouvée entre l'infection par le VIH et le paludisme, que ça soit dans la parasitémie (18% de tous les patients) ou dans l'incidence du paludisme entre les sujets avec l'infection à VIH et les sujets sans l'infection à VIH. Aucune différence dans la morbidité spécifique du paludisme n'a été observée.	En outre, la réponse au traitement du paludisme était la même. Les analyses n'ont pas séparé les enfants et les adultes.

HIV+ = sujet infecté par le VIH ou sujet séropositif au VIH, HIV- = sujet non infecté par le VIH ou sujet séronégatif au VIH

Tableau IIIa : Effet du VIH sur le paludisme <i>P. falciparum</i>. En zone de transmission stable				
Auteurs,Pays, Année, [Références]	Type d'étude	Participants	Résultats	Commentaires
Whitworth J, Ouganda 1990-1998[62]	Etude de cohorte	484 participants ont effectué 7220 visites médicales de routine entre 1990 et 1998.	On observe que la parasitémie était plus fréquente chez les personnes séropositives au VIH et, que chez ces personnes, la diminution du nombre de cellules CD4 était associée à des densités parasitaires plus élevées, comparativement aux personnes négatives pour le VIH ($p = 0,0076$). Le paludisme clinique était significativement plus fréquent avec la chute du nombre de cellules CD4 ($p = 0,0002$) et le stade clinique avancé ($p = 0,0024$).	Il y a une association de l'augmentation de la fréquence d'accès palustre et des épisodes chez les sujets avec des CD4 bas. Cependant, les décès n'étaient pas attribués au paludisme.
French N, Ouganda, 1995-1998[16]	Etude de cohorte	1347 VIH positifs.	On observe une fréquence d'accès palustre associée à la baisse des CD4. La fréquence d'accès palustre en fonction du taux de CD4, respectivement 140, 93 et 57 pour 1000 pour des CD4 stratifiés en <200, 200-499 et > 500 ; $p < 0,001$.	Il y a une association entre la fréquence d'accès palustre et les CD4 bas.
Patnaik P, 2000-2001[64]	Etude prospective Pour évaluer les effets du VIH sur le paludisme.	Un suivi de cohorte de 349 adultes ; comparaison des taux d'incidence du paludisme chez les sujets VIH, la concentration initiale de l'ARN du VIH-1 et le nombre de cellules CD4.	Pour les 224 adultes séropositifs au VIH (64% de la cohorte) : Une forte densité parasitaire et la fièvre ont été associées à la séropositivité au VIH. La séropositivité du VIH-1 a été associée à la parasitémie au premier épisode palustre et au deuxième épisode [> 14 jours après le premier épisode].	La différence n'était pas significative sur l'incidence en raison de l'échec du traitement antipalustre.
Laufer MK, Malawi, 2002-2003[65]	Etude prospective	660 VIH positifs.	L'incidence des épisodes cliniques de paludisme était plus élevée chez les sujets VIH+ avec un taux de CD4 bas <200 ce versus les sujets avec des CD4 >500/mm ³ .	La prévalence de l'infection par le paludisme n'était pas associée au taux de CD4

HIV+ = sujet infecté par le VIH ou sujet séropositif au VIH, HIV- = sujet non infecté par le VIH ou sujet séronégatif au VIH

Tableau III b : Effet du VIH sur le paludisme <i>P. falciparum</i> . En zone de transmission instable				
Auteurs, Pays, Année, [Références]	Type d'étude	Participants	Résultats	Commentaires
Chirenda J, Zimbabwe, 1999[66]	Etude prospective d'une cohorte	Déterminer l'association entre l'infection au VIH et la progression du paludisme par <i>Plasmodium falciparum</i> .	<p>Au total, 659 cas cliniques de paludisme ont été étudiés. Sur les 237 (36,0%) cas confirmés dans l'étude, le total des cas de paludisme séropositif était de 82 (34,6%) des cas confirmés ou de 12,4% des cas cliniques totaux.</p> <p>Les cas séropositifs qui ont développé un paludisme sévère et complexe ont été de 72, 30,4% de l'échantillon étudié ou 55,8% des cas graves et complexes compliqués.</p> <p>Les cas de décès étaient observés chez 11 sujets VIH positifs versus 4 chez les sujets VIH négatifs.</p> <p>Après ajustement aux facteurs de confusion, le risque de développer un paludisme sévère et compliqué était de 2,35 (95% CI 1,85 à 2,98) fois plus élevé que chez les patients séropositifs par rapport aux patients séronégatifs.</p>	Cependant, les femmes enceintes étaient incluses et la baisse des CD4 n'était pas associée à l'augmentation d'un risque de faire un accès palustre.
Grimwade K Afrique du Sud, 2000[68]	Étude de cohortes Mesurer l'association entre le VIH et l'infection palustre chez les adultes en région de transmission instable du paludisme.	Analyses des fièvres chez adultes testés pour le paludisme et pour le VIH.	<p>Le paludisme a été confirmé par microscopie chez 613. La prévalence du VIH était de 29,9% ; 110 (18%) avaient un paludisme sévère ou compliqué et 28 (4,6%) sont décédés.</p> <p>Les patients infectés par le VIH étaient plus susceptibles d'être admis à l'hôpital ($p = 0,05$). Chez les patients admis à l'hôpital, l'infection par le VIH était associée à un paludisme sévère ou compliqué [(ORa) 2,3 ; Intervalle de confiance de 95% (IC), 1,4-3,9] et avec décès [(OR 7,5 ; IC à 95%, 2,2 à 25,1)].</p>	Le statut VIH était associé à un dysfonctionnement rénal, un coma (Echelle de Glasgow <9), à un saignement, et à un ictère, qui entrent dans les critères de la définition du paludisme sévère (OMS 2000).

Cohen C, Afrique du Sud, 2001-2002[67]	Etude prospective	L'étude a inclus 336 sujets.	<p>Trente-deux (10%) avaient un paludisme grave. La prévalence de l'infection à VIH était de 33% et 111 patients (33%) étaient asymptomatiques du paludisme. Les facteurs de risque de paludisme sévère étaient la non-immunité contre le paludisme, la sérologie positive au VIH, une parasitémie élevée et l'hyperleucocytose.</p> <p>Le risque de paludisme sévère a été augmenté chez les sujets infectés par le VIH avec un nombre de cellules T CD4 de <200 mm³ (p ≤ 0,001).</p> <p>Les sujets VIH positifs non immunisés pour le paludisme étaient significativement plus susceptibles de présenter un paludisme grave (13 [36%] des 36 patients) que les sujets VIH négatif non immunisés pour le paludisme (9 [12%] sur 75 sujets, OR, 4,15 [95% intervalle, 1,57-10,97] ; p = 0,003).</p> <p>L'analyse montre une augmentation de risque de paludisme sévère chez les sujets VIH+</p>	Lien VIH+ et accès palustre sévère.
--	-------------------	------------------------------	---	-------------------------------------

HIV+ = sujet infecté par le VIH ou sujet séropositif au VIH, HIV- = sujet non infecté par le VIH ou sujet séronégatif au VIH

3-ETUDE DE L'ASSOCIATION DU VIH ET DU PALUDISME D'IMPORTATION : EXEMPLE DE LA FRANCE.

3-1 Objectifs de la thèse

L'objectif de cette thèse est d'étudier l'impact de l'infection à VIH sur le paludisme d'importation chez les sujets vivant en France, à partir des données de la Base (FHDH ANRS CO4), afin d'apporter une meilleure connaissance sur cette association et faire des propositions pour améliorer les recommandations de prévention et la prise en charge dans un contexte où l'accès aux soins est possible.

Dans un premier temps, nous avons estimé la proportion des accès palustres sévères et étudié les facteurs de risque de la sévérité de l'accès palustre chez les sujets VIH dans la Base FHDH ANRS CO4 durant la période 1996-2003. La sévérité de l'accès palustre a été définie par les critères OMS 2000. Nous exposerons les résultats de ce travail qui a été publié dans la revue "Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes".

Dans un second temps, nous avons étudié de quelle façon l'infection à VIH et l'immunodépression ($CD4 < 350/mm^3$) avaient un impact sur la gravité de l'accès palustre. Cela a été fait par une étude, en comparant des patients infectés par le VIH (Base FHDH ANRS CO4), ayant présenté un premier accès palustre à des patients non infectés par le VIH (Base de parasitologie de l'Hôpital Bichat). Cette partie a fait l'objet d'un article publié dans la revue "AIDS".

Dans le cadre de cette thèse, pour des raisons d'un petit nombre de données (12 femmes enceintes), nous n'aborderons pas la situation particulière de la femme enceinte.

3-2 Matériel et Méthodes

3.2.1 Sélection des patients infectés par le VIH

3.2.1.1 Base de données Hospitalière Française sur l'infection à VIH

La Base de données Hospitalière Française sur l'infection à VIH (FHDH ANRS CO4) est une base de données gérée au sein de l'Unité UMR-S 1136 INSERM (Ex Inserm U943), " *Epidémiologie, stratégies thérapeutiques et virologie cliniques dans l'infection à VIH*". C'est une cohorte hospitalière, ouverte et multicentrique, ayant inclus des patients depuis 1989. Elle fait partie des cohortes de l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites virales (ANRS), d'où sa dénomination FHDH ANRS CO4. Elle a pour but de recueillir des informations cliniques sur les patients infectés par le VIH et suivis dans les Centres d'Informations et de Soins sur l'Immunodéficience Humaine (CISIH).

La Base FHDH ANRS CO4 comprend des données sur plus de 120 000 patients infectés par le VIH de 70 hôpitaux généraux et universitaires français répartis dans toute la France. Elle comporte des données d'épidémiologie descriptive sur les patients séropositifs pour le VIH permettant de faire une description de l'histoire "naturelle" avec le Retour d'Informations Clinico- Epidémiologiques (RICE). Ce qui a permis la réalisation de ce travail de thèse [76].

En France et dans la FHDH en particulier, après le diagnostic, le suivi est régulier entre 2004 et 2011 parmi les patients suivis depuis au moins 3 ans, en prenant comme règle

qu'un suivi adéquat consiste à deux contacts par an. Ce bon suivi est un élément important dans notre travail car il a permis d'obtenir des informations sur l'histoire clinique et aussi d'obtenir les informations sur les pathologies associées au VIH, en ce qui nous concerne l'épisode palustre.

Recrutement et suivi des patients dans la FHDH

Pour être inclu dans la base, les sujets doivent répondre à trois critères : être infectés par le VIH-1 ou le VIH-2, être suivi dans un centre participant (CISIH) et avoir donné leur consentement éclairé par écrit.

Les variables normalisées sont recueillies à chaque visite externe ou hospitalisée au cours de laquelle une nouvelle manifestation clinique est diagnostiquée (c'est le cas des accès palustre dans ce travail), un nouveau traitement est prescrit ou une modification des marqueurs biologiques est notée au moins tous les 6 mois.

Depuis sa création, les variables recueillies dans les FHDH comprennent les caractéristiques démographiques, les marqueurs biologiques liés au VIH, la date et le type de SIDA et les événements non-SIDA, les traitements antirétroviraux et la date et les causes du décès. Spécifiquement, les informations collectées incluent des données invariables (le groupe de transmission, la date de première sérologie positive, les antécédents cliniques et thérapeutiques de l'infection à VIH, ...), des données cliniques (pathologies classant Sida, autres diagnostics tels que les accès palustres), biologiques (charge virale et CD4, ...) et thérapeutiques (antirétroviraux (ARV), prophylaxies,...)[76].

L'origine des patients n'étant pas recueillie dans FHDH ANRS CO4, dans le cadre de ce travail, nous avons utilisé une variable annexe intitulée « séjour de plus de 6 mois hors de France depuis 1978 » qui donne une bonne estimation du statut de migrant comparativement aux données de l'enquête Vespa (VIH : enquête sur les personnes atteintes) [74].

Aspects réglementaires et éthiques

La FHDH ANRS CO4 a reçu un avis favorable de la CNIL le 27 novembre 1991 (JO. du 17 janvier 1992). L'accord de la CNIL a été obtenu en 1999, permettant un retour aux dossiers médicaux pour valider les données des projets de recherche précis.

Contrôle de qualité des données

Les données, intégrées dans une base gérée sous Oracle® version 8.0, sont analysées à l'aide du logiciel SAS® version 9.1 [77]. A côté de cela, l'UMR-S 1136 (Ex U943) organise régulièrement un audit des données contenues dans les bases locales du DMI2. Il s'agit de contrôler la qualité des données incluses localement dans les centres.

Dans le cadre de ce travail de thèse, la conformité des données par rapport aux dossiers médicaux est notée sur une fiche de recueil standardisée et un rapport a été adressé à chaque centre (voir le chapitre sur l'étude de faisabilité en page 42).

Dans la base FHDH ANRS CO4, les informations sont recueillies et sont complètes pour le VIH, mais les informations sont succinctes pour les autres pathologies, c'est le cas pour les épisodes palustres. Pour documenter les accès palustres, un retour aux dossiers médicaux dans les centres a été nécessaire, afin de compléter l'ensemble de l'information sur l'épisode palustre.

3.2.1.2. Le retour aux dossiers médicaux dans les CISIH

Ce retour aux dossiers s'est effectué en 3 étapes :

1-La première étape au niveau de l' UMR-S 1136 INSERM, a consisté à identifier les sujets ayant fait un épisode de paludisme dans la base FHDH ANRS CO4 à partir des codes de la Classification internationale des maladies pour le paludisme, à savoir les codes CIM-9 084,0 à 084,3 et codes CIM-10 B50 à B53.

2- Puis à l'aide du code d'anonymisation des sujets, tous les sujets avec un premier épisode de paludisme rapporté lors du suivi, sont listés. A partir de cette liste, nous avons effectué une recherche des dossiers médicaux au niveau des CISIH où est suivi le sujet. Les dossiers médicaux retrouvés sont mis à disposition pour l'exploitation et la collecte de données sur l'épisode palustre.

L'objectif étant de confirmer l'accès palustre avec le résultat de l'examen parasitologique (Goutte Epaisse/Frottis sanguin) par la présence d'une forme asexuée de *Plasmodium* et de vérifier qu'il s'agissait bien de l'épisode palustre notifié dans la FHDH ANRS CO4

alors que le sujet est suivi dans le CISIH pour son infection et non une notion d'antécédent d'accès palustre.

En plus des informations sur l'examen parasitologique, les autres données collectées dans les dossiers médicaux étaient relatives à la date à laquelle l'accès palustre a été diagnostiqué, au pays d'endémie palustre visité, à la chimioprophylaxie, au diagnostic et à la parasitologie (espèce plasmodiale et parasitémie), aux données cliniques, biologiques et thérapeutiques, ainsi que le suivi et l'évolution.

A cette étape étaient associés le parasitologue et les cliniciens pour la validation conjointe de cas d'accès palustre. L'ensemble des informations a été recueilli dans un questionnaire (voir en annexe 1).

3-Enfin, la troisième étape a consisté en la saisie des données et l'élaboration d'une base de données complète pour tous les patients inclus, laquelle base de données contenait à la fois des informations VIH (déjà disponibles dans la FHDH ANRS CO4) et l'ensemble de l'information de l'épisode palustre (données collectées dans les dossiers médicaux dans chaque CISIH).

Au total, 346 sujets avec un épisode palustre ont été répertoriés dans la FHDH ANRS CO4 pour la période 1996 à 2003 à partir des codes CIM du paludisme. Il fallait retourner aux dossiers médicaux de 346 sujets et donc l'importance de conduire une étude pilote pour voir la faisabilité du projet de recherche.

3.2.1.3 Etude de faisabilité du projet de recherche à partir des données de la FHDH ANRS CO4.

Pour évaluer si le travail pouvait être fait avec les données de la FHDH ANRS CO4, une étude de faisabilité a été conduite. C'est ainsi que de février à mars 2005, une étude s'est déroulée dans 4 centres participant à la FHDH ANRS CO4 (Pitié-Salpêtrière, Antoine Béchère, Lariboisière et Bichat). Après autorisation des chefs de service, un retour aux dossiers médicaux a été possible.

L'objectif de cette étude était de confirmer et de documenter les cas de paludisme de la FHDH ANRS CO4 selon les critères de notre définition de cas, à savoir le premier épisode d'accès palustre après l'entrée dans la base FHDH ANRS CO4, avec une notification dans le dossier médical d'un résultat positif d'un examen parasitologique sanguin.

L'étude a porté sur 35 cas de paludisme de la FHDH (autour de 10% des 346 cas répertoriés entre 1996 et 2003). Avec l'aide des techniciens d'études cliniques et à partir du numéro de l'anonymat, nous avons pu retourner au dossier médical de chaque cas de paludisme, à l'aide d'un questionnaire (voir questionnaire en annexe I, page 111), que l'on a testé à cette occasion. Les renseignements recueillis portaient essentiellement sur l'accès palustre. Ce retour aux dossiers médicaux a permis de retrouver les informations sur l'accès palustre authentifié par la mise en évidence du ou des plasmodies lors d'un examen parasitologique sanguin (Goutte épaisse et /ou frottis). Parmi les 35 cas déclarés de paludisme qui ont été revus dans cette étude de faisabilité, un cas a été exclu par absence de données parasitologiques dans le dossier médical.

Au total, 34 dossiers sur 35 ont été confirmés. Nous avons obtenu toute l'information souhaitée sur l'accès palustre (voir synthèse dans le Tableau IV en page 44).

L'enquête dans les 4 centres a permis l'obtention d'une base de données unique avec toute l'information à la fois sur l'infection à VIH (déjà dans la FHDH ANRS CO4) et les données parasitologiques (frottis sanguin, Goutte épaisse, espèces plasmodiales etc.) ainsi que la conduite thérapeutique et l'évolution de chaque cas de paludisme répertorié.

Les résultats de cette étude de faisabilité ont montré qu'a priori le projet de recherche sur les cas de paludisme est réalisable à partir des données de la FHDH ANRS CO4, si une étude complémentaire était réalisée dans les CISIH, afin de documenter les accès palustres. C'est ainsi que les données de la FHDH ANRS CO4 et les données issues du retour au dossier médical dans les CISIH, pour la collecte d'informations complémentaires, vont constituer le matériel essentiel dans les différentes contributions de cette thèse.

Tableau n° IV : Résultat de l'étude de faisabilité dans 4 CISIH*

Cas documentés**	34/35
	n = 34
Age médian (année)	31,1
Sex-ratio H/F	14/20
Origine	
Occidentale	4
Afrique subsaharienne	30
Durée médiane de séjours (jours)	36
Prophylaxie (Oui/ Non)	18/16
Moyens diagnostiques	
Frottis seul	12
Frottis+ Goutte épaisse	22
Espèces plasmodiales	
<i>Plasmodium falciparum</i>	31
<i>Plasmodium malariae</i>	2
<i>Plasmodium ovale</i>	1
<i>Plasmodium vivax</i>	0
Densité parasitaire médiane (% d'hématies parasitées)	7,5
Accès simples/ accès graves	19/15
Mode de suivi	
Hospitalisation	22
Réanimation	10
Ambulatoire	2
Diagnostic du VIH connu à l'accès palustre (Oui/Non)	6/28

* CISIH concernés : Antoine Béclère, Bichat, Lariboisière et Pitié-Salpêtrière. ** 1 cas d'accès palustre non renseigné à Lariboisière (absence de données parasitologiques en rapport avec l'espèce plasmodiale, la densité parasitaire, et le séjour hors de France).

3.2.1.4 Sélection des sujets infectés par le VIH

Au moment des travaux, la description de l'épidémiologie de l'infection par le VIH reposait sur deux sources : 1) la méthode INVS, reposant sur les données issues de la déclaration obligatoire du VIH pour estimer le nombre de personnes non diagnostiquées pour le VIH, et 2) la méthode de la FHDH ANRS CO4, pour évaluer le pourcentage de personnes séropositives recevant des TARV parmi les personnes suivies et celles ayant une charge virale contrôlée parmi les personnes traitées. A cela, s'ajoutent des enquêtes (Vespa,...). A ce jour, il faut ajouter une autre source à savoir les données de la Caisse nationale de l'assurance-maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) sur le nombre de personnes bénéficiant de l'affection longue durée au titre du VIH (ALD) pour estimer le nombre de personnes séropositives dans le système de soins [6].

Notre travail est basé essentiellement sur la FHDH ANRS CO4. Nous n'avons pas fait une comparaison de caractéristiques sociodémographiques entre les patients de l'ANRS CO4 et ceux hors cohorte, notamment, celle de l'INVS. En raison, du fait que, sur la période contemporaine aux travaux de la thèse, les deux méthodes produisent des estimations proches de l'ordre de 7000 à 8000 nouvelles contaminations par an [6].

Après la sélection des sujets VIH dans la FHDH ANRS CO4, nous avons fait un retour aux dossiers médicaux pour les 346 personnes vivant en France infectées par le VIH-1 suivies dans la FHDH entre 1996-2003 avec un épisode palustre.

Au cours de la recherche des dossiers médicaux dans les CISIH, sur les 346 sujets de la FHDH ANRS CO4, ont été exclus 47 sujets pour dossiers médicaux non

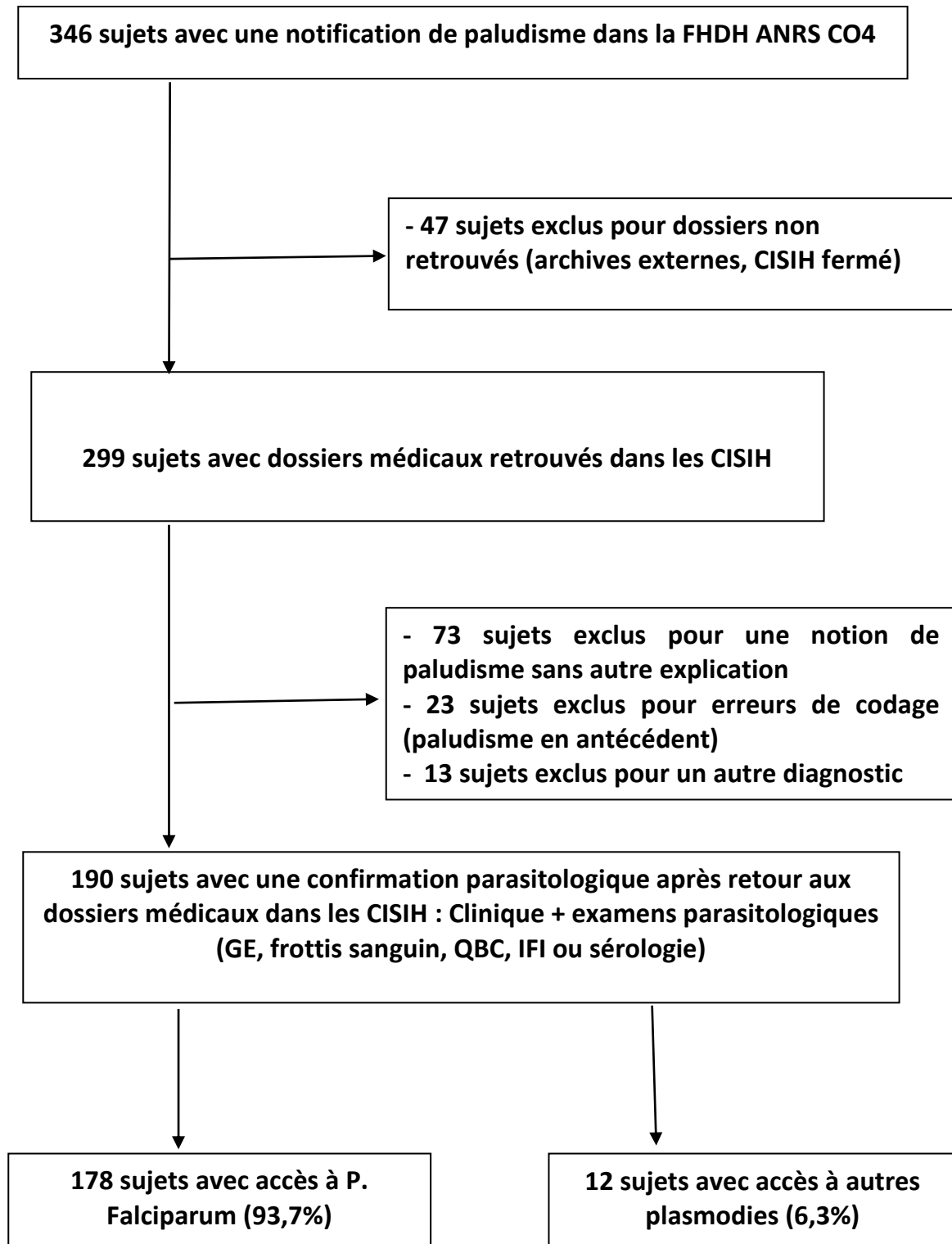
retrouvés (archives externes, CISIH fermés), puis 73 sujets sur les 299 pour dossiers médicaux retrouvés mais avec absence d'information sur l'épisode palustre (paludisme sans autre explication ou pas information non retrouvée). Enfin, 36 sujets ont été exclus avec dossiers médicaux retrouvés mais une absence de preuve d'un examen parasitologique sanguin.

Au total sur les 346 sujets de la FHDH ANRS CO4, après le retour aux dossiers médicaux, nous avons obtenu 190 dossiers validés sur les 299 dossiers retrouvés (soit 64% des sujets) avec un accès palustre confirmé et une preuve parasitologique d'un examen sanguin, avec à la fois l'information sur le VIH et l'information sur l'épisode palustre (voir Figure 3, page 47).

Pour les 190 sujets infectés par le VIH avec confirmation parasitologique, le retour aux dossiers a consisté à collecter l'information clinique et biologique sur l'épisode palustre avec le questionnaire (voir en annexe 1).

Ce sont ces 190 sujets infectés par le VIH qui seront utilisés dans cette thèse.

Figure 3 : Cas de paludisme validé dans la FHDH ANRS CO4 (1996-2003)



3.2.2 Sélection des sujets non infectés par le VIH

Pour la sélection des sujets non infectés par le VIH, la base de données du Laboratoire de parasitologie de l'Hôpital Bichat a été notre point de départ. Avant l'année 2000, les dossiers médicaux des patients avec paludisme de l'Hôpital Bichat n'avaient pas d'informations sur le VIH documenté. Nous avons ainsi sélectionné, pour la période 2000-2003, tous les sujets avec un accès palustre, négatif pour l'infection à VIH grâce à une collaboration entre le service de parasitologie de l'Hôpital Bichat et de virologie du même hôpital.

Nous avons fait un retour aux dossiers médicaux pour tous les accès palustres pour la période 2000-2003. Le retour aux dossiers a consisté, comme pour les sujets infectés par le VIH, à collecter l'information clinique et biologique sur l'épisode palustre avec le questionnaire (voir en annexe 1). Au total nous avons obtenu 161 sujets non infectés par le VIH avec un accès palustre avec une preuve parasitologique (car sujets issus de la base du Laboratoire de parasitologie). Ces sujets seront utilisés dans la seconde contribution de la thèse.

3.2.3 Evaluation du VIH et du paludisme d'importation en France

3.2.3.1 : Analyse des facteurs associés au risque d'accès de paludisme sévère dans la FHDH ANRS CO4.

Dans cette partie de la thèse, nous avons étudié l'association de l'infection à VIH et la sévérité de l'accès palustre d'importation. D'abord nous avons décrit nos 190 sujets issus de la FHDH ANRS CO4 avec un accès palustre confirmé. Puis nous avons procédé à l'évaluation de la sévérité selon la définition de l'OMS 2000, qui ne considère que les accès palustres à *P. falciparum*. Ainsi dans cette partie seuls les 178 patients avec un accès palustre à *P. falciparum* font partie de l'analyse (voir Figure 3, page 47). Ainsi, 12 sujets sont exclus en raison du type de *Plasmodium* en cause autre que le *P. Falciparum*.

Le paludisme d'importation

Le paludisme d'importation a été défini comme tout accès palustre survenant en France métropolitaine et authentifié par la mise en évidence du ou des *Plasmodies* lors d'un examen parasitologique avec une notion de voyage en zone d'endémie palustre.

La zone de chimiorésistance

Les pays où le paludisme a été acquis, ont été classés en deux zones, comme indiqué dans le rapport français contemporain sur la chimiorésistance de *P. falciparum*. A savoir : les pays de la zone 2 ou zone de présence de *P. falciparum* chloroquinorésistant (le

Burkina-Faso, la Côte d'Ivoire, l'Inde, etc...) ; et les pays de la zone 3 ou la zone de prévalence élevée de chloroquinorésistance et multirésistance (le Burundi, le Gabon, le Cambodge, etc...).

L'origine des patients

L'origine des patients a été dichotomisée en « Afrique subsaharienne » par rapport aux autres origines.

L'utilisation de la chimioprophylaxie

L'utilisation de la chimioprophylaxie du paludisme rapportée par les patients et a été codée selon le Rapport Français contemporain sur la chimiorésistance de *P. falciparum* dans le pays d'acquisition.

La mesure de l'association entre VIH et la sévérité de l'accès palustre.

Après la description des 178 sujets VIH avec un accès palustre confirmé, nous avons mesuré l'association entre VIH et à la sévérité de l'accès palustre. Nous avons procédé par une analyse univariée par le test de Fischer pour les variables à deux classes, ou par le Chi-2 du rapport de la vraisemblance pour les variables à plus de deux catégories.

Pour les analyses multivariées en régressions logistiques, nous avons sélectionné toutes les variables dont la valeur du degré de signification (p) de l'association au risque de sévérité de l'épisode palustre était en dessous de 0,20 en analyse univariée.

Nous avons examiné les interactions entre facteurs pronostiques pour déterminer si elles étaient significatives.

Nous avons utilisé une approche pas à pas rétrograde pour la sélection des variables proposées et le test du maximum de vraisemblance [78].

Les résultats de l'analyse en régression logistique ont été exprimés en utilisant l'Odds Ratio(OR) et son intervalle de confiance à 95%.

3.2.3.2 Analyse de l'impact du VIH sur la gravité de l'accès palustre

Pour déterminer l'influence respective de l'infection par HIV-1 et l'immunodépression sur la gravité du paludisme d'importation, nous avons utilisé les 161 sujets non infectés par le VIH ayant eu un accès palustre à *P. falciparum* entre 2000 et 2003 sélectionnés à l'Hôpital Bichat.

Les sujets infectés par le VIH sont issus des 178 patients avec un épisode palustre à *P. falciparum* de la FHDH ANRS CO4, mais restreint sur la période 2000-2003. Ce qui donne une sélection de 104 sujets infectés par le VIH contemporains au 161 sujets non infectés par le VIH.

Dans la première contribution nous avons observé une association entre le VIH et la gravité de l'accès palustre pour les 104 sujets infectés par le VIH.

La description des caractéristiques sociodémographiques montre que les sujets infectés par le VIH et non infectés ne diffèrent pas, notamment par rapport au sexe ($p=0,09$), à

l'âge ($p=0,17$), à l'origine géographique ($p=0,2$) et ainsi qu'à la zone de chimioprophylaxie contre *P. falciparum* ($p=0,92$).

L'objectif de cette partie du travail étant d'étudier l'impact du VIH sur la gravité de l'accès palustre, après la description de notre population, l'analyse univariée a été réalisée en prenant en compte la variable CD4 (en $CD4 < 350/mm^3$ versus $CD4 > 350/mm^3$).

Afin de déterminer l'influence respective de l'infection à VIH et de l'immunodépression sur la sévérité de l'accès palustre d'importation, nous avons utilisé une variable combinée en trois catégories : d'abord les sujets non infectés par le VIH ($N=161$), puis les sujets infectés par le VIH avec un nombre de cellules $CD4 \geq 350/mm^3$ ($N=41$) et enfin les sujets infectés par le VIH avec un nombre de $CD4 < 350/mm^3$ ($N=63$).

Nous avons observé que seuls les $CD4 < 350/mm^3$ étaient associés à la sévérité de l'accès palustre, les sujets avec $CD4 > 350/mm^3$ étant similaires des sujets non infectés par le VIH.

Utilisation d'une définition combinée de la sévérité de l'accès palustre utilisée, combine les critères de gravité de l'OMS 2000 et ceux des recommandations pour la pratique clinique 2007.

Dans cette partie de la thèse, la définition de la sévérité de l'accès palustre utilisée, combine les critères de l'OMS 2000 et ceux des recommandations pour la pratique clinique 2007 de la prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *P.*

falciparum qui tient compte du critère dans le contexte européen de l'**accord professionnel** pour évaluer la gravité [44]. Avec une subdivision, donnant une **définition large** et une **définition stricte** comprenant seulement les signes et les symptômes à forte valeur pronostique (voir Tableau II, page 27).

Lors des analyses statistiques, les variables suivantes ont été testées en tant que facteurs de risque potentiels de sévérité de l'accès palustre d'importation à *P. falciparum* : le genre, l'âge, l'origine, la zone de déplacement et l'utilisation de la chimioprophylaxie du paludisme.

L'interaction, entre l'infection par le VIH-1 et le statut immunitaire et chacune des autres variables, a été testé systématiquement. Toutes les variables avec des valeurs $p < 0,20$ ont été incluses dans un modèle de régression logistique multivariée. Dans les analyses multivariées, nous avons utilisé les trois définitions de la gravité de l'accès palustre. Nous avons ensuite recherché les facteurs de confusions potentiels.

3.3 Contributions

Dans le cadre de cette thèse, nous avons effectué la collecte des données, pour répondre au premier objectif de la thèse par un retour aux dossiers médicaux d'une part, dans les CISIH pour la validation des accès palustres pour les personnes infectées par le VIH issus de la FHDH ANRS CO4, et un retour aux dossiers au service de parasitologie de l'Hôpital Bichat d'autre part.

Cette étape a permis de valider les accès palustres, chez les personnes non infectées par le VIH, pour répondre au second objectif de la thèse.

Nous avons conçu le plan d'analyse des facteurs de risques associés à l'accès palustre sévère chez les personnes infectées par le VIH en utilisant les données de la FHDH ANRS CO 4.

Nous avons également conçu le plan d'analyse des facteurs de risque de la sévérité de l'accès palustre en comparant les personnes infectées par le VIH et les sujets non infectés.

Dans les deux projets nous avons développé sous le logiciel SAS les programmes nécessaires à ces analyses.

Mon directeur de thèse et co-auteur, madame Dominique Costagliola, nous a conseillé sur les aspects statistiques et méthodologiques de cette thèse. Marguerite Guiguet, Epidémiologiste dans l'Unité UMR-S 1136 INSERM (ex U943) et co-auteur m'a conseillé sur les aspects méthodologiques. Sophie Matheron, infectiologue et co-auteur

ainsi que Sandrine Houzé parasitologue et co-auteur nous ont conseillé sur les aspects cliniques, biologiques, parasitologiques et thérapeutiques du paludisme d'importation en France.

Pour le premier objectif, nous avons rédigé le manuscrit soumis à la revue Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (JAIDS) [79]. Les co-auteurs ont revu et édité le manuscrit.

Pour le second objectif, nous avons rédigé le manuscrit soumis à la revue AIDS après des discussions avec Dominique Costagliola et Marguerite Guiguet de UMR-S 1136 INSERM et avec Sophie Matheron, Sandrine Houzé et Jacques Le Bras de l'Hôpital Bichat (tous co-auteurs du manuscrit) qui nous ont encouragé à prendre en compte dans la définition du paludisme d'importation sévère les Recommandations françaises pour la pratique clinique de la prise en charge et la prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* publiées en 2008.

Les autres co-auteurs ont revu et édité le manuscrit. Pour le second objectif, l'article a été publié dans la revue AIDS [80].

3.3.1 Facteurs de risques associés à l'accès palustre sévère chez les sujets infectés par le VIH en utilisant les données de la FHDH ANRS CO 4

Dans cette partie de la thèse, nous présentons une étude des facteurs de risques associés à la sévérité du paludisme chez des sujets vivant en France infectés par le VIH pour la période 1996-2003.

L'étude concerne 190 sujets, avec un épisode palustre d'importation, dont 178 épisodes de paludisme à *P. falciparum* chez des personnes vivant en France à partir des données de la base FHDH ANRS CO4.

Plusieurs objectifs spécifiques de l'étude étaient visés :

- Décrire les caractéristiques et l'évolution de l'accès palustre chez des personnes infectées par le VIH vivant en France
- Etudier les facteurs associés à la sévérité de l'accès palustre d'importation à *P. falciparum* (Critères de l'OMS 2000).

Cette étude était la première en pays industrialisé non endémique. Dans l'étude, la prévalence d'une forme sévère était de 36%. Dans le modèle final incluant le sexe, l'origine d'Afrique subsaharienne ou non et le statut de résistance à la chloroquine du *P. falciparum* ajusté pour l'âge, le risque de paludisme grave était plus faible chez les femmes et les personnes qui reviennent d'un pays avec une prévalence élevée de chimiorésistance (Zone 3) par rapport aux personnes qui reviennent d'un pays à prévalence plus faible de chimiorésistance (Zone 2).

L'origine d'Afrique subsaharienne n'était pas significativement associée à la gravité de l'accès palustre.

Les personnes avec un taux de CD4 inférieur à 350 cellules/mm³ (93 personnes soit 45,2%) et la charge virale supérieure à 5000 copies (87 personnes soit 45,8%) étaient significativement associées à une forme sévère d'accès palustre.

Pour étudier le rôle du taux de CD4 et de la charge virale comme facteurs associés à la forme sévère d'accès palustre, une analyse supplémentaire a été réalisée incluant le taux de CD4 et la charge virale plasmatique, tous deux mesurés dans les trois mois avant l'épisode de paludisme, et les mêmes variables que dans l'analyse initiale. Cette analyse a montré que les personnes ayant un taux de CD4 inférieur à 350 cellules/mm³ avaient un risque 2 fois plus élevé de faire un épisode grave de paludisme, alors que le niveau de charge virale n'était pas associé au risque d'un épisode grave de paludisme.

Comme attendu nous avons observé un grand nombre de personnes sans chimioprophylaxie.

Ces résultats sont utiles afin d'orienter des mesures préventives efficaces et complémentaires dans notre contexte.

3.3.1.1 Article publié dans la revue JAIDS.

C. MOUALA, S. HOUZE, M. GUIGUET, P. ABBOD, G. PIALOUX, N. VIGET, D. COSTAGLIOLA AND S. MATHERON. Imported Malaria in HIV-Infected Patients Enrolled in the ANRS CO4 FHDH Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 Sep 1 ;49(1) :55-60[79].

Imported Malaria in HIV-Infected Patients Enrolled in the ANRS CO4 FHDH Study

Christian Mouala, MD, MPH,*† Sandrine Houzé, MD,‡ Marguerite Guiguet, PhD,*†
Philippe Abboud, MD,§ Gilles Pialoux, MD, PhD,|| Nathalie Vié, MD,¶
Dominique Costagliola, PhD,*†# and Sophie Matheron, MD, PhD**

Background: To describe episodes of imported malaria in human immunodeficiency virus type 1–infected patients and to study the risk factors for severe *Plasmodium falciparum* malaria.

Methods: Patients enrolled in the French Hospital Database on HIV who were diagnosed with a first episode of malaria between 1996 and 2003 were included. The severity of *P. falciparum* imported malaria was graded with World Health Organization criteria. Geographic areas were classified according to *P. falciparum* chemoresistance. Risk factors for severe malaria were identified with logistic regression.

Results: We studied 190 patients infected by *P. falciparum* in 178 cases. All but four of the patients were infected in sub-Saharan Africa, and half were returning from a country with a high *P. falciparum* chloroquine resistance. Their median age was 37.5 years, and 57% came from a country endemic with malaria. The median CD4 cell count was 299/mm³, and the median plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA load was 4.5 log₁₀ copies/mL. Sixty-five (36.5%) episodes of *P. falciparum* malaria were severe. Severe imported malaria was associated with CD4 cells/mm³ <350 (odds ratio = 2.58; 95% confidence interval: 1.19 to 5.57). The risk of severe malaria was lower in patients returning from a country with a high prevalence of chemoresistance (odds ratio = 0.50; 95% confidence interval: 0.25 to 0.99).

Conclusions: Severe imported malaria in human immunodeficiency virus type 1–infected patients is associated with decreased CD4 cell count. The risk seems lower when *P. falciparum* infection was acquired in areas of high prevalence of chemoresistance.

Key Words: HIV infection, CD4 cell count, viral load, imported malaria, severe *falciparum* malaria, World Health Organization criteria

(*J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;49:55–60)

INTRODUCTION

Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection and malaria are among the leading public health problems worldwide. Over 40 million people are currently living with HIV/AIDS,¹ and 350–500 million clinical episodes of malaria occur each year, mostly caused by *Plasmodium falciparum*.^{2,3} With the increase in international travel, malaria is becoming a growing health problem in nonendemic industrialized countries.^{4,5} In France, the total number of documented cases of imported malaria rose from 5109 in 1996 to 6392 in 2003, with a maximum of 8059 cases in 2000.⁶ More than 5000 cases of *P. falciparum* infection are diagnosed each year,^{7,8} and malaria is the most common fatal infection in returning travelers.^{5,9}

World Health Organization (WHO) severity criteria for *P. falciparum* malaria were developed for use in endemic areas and were revised in 2000.^{10–12} Studies in countries where malaria is endemic suggest that HIV-1 infection is associated with higher parasite densities and higher rates of severe malaria,^{13–19} but few published studies have focused on imported malaria among patients living with HIV/AIDS. The French Hospital Database on HIV (ANRS CO4, FHDH), a prospective cohort of HIV-infected patients managed in 62 French hospitals, offers an opportunity to study this coinfection. Here we describe episodes of imported malaria diagnosed between 1996 and 2003 among patients enrolled in this cohort and risk factors for severe *P. falciparum* malaria.

METHODS

The FHDH clinical epidemiological network was created in 1992 and involves 62 French teaching hospitals belonging to 29 HIV/AIDS treatment and information centers (Centres d'Informations et de Soins sur l'Immunodéficience Humaine).²⁰ It is one of the largest cohorts of HIV-infected patients in the world. The only FHDH inclusion criteria are

Received for publication January 29, 2008; accepted April 25, 2008.

From the *INSERM, U720, Paris, F-75013 France; †UPMC Univ Paris 06, UMR S270, F-75013, Paris, France; ‡Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Groupe hospitalier Bichat Claude Bernard, Service de parasitologie, Paris, F-75018 France; §Rouen University Hospital, Service de maladies infectieuses et tropicales, Rouen, France; ||Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Groupe hospitalier Tenon, Service de maladies infectieuses et tropicales, Paris, F-75020 France; ¶Centre Hospitalier de Tourcoing, Service universitaire des maladies infectieuses et du voyage, Tourcoing, France; #Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service de maladies infectieuses et tropicales, Paris, F-75013 France; and **Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Groupe hospitalier Bichat Claude Bernard, Service de maladies infectieuses et tropicales, Paris, F-75018 France.

Supported by Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites (ANRS), Institut national de la santé et de la recherche médicale, and the French Ministry of Health.

Presented in part at the 4th International AIDS Conference, July 22–25, 2007, Sydney, Australia and the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Conference, September 17–20, 2007, Chicago, IL.

Correspondence to: Christian Mouala, MD, INSERM, U720, Paris, F-75013 France (e-mail: cmouala@ccde.chups.jussieu.fr).

Copyright © 2008 by Lippincott Williams & Wilkins

J Acquir Immune Defic Syndr • Volume 49, Number 1, September 1, 2008

55

Copyright © 2008 Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

confirmed HIV infection and written informed consent. Data are collected prospectively by trained research assistants using DMI2 software (property of the French Ministry of Health). The standardized data collection form includes questions on the HIV transmission group, standard biological markers such as the CD4 cell count and the plasma HIV RNA level, pathologies occurring during follow-up [coded with the International Classification of Diseases (ICD)], antiretroviral treatments and prophylaxis, clinical trials in which the patient is enrolled, and deaths and causes of death (as recorded in the medical records). A follow-up form is completed at least every 6 months and/or at each visit or hospital admission during which a new pathology is diagnosed, a new treatment is prescribed, or a change in biological markers is noted. In each center, diagnoses are validated by an HIV expert physician.

For this analysis, we considered adult patients who were followed in the database between January 1, 1996 and December 31, 2003. All patients with a first episode of imported malaria due to *P. falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, or *Plasmodium ovale* recorded in the FHDH database were selected on the basis of ICD-9 codes 084.0–084.3 and ICD-10 codes B50–B53.^{21,22} Imported malaria was defined as malarial infection acquired in an endemic country and treated in France.^{23,24}

The medical records of the patients thus selected were systematically reviewed. Malaria episodes had to be diagnosed by direct examination. The following data (not recorded in the FHDH) were also extracted: percentage of parasitemia upon diagnosis, the area where malaria was acquired, history of the use of chemoprophylaxis, and treatment and care of the malaria episode.

Severe *P. falciparum* malaria episodes were defined using WHO 2000 criteria^{10,11} based on one or more of the following features: unrousable coma with a Glasgow Coma Scale score of 9 or less; severe anemia with hemoglobin (<5 g/dL); renal failure (serum creatinine > 265 μ mol/L); pulmonary edema with acute respiratory distress syndrome or acute lung injury; hypoglycemia (blood glucose < 2.2 mmol/L); circulatory collapse or shock with systolic blood pressure < 80 mm Hg, despite adequate volume repletion; spontaneous bleeding and/or disseminated intravascular coagulation; repeated generalized seizures; acidemia (pH < 7.25) or acidosis (serum bicarbonate < 15 mM); macroscopic hemoglobinuria if definitively related to acute malaria; impaired consciousness; parasitemia more than 4%; and total bilirubin more than 50 μ mol/L.

Age was divided into 4 groups (younger than 30, 30–39, 40–49, and older than 50 years), and 4 HIV transmission groups were analyzed (men who have sex with men, intravenous drug users, heterosexuals, and “other categories,” including transfused and hemophilic patients and patients with unknown transmission group). The countries where malaria was acquired were divided according to the status of *P. falciparum* chloroquine resistance in the country of malaria acquisition as recorded in the contemporary French report on *P. falciparum* chemoresistance.^{25–32} Two geographic areas were distinguished as follows: an area with *P. falciparum* chemoresistance and an area with high *P. falciparum* chemoresistance. The appropriateness of chemoprophylaxis was analyzed according to the antimalarial drugs used and the

P. falciparum chloroquine resistance in the country of acquisition.³³ CD4 cell counts and plasma HIV-1 RNA values, at the time of malaria diagnosis, were those available no more than 3 months before or 3 months after the malaria episode. CD4 cell counts were categorized as follows: below 200, between 200 and 349, over 350/mm³, and “no available value” (missing data). Plasma HIV-1 RNA values were classified as follows³⁴: below 500, between 500 and 4999, over 5000 copies/mL, and “no available value” (missing data).

The following variables were tested as potential risk factors for severe *P. falciparum* malaria: sex, age, origin from sub-Saharan Africa, appropriate malaria chemoprophylaxis, status of *P. falciparum* chloroquine resistance in the country of malaria acquisition, prior AIDS-related illness, ongoing highly active antiretroviral therapy, and the CD4 cell count and plasma HIV RNA. All variables with *P* values < 0.20 in univariate logistic regression analyses were included in the multivariable model. Age was forced into the multivariable logistic regression as a known risk factor for severe malaria.^{35–37} All analyses were performed with SAS statistical software version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

Imported acute malaria episodes occurred in 226 HIV-1-infected patients followed in the FHDH in 1996–2003. Thirty-six patients were subsequently excluded because of coding errors (*n* = 23) or unconfirmed malaria (*n* = 13), giving a total of 190 validated cases (84.1%). *Plasmodium falciparum* was the responsible species in 178 (93.7%) of these 190 patients. The 12 remaining patients were infected by *P. ovale* (*n* = 9), *P. malariae* (*n* = 2), and *P. vivax* (*n* = 1).

The baseline characteristics of the 190 patients are shown in Table 1. Ninety-one (47.8%) patients were women, of whom 12 were pregnant at the time of the episode. Median age was 37.5 years (range 18–68). Half the patients were native from an African malaria-endemic country. One hundred twenty-three patients (64%) were already enrolled in the FHDH before the malaria episode, and 29 patients (15%) had AIDS. At the time of malaria diagnosis, the median CD4 cell count was 299/mm³ (interquartile range, 162–436) (*n* = 172) and the median plasma HIV-1 RNA load was 4.5 log₁₀ copies/mL (interquartile range, 3.0–5.3) (*n* = 142). All the 178 HIV-1-infected patients with *P. falciparum* malaria had returned from a country with *P. falciparum* chloroquine resistance, of whom half had returned from an area with a high prevalence of *P. falciparum* chloroquine resistance. For instance in 2003, 13 patients returned from a country of high chemoresistance (Cameroun, Benin, Republic Democratic of Congo, Nigeria, Central African Republic, and Ghana) and 13 patients returned from a country of *P. falciparum* chloroquine resistance (Côte d'Ivoire, Burkina Faso, Mali, and Guinee).

Prescribed malaria chemoprophylaxis was appropriate in 44 cases (23%), but only 20 of these patients reported good adherence.

Treatment and outcome are shown in Table 2. Eighteen patients (10%), all infected by *P. falciparum*, required intensive care. Two thirds of patients were treated with quinine. Complications occurred in 36 patients, representing

TABLE 1. Characteristics of HIV-1-Infected Patients With Imported Malaria Between 1996 and 2003 in the FHDH

Variable	No. (%) <i>Plasmodium falciparum</i> Cases	No. (%) Cases Due to Other <i>Plasmodium</i> Species*
N	178	12
Sex		
Male	93 (52)	6 (50)
Female	85 (48)	6 (50)
Age group, yrs		
<30	33 (19)	1 (8)
30–39	73 (41)	5 (42)
40–49	45 (25)	6 (50)
≥50	27 (15)	—
Origin from sub-Saharan Africa		
No	76 (43)	3 (25)
Yes	102 (57)	9 (75)
HIV transmission groups		
Men who have sex with men	10 (6)	—
Intravenous drug users	2 (1)	1 (8)
Heterosexual	134 (75)	9 (76)
Others or unknown	32 (18)	2 (16)
Appropriate antimalarial chemoprophylaxis		
Yes	42 (24)	2 (17)
No	89 (50)	7 (58)
Missing values	47 (26)	3 (25)
Status of <i>P. falciparum</i> chemoresistance in the country of acquisition		
Chemoresistance	90 (51)	—
High chemoresistance	88 (49)	—
Enrollment in FHDH before malaria onset		
No	64 (36)	3 (25)
Yes	114 (64)	9 (75)
CD4 cell count/mm ³ at malaria diagnosis		
≥350	68 (38)	3 (25)
Between 200 and 349	46 (26)	3 (25)
<200	47 (26)	5 (42)
Missing values	17 (10)	1 (8)
Plasma HIV-1 RNA copies/mL at malaria diagnosis		
<500	27 (15)	4 (33)
Between 500 and 4999	18 (10)	1 (8)
≥5000	87 (49)	5 (42)
Missing values	46 (26)	2 (17)

*Other *Plasmodium* species: *Plasmodium vivax* (n = 1), *Plasmodium malariae* (n = 2), and *Plasmodium ovale* (n = 9).

20% of the entire population. One patient with concomitant pneumococcal pneumonia and *P. falciparum* malaria died. Elevated transaminase activity of unknown origin was observed in a patient infected by *P. ovale*.

Severe *Plasmodium falciparum* Malaria

Sixty-five (36.5%) of the 178 episodes of *P. falciparum* malaria were severe, including 4 cases involving pregnant women. WHO criteria for severe malaria at hospital admission are shown in Table 3. The most frequent manifestations were acidosis, prostration, jaundice, renal failure, and cerebral malaria.

Table 4 shows factors associated with severe malaria. In univariate analysis, CD4 cell count and plasma HIV-1 RNA

TABLE 2. Treatment and Outcome of Imported Malaria

Variable	No. (%) <i>Plasmodium falciparum</i> Cases	No. (%) Cases Due to Other <i>Plasmodium</i> Species
N	178	12
Follow-up		
Ambulatory care	36 (20)	1 (8)
Hospitalization	124 (70)	8 (67)
Intensive care	18 (10)	1 (8)
Unknown	—	2 (17)
Duration of hospitalization (d)		
Median (interquartile range: Q1–Q3)	6 (4–10)	5 (3–7)
Antimalarial treatment		
Quinine	117 (66)	6 (50)
Atovaquone-proguanil	3 (2)	—
Mefloquine	27 (15)	1 (8)
Halofantrine	21 (12)	—
Chloroquine	5 (3)	5 (42)
Unknown	5 (3)	—
Outcomes		
Death	1 (1)	—
Recovery	142 (80)	11 (92)
Complications	35 (19)	1 (8)

load at malaria diagnosis were associated with severity. Compared with patients with CD4 >350, odds ratio (OR) estimates were similar for patients with CD4 in the range 200–350 [OR = 2.73; 95% confidence interval (CI): 1.22 to 6.12] and CD4 below 200 (OR = 2.63; 95% CI: 1.18 to 5.86). Thereafter, the first 2 categories of CD4 cell count were collapsed to reduce the number of strata. No difference of severity was observed for patients presenting a HIV viral load in the range 500–5000 copies/mL at malaria episode compared with patients with HIV viral load below 500 copies/mL (OR = 0.57; 95% CI: 0.13 to 2.59) whereas patients with an HIV viral load greater than 5000 copies/mL were more likely to be diagnosed with severe malaria (OR = 2.32; 95% CI: 0.89 to 6.06). Three additional variables with P value <0.20 were also retained as follows: sex, origin from sub-Saharan Africa, and status of *P. falciparum* chloroquine resistance in the country of malaria acquisition. In the final model, including the retained variable and adjusted for age, the risk of severe malaria was lower in women (OR = 0.50; 95% CI: 0.24 to 1.01) and in patients returning from a country with a high prevalence of chemoresistance as compared with patients returning from a country with a lower prevalence of chemoresistance (OR = 0.50; 95% CI: 0.25 to 0.99), while origin from sub-Saharan Africa was not associated with severity (OR = 0.69; 95% CI: 0.35 to 1.35). The risk of severe malaria was associated with lower CD4 cell count (OR for <350 versus ≥350, 2.58; 95% CI: 1.19 to 5.57). The association between severity and plasma HIV-1 RNA load was no more observed (OR for ≥5000 versus <500, 2.14; 95% CI: 0.74 to 6.22).

We performed an additional analysis restricted to the 114 patients enrolled in FHDH before malaria onset, of whom 37 (32.5%) had a severe malaria episode. The results of a multivariable analysis including prior CD4 cell count and prior

TABLE 3. WHO (2000) Criteria in 65 Patients With Severe Imported *Plasmodium falciparum* Malaria

	N
Patients with 1 criterion (n = 33)	
Hyperparasitemia	4
Acidosis	4
Renal failure	4
Cerebral malaria	4
Hypoglycemia	4
Impaired consciousness	3
Disseminated intravascular coagulation	3
Jaundice	2
Circulatory collapse (shock)*	2
Repeated generalized seizures (multiple convulsions)	1
Coma	1
Anemia	1
Patients with 2 criteria (n = 23)	
Hyperparasitemia + prostration	6
Hyperparasitemia + acidosis	2
Hyperparasitemia + jaundice	2
Hyperparasitemia + coma	2
Hyperparasitemia + hypoglycemia	2
Hypoglycemia + prostration	2
Acidosis + jaundice	2
Hyperparasitemia + respiratory distress syndrome	1
Hyperparasitemia + disseminated intravascular coagulation	1
Acidosis + renal failure	1
Hyperparasitemia + impaired consciousness	1
Hyperparasitemia + anemia	1
Patients with 3 criteria (n = 8)	
Hyperparasitemia + circulatory collapse + hypoglycemia	1
Hyperparasitemia + cerebral malaria + hypoglycemia	1
Hyperparasitemia + acidosis + prostration	1
Anemia + renal failure + acidosis	1
Hyperparasitemia + prostration + acidosis	1
Jaundice + hypoglycemia + renal failure	1
Hyperparasitemia + anemia + acidosis	1
Hyperparasitemia + pulmonary edema + renal failure	1
Patients with 4 criteria (n = 1)	
Hyperparasitemia + acidosis + jaundice + prostration	1

*Systolic blood pressure < 80 mm Hg despite adequate volume repletion.

HIV viral load, both measured 3 months before the malaria episode, and the same additional variables as in the initial analysis (sex, origin, status of *P. falciparum* chloroquine resistance in the country of malaria acquisition, and age) confirmed that patients with prior CD4 below 350 cells/mm³ had a higher risk of severe imported malaria episode (OR for <350 versus ≥350, 2.27; 95% CI: 0.88 to 5.85) whereas no association was observed between prior high HIV-1 RNA viral load and severity (OR for ≥5000 versus <500, 0.47; 95% CI: 0.16 to 1.39).

DISCUSSION

In this study of HIV-infected patients with imported malaria, most cases were due to *P. falciparum*. Nearly all the patients acquired malaria in sub-Saharan African countries.

Half the patients had returned from an area with a high prevalence of *P. falciparum* chloroquine resistance. Chemoprophylaxis was frequently lacking. One third of *P. falciparum* episodes were severe. Severe malaria was associated with lower CD4 cell counts, while the risk was lower among women and among patients returning from a country with a high prevalence of chemoresistance.

Our study is based on the FHDH database, a large prospective hospital cohort study of HIV/AIDS. We used a strict definition of malaria cases, with systematic review of the medical records and confirmation of the diagnosis by direct examination in each case. On the other hand, some episodes may not have been reported in the FHDH.

Using WHO severity criteria, one third of our patients with *P. falciparum* malaria presented with severe malaria. These criteria, which have been developed for endemic populations, can be applied to imported malaria.^{5,8,9} The most frequent severity criteria were acidosis, prostration, hyperbilirubinemia, acute renal failure, and cerebral malaria as in recent French studies of HIV-seronegative adults.^{9,38}

The risk of severe malaria was significantly lower among women (OR = 0.50; 95% CI: 0.24 to 1.01) whereas other authors have reported that women are more likely than men to have severe malaria. However, these latter studies were performed in sub-Saharan Africa where difficult access to health care may have contributed to this observation.^{39,40} In addition, the current literature suggests that pregnant women are at an increased risk of severe malaria,¹⁶ but the number of pregnant women in our study was too small to confirm these results.

Half the patients presenting an episode of imported malaria came from a country endemic with malaria, mainly sub-Saharan African country. To be native from a country endemic with malaria did not seem to modify the risk of severe malaria. However, we could not distinguish between recent and long-term immigrants while their immune status could be different.

Plasmodium falciparum was the most frequent causative species in this study, and the area of travel was mainly sub-Saharan Africa, as in other studies of imported malaria in France.⁶⁻⁸

The risk of severe malaria was associated with lower CD4 cell counts in our HIV-1-infected population. These findings are consistent with previous studies in malaria-endemic areas^{14,15,17,41} and with the results of a systematic review,¹⁸ suggesting an interaction between HIV infection and malaria.

Our study is the first to show an association between low CD4 cell counts and the severity of imported *P. falciparum* malaria in HIV-1-infected adult patients in a nonendemic industrialized country. This association was confirmed when the study was restricted to the subgroup of patients enrolled in FHDH before malaria onset and used CD4 cell count performed at least 3 months before malaria episode. The corresponding OR was 2.27 in this restricted analysis as compared with 2.58 in the original analysis and did not reach statistical significance, probably because of a diminished power. In Uganda, Whitworth and Hewitt¹⁷ observed an increased frequency of *P. falciparum* hyperparasitemia in HIV-1-infected adults compared with HIV-seronegative adults, and this association was more pronounced in patients with lower CD4 cell

TABLE 4. Factors Associated With the Severity of Imported *Plasmodium falciparum* Malaria

Risk Factor	All N = 178	Severe %	OR (CI 95%)*	P	OR (CI 95%)†
Sex				0.06	
Male	93	43.0	1.0		1.0
Female	85	29.4	0.55 (0.29 to 1.02)		0.50 (0.24 to 1.01)
Age group, yrs				0.72	
<30	33	30.3	1.0		1.0
30–39	73	37.0	1.35 (0.56 to 3.26)		1.35 (0.52 to 3.51)
40–49	45	35.6	1.26 (0.48 to 3.32)		0.80 (0.28 to 2.28)
≥50	27	44.4	1.84 (0.64 to 5.32)		1.41 (0.43 to 4.58)
Origin from sub-Saharan Africa				0.10	
No	76	42.1	1.0		1.0
Yes	102	30.4	0.66 (0.32 to 1.12)		0.69 (0.35 to 1.35)
Appropriate antimalarial chemoprophylaxis				0.35	
Yes	42	33.0	1.0		1.0
No	89	41.6	1.42 (0.66 to 3.07)		1.42 (0.66 to 3.07)
Missing	47	30.0	0.85 (0.35 to 2.08)		0.85 (0.35 to 2.08)
Status of <i>P. falciparum</i> chemoresistance in the country of acquisition				0.11	
Chemoresistance	90	42.2	1.0		1.0
High chemoresistance	88	30.7	0.61 (0.33 to 1.12)		0.50 (0.25 to 0.99)
AIDS				0.74	
No	150	36.0	1.0		1.0
Yes	28	39.3	1.15 (0.50 to 2.63)		1.15 (0.50 to 2.63)
Highly active antiretroviral therapy				0.90	
No	116	36.2	1.0		1.0
Yes	62	37.1	0.92 (0.49 to 1.75)		0.92 (0.49 to 1.75)
CD4 cell count at malaria diagnosis				0.01	
≥350	68	23.5	1.0		1.0
<350	93	45.2	2.67 (1.33 to 5.35)		2.58 (1.19 to 5.57)
Missing	17	41.2	2.27 (0.74 to 6.94)		3.41 (0.83 to 13.98)
Plasma HIV-1 RNA copies/mL at malaria diagnosis				0.03	
<500	27	25.9	1.0	0.06	1.0
Between 500 and 4999	18	16.7	0.57 (0.13 to 2.59)		0.54 (0.11 to 2.65)
≥5000	87	45.8	2.32 (0.89 to 6.06)		2.14 (0.74 to 6.22)
Missing values	46	34.8	1.52 (0.53 to 4.37)		1.03 (0.29 to 3.60)

*Univariate logistic regression.

†Multivariable logistic regression including factors with univariate *P* value <0.20 and age.

counts. In a study in South Africa, Grimwade et al¹⁵ observed higher rates of parasitemia in HIV-infected women with immunosuppression. Cohen et al⁴¹ reported a higher risk of severe malaria in HIV-infected patients with lower CD4 cell counts.¹⁹

Interestingly, the risk of severe malaria was lower among patients returning from countries with a high prevalence of *P. falciparum* chemoresistance. The aim of this study was not to examine the relationship between malaria severity, parasite multiplication, and virulence. There is no consensus regarding the relationship between the clinical manifestations of *P. falciparum* malaria, an indicator of virulence, and fitness of drug-resistant parasites,^{42–51} with some studies pointing to a greater virulence of resistant strains compared with susceptible strains in areas of high levels of *P. falciparum* chemoresistance^{48,49} whereas other studies advance arguments in favor of more virulence in susceptible strains.^{45,46} Future studies are needed to assess factors which contribute to the precise levels of the pathogenesis of severe *P. falciparum* malaria and to the susceptibility of the chloroquine resistance.

In conclusion, our results show that severe malaria in HIV-1-infected patients is associated with decreased CD4 cell count. In contrast, the risk seems lower when *P. falciparum* infection occurs in areas of high chemoresistance. All travelers, and especially HIV-1-infected patients departing for endemic countries, should systematically receive counseling and anti-malarial chemoprophylaxis to reduce the risk and the severity of acute malaria whatever be their country of destination.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to all the participants and research assistants of the French Hospital Database on HIV.

REFERENCES

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. AIDS Epidemic Update. Available at: <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/EpiUpdate/EpiUpdArchive/2007/default.asp>. Accessed March 15, 2008.
2. World Health Organization Roll Back Malaria Partnership. World Malaria Report 2005. Available at: <http://rbm.who.int/wmr2005/>. Accessed March 24, 2008.

3. Snow RW, Guerra CA, Noor AM, et al. The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature*. 2005;434:214–217.
4. Muentener P, Schlegelhauf P, Steffen R. Imported malaria (1985–95): trends and perspectives. *Bull World Health Organ*. 1999;77:560–566.
5. Jelinek T, Schulte C, Behrens R, et al. Imported falciparum malaria in Europe: sentinel surveillance data from the European network on surveillance of imported infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 2002;34:572–576.
6. World Health Organization Regional Office for Europe. Centralized Information System for Infectious Diseases (CISID)/Malaria 2006. Available at: <http://data.euro.who.int/cisid/>. Accessed March 24, 2008.
7. Goyet F, Legros F, Belkaid M, et al. Note on imported malaria in metropolitan France from 1993 to 1995. *Bull Soc Pathol Exot*. 1997;90:257–259.
8. Danis M, Legros F, Thellier M, et al. Current data on malaria in metropolitan France. *Med Trop (Mars)*. 2002;62:214–218.
9. Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, et al. The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the intensive care unit: report of 188 cases in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:684–689.
10. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. Severe and complicated malaria. World Health Organization, Division of Control of Tropical Diseases. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1990;84(Suppl 2):1–65.
11. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000;94(Suppl 1):S1–S90.
12. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. Erratum. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000;94:3.
13. Hoffman IF, Jere CS, Taylor TE, et al. The effect of *Plasmodium falciparum* malaria on HIV-1 RNA blood plasma concentration. *AIDS*. 1999;13:487–494.
14. Chirenda J, Siziya S, Tshimanga M. Association of HIV infection with the development of severe and complicated malaria cases at a rural hospital in Zimbabwe. *Cent Afr J Med*. 2000;46:5–9.
15. Grimwade K, French N, Mbatha DD, et al. HIV infection as a cofactor for severe falciparum malaria in adults living in a region of unstable malaria transmission in South Africa. *AIDS*. 2004;18:547–554.
16. ter Kuile FO, Parise ME, Verhoeff FH, et al. The burden of co-infection with human immunodeficiency virus type 1 and malaria in pregnant women in sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;71(Suppl 2):41–54.
17. Whitworth JA, Hewitt KA. Effect of malaria on HIV-1 progression and transmission. *Lancet*. 2005;365:196–197.
18. Hewitt K, Steketee R, Mwapasa V, et al. Interactions between HIV and malaria in non-pregnant adults: evidence and implications. *AIDS*. 2006;20:1993–2004.
19. Brentlinger PE, Behrens CB, Kublin JG. Challenges in the prevention, diagnosis, and treatment of malaria in human immunodeficiency virus infected adults in sub-Saharan Africa. *Arch Intern Med*. 2007;167:1827–1836.
20. Grabar S, Pradier C, Le Corfec E, et al. Factors associated with clinical and virological failure in patients receiving a triple therapy including a protease inhibitor. *AIDS*. 2000;14:141–149.
21. Organisation Mondiale de la Santé. *Manuel de la Classification Statistique Internationale des Maladies, Traumatismes et Causes de Décès, révision 1975*. Organisation Mondiale de la Santé, Geneva; 1977.
22. Organisation Mondiale de la Santé. *Classification Statistique Internationale des Maladies et des Problèmes de Santé Connexes*. 10th revision. Available at: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>. Accessed March 16, 2008. Organisation Mondiale de la Santé, Geneva; 1993.
23. Froude JR, Weiss LM, Tanowitz HB, et al. Imported malaria in the Bronx: review of 51 cases recorded from 1986 to 1991. *Clin Infect Dis*. 1992;15:774–780.
24. Kain KC, Shanks GD, Keystone JS. Malaria chemoprophylaxis in the age of drug resistance. I. Currently recommended drug regimens. *Clin Infect Dis*. 2001;33:226–234.
25. Institut de Veille Sanitaire. Actualisation des recommandations sanitaires pour les voyageurs 1996. Available at: http://www.invs.sante.fr/beh/1996/9623/beh_23_1996.pdf. Accessed March 13, 2008.
26. Institut de Veille Sanitaire. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 1997. Available at: http://www.invs.sante.fr/beh/1997/9726/beh_26_1997.pdf. Accessed March 12, 2008.
27. Institut de Veille Sanitaire. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 1998. Available at: http://www.invs.sante.fr/beh/1998/9821/beh_21_1998.pdf. Accessed March 12, 2008.
28. Institut de Veille Sanitaire. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 1999. Available at: http://www.invs.sante.fr/beh/1999/9923/beh_23_1999.pdf. Accessed March 12, 2008.
29. Institut de Veille Sanitaire. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2000. Available at: http://www.invs.sante.fr/beh/2000/0025/beh_25_2000.pdf. Accessed March 12, 2008.
30. Institut de Veille Sanitaire. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2001. Available at: http://www.invs.sante.fr/beh/2001/28/beh_28_2001.pdf. Accessed March 12, 2008.
31. Institut de Veille Sanitaire. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2002. Available at: http://www.invs.sante.fr/beh/2002/24/beh_24_2002.pdf. Accessed March 12, 2008.
32. Institut de Veille Sanitaire. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2003. Available at: http://www.invs.sante.fr/beh/2003/26_27/beh_26_27_2003.pdf. Accessed March 12, 2008.
33. Bruneel F, Gachot B, Wolff M, et al. Blackwater fever. *Presse Med*. 2002;31:1329–1334.
34. Delfraissy JF. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. ed. Paris: Flammarion Médecine-Sciences ed; 2000.
35. Stich A, Zwicker M, Steffen T, et al. Old age as risk factor for complications of malaria in non-immune travellers. *Dtsch Med Wochenschr*. 2003;128:309–314.
36. Schwartz E, Sadetzki S, Murad H, et al. Age as a risk factor for severe *Plasmodium falciparum* malaria in nonimmune patients. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1774–1777.
37. Baird JK. Age-dependent characteristics of protection v. susceptibility to *Plasmodium falciparum*. *Ann Trop Med Parasitol*. 1998;92:367–390.
38. Legros F, Bouchaud O, Ancelle T, et al. Risk factors for imported fatal *Plasmodium falciparum* malaria, France, 1996–2003. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:883–888.
39. Seeley J, Grellier R, Barnett T. Gender and HIV/AIDS impact mitigation in sub-Saharan Africa—recognising the constraints. *SAHARA J*. 2004;1:87–98.
40. Hetzel MW, Iteba N, Makemba A, et al. Understanding and improving access to prompt and effective malaria treatment and care in rural Tanzania: the ACCESS Programme. *Malar J*. 2007;6:83.
41. Cohen C, Karstaedt A, Frean J, et al. Increased prevalence of severe malaria in HIV-infected adults in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1631–1637.
42. Fidock DA, Nomura T, Talley AK, et al. Mutations in the *P. falciparum* digestive vacuole transmembrane protein pfcr1 and evidence for their role in chloroquine resistance. *Mol Cell*. 2000;4:861–871.
43. Djimde A, Doumbo OK, Cortese JF, et al. A molecular marker for chloroquine-resistant falciparum malaria. *N Engl J Med*. 2001;344:257–263.
44. Tinto H, Ouedraogo JB, Erhart A, et al. Relationship between the PfCRT T76 and the Pfmdr-1 Y86 mutations in *Plasmodium falciparum* and in vitro/in vivo chloroquine resistance in Burkina Faso, West Africa. *Infect Genet Evol*. 2003;3:287–292.
45. Afrane YA, Zhou G, Lawson BW, et al. Effects of microclimatic changes caused by deforestation on the survivorship and reproductive fitness of *Anopheles gambiae* in western Kenya highlands. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74:772–778.
46. Hayward R, Saliba KJ, Kirk K. pfmdr1 mutations associated with chloroquine resistance incur a fitness cost in *Plasmodium falciparum*. *Mol Microbiol*. 2005;55:1285–1295.
47. Walliker D, Hunt P, Babiker H. Fitness of drug-resistant malaria parasites. *Acta Trop*. 2005;94:251–259.
48. Meerman L, Ord R, Bousema J, et al. Carriage of chloroquine-resistant parasites and delay of effective treatment increase the risk of severe malaria in Gambian children. *J Infect Dis*. 2005;192:1651–1657.
49. Ranjit MR, Das A, Chhotray GP, et al. The PfCRT (K76T) point mutation favours clone multiplicity and disease severity in *Plasmodium falciparum* infection. *Trop Med Int Health*. 2004;9:857–861.
50. Kublin JG, Cortese JF, Njunju EM, et al. Reemergence of chloroquine-sensitive *Plasmodium falciparum* malaria after cessation of chloroquine use in Malawi. *J Infect Dis*. 2003;187:1870–1875.
51. Giha HA, Elbashir MI, A-Elbasit AE, et al. Drug resistance-virulence relationship in *Plasmodium falciparum* causing severe malaria in an area of seasonal and unstable transmission. *Acta Trop*. 2006;97:181–187.

3.3.2 Analyse de l'impact du VIH sur la sévérité de l'accès palustre d'importation

Dans cette deuxième partie, nous avons étudié l'impact de l'infection à VIH-1 sur le risque de gravité d'un accès palustre, en comparant les accès palustres décrits dans la FHDH aux accès palustres survenus chez des personnes non infectées par le VIH pour la période 2000-2003.

Nous avons comparé 161 personnes non infectées par le VIH-1 qui ont eu un épisode de paludisme d'importation à *P. falciparum* sur la période 2000-2003 à l'Hôpital Bichat avec 104 personnes infectées par le VIH-1 issus de la FHDH ANRS CO4 pour la même période.

Parmi ces personnes infectées par le VIH-1, 41(39%) avaient un taux de CD4 \geq 350 / mm³ et 63 (61%) avaient un taux de CD4 < 350/mm³. Les taux de CD4 médian des 104 personnes infectées par le VIH, était de 296/mm³ (IQR, 196-436) et la charge virale plasmatique médiane était de 4,6 log₁₀ copies /mL pour les 94 personnes dans l'étude avec une charge virale disponible.

Nous avons utilisé trois définitions de la gravité de l'accès palustre : la définition OMS 2000, la définition française à critères larges et la définition française à critères stricts [42, 44].

Selon les critères retenus, les accès palustres étaient repartis comme suivants : 21% (OMS), 17% (critères large) et 11% (critères stricts) d'épisodes de paludisme à *P. falciparum* chez les sujets séronégatifs, comparativement à 40% (OMS), 32% (définition

française large) et 28% (définition française stricte) des épisodes sévères chez les sujets infectés par le VIH ($p=0,004$).

Par rapport aux personnes non infectées par le VIH, le risque de paludisme sévère était significativement plus élevé chez les personnes infectées par le VIH avec une immunodépression ($CD4 < 350/mm^3$), mais ce n'était pas le cas chez les personnes infectées par le VIH avec un taux de CD4 plus élevé ($CD4 > 350/mm^3$), quel que soit la définition de la sévérité de l'accès palustre utilisée.

Après ajustement pour les facteurs de confusion potentiels, les personnes infectées par le VIH avec immunodépression ($CD4 < 350/mm^3$) avaient un risque, 3 à 4 fois, plus élevé d'avoir un accès palustre sévère que chez les personnes non infectées pour le VIH [3,5 (OMS 2000) ; 3,2 (définition française à critères larges) et de 4,7 (définition française à critères stricts)].

En revanche, les personnes infectées par le VIH ayant un nombre élevé de CD4 ($CD4 > 350/mm^3$) n'étaient pas plus à risque d'avoir un épisode sévère que les personnes non infectées par le VIH.

L'augmentation de risque de paludisme grave chez les sujets infectés par le VIH avec une immunodépression a été confirmée lorsque les analyses ont été limitées à des sujets séronégatifs pour le VIH et un sous-groupe de 71 sujets infectés par le VIH avec des numérations cellulaires CD4 disponibles mesuré 3 mois avant l'épisode de paludisme (Voir Tableau V, page 66).

Lorsque nous avons recherché les interactions entre les différents facteurs pronostics, nous n'avons retrouvé aucune interaction.

Tableau V : Analyses supplémentaires sur la sévérité de l'accès palustre pour les 71 sujets infectés par le VIH avant l'accès palustre avec des CD4 disponibles, classé selon les critères de l'OMS, et les recommandations française de la conférence de consensus : critères larges (FCL) et critères strictes (FCS).

Paramètres	OMS (2000)		Critères larges*		Critères strictes*	
	AOR _{CI} à 95%	p	AOR _{CI} à 95%	p	AOR _{CI} à 95%	p
Statut VIH et CD4 avant l'accès palustre						
VIH-	1	0,05	1	0,08	1	0,006
VIH+ et CD4 ≥ 350	1,75(0,85-3,60)		1,28(0,57-2,88)		1,63(0,66-4,03)	
VIH+ et CD4 < 350	2,67(1,1-6,53)		2,85(1,13-7,16)		4,77(1,77-12,5)	
Origine						
Af. Sub-Saharienne	1	0,01	1	0,10	1	0,09
Autre	2,21(1,16-3,90)		1,71(0,89-3,29)		1,87(0,89-3,94)	
Sexe, n (%)						
Femme	1	0,40	1	0,04	1	0,30
Homme	1,29 (0,70-2,38)		2,04 (1,02-4,06)		1,49 (0,69-3,20)	
Age, années, n (%)						
< 30	1	0,03	1	0,25	1	0,10
30 à 50	1,61(0,76-3,39)		1,34(0,61-2,92)		1,19(0,48-2,96)	
>50	3,60(1,38-9,43)		1,97(0,85-6,58)		3,04(0,98-9,37)	
Prophylaxie antipalustre, n (%)						
Oui	1	0,07	1	0,02	1	0,04
Non	1,88(0,95-3,71)		2,52(1,14-5,55)		2,72(1,06-6,96)	
Zone d'acquisition palustre, n (%)						
Chemioresis-tance (Zone 2)	1	0,27	1	0,95	1	0,61
Chemioresis-tance élevée (Zone 3).	1,40(0,77-2,57)		0,98(0,51-1,38)		1,2(0,58-2,53)	

*Odds Ratio (OR) Adjusted sur le statut VIH et le nombre de cellules CD4.

3.3.2.1 Article publié dans la revue AIDS.

C. Mouala, M. Guiguet, S. Houzé, F. Damond, G. Pialoux, N. Viget, D. Costagliola, J Lebras and S. Matheron. **Impact of HIV infection on severity of imported malaria is restricted to patients with CD4 cell counts <350/mm³.** *AIDS*. 2009 Sep 24 ;23(15) :1997-2004[80].

Impact of HIV infection on severity of imported malaria is restricted to patients with CD4 cell counts < 350 cells/ μ l

Christian Mouala^{a,b}, Marguerite Guiguet^{a,b}, Sandrine Houz c,
Florence Damond^d, Gilles Pialoux^e, Nathalie Viget^f,
Dominique Costagliola^{a,b,g}, Jacques Le Bras^c, Sophie Matheron^h,
on behalf of the FHDH-ANRS CO4 Clinical Epidemiology Group*

Objectives: To study the relative impact of HIV-1 infection and associated immunodepression on the severity of *Plasmodium falciparum* malaria in adults returning from areas of endemic malaria.

Methods: We conducted a cross-sectional study, based on data from 104 HIV-infected patients from the French Hospital Database on HIV cohort (FHDH-ANRS CO4) and 161 HIV-negative patients from Bichat hospital, with a diagnosis of imported *P. falciparum* malaria between 2000 and 2003. The severity of *falciparum* malaria episode was graded with World Health Organization (WHO) criteria 2000 or on 2007 French recommendations.

Result: Depending on criteria used, 40% (WHO) and 28% (2007 French recommendations) of episodes of imported *P. falciparum* malaria in HIV-infected patients were classified as severe, compared with 21% (WHO) and 11% (2007 French recommendations) of episodes among HIV-negative patients. Among HIV-infected patients, the episodes were severe in between 22 (CD4 cell counts $\geq 350/\mu$ l) and 51% (CD4 cell counts <350/ μ l) of cases using WHO criteria, and between 12 (CD4 cell counts $\geq 350/\mu$ l) and 41% (CD4 cell counts <350/ μ l) of cases using 2007 French recommendations criteria. Relative to HIV-negative patients, after adjusting for confounding factors, HIV-infected patients with severe immunodepression (CD4 cell counts <350/ μ l) were at a significantly higher risk of severe malaria than HIV-negative patients (odds ratio 3.2–4.7, depending on the criteria) contrary to HIV-infected patients with CD4 cell counts more than 350/ μ l (odds ratio 0.7–0.9).

Conclusion: The association between HIV infection and severity of imported *P. falciparum* malaria is only observed for HIV-infected patients with severe immunodepression (CD4 cell counts <350/ μ l).

  2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

AIDS 2009, 23:1997–2004

Keywords: HIV, immunodepression, imported malaria, malaria chemoprophylaxis, severe *Plasmodium falciparum* malaria

^aINSERM U943, ^bUPMC Univ Paris 06, UMR S943, ^cH pitaux de Paris (AP-HP), Groupe hospitalier Bichat Claude Bernard, Service de parasitologie, ^dAP-HP, Groupe hospitalier Bichat Claude Bernard, Service de virologie, ^eAP-HP, Groupe hospitalier Tenon, Service de maladies infectieuses et tropicales, ^fCentre Hospitalier de Tourcoing, Service universitaire des maladies infectieuses et du voyage, Tourcoing, ^gAP-HP, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service de maladies infectieuses et tropicales, and ^hAP-HP, Groupe hospitalier Bichat Claude Bernard, Service de maladies infectieuses et tropicales, Paris, France.

Correspondence to Christian Mouala, INSERM U943, 56 Bd V Auriol, BP 335, 75625 Paris Cedex 13, France.

Tel: +33 1 42 16 42 89; fax: +33 1 42 16 42 61; e-mail: cmouala@ccde.chups.jussieu.fr

*For the members of FHDH-ANRS CO4 Clinical Epidemiology Group, see acknowledgement.

Received: 6 May 2009; revised: 9 June 2009; accepted: 9 June 2009.

DOI:10.1097/QAD.0b013e32832f4215

ISSN 0269-9370   2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins 1997
Copyright   Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

Introduction

It is not clear whether HIV itself is an independent risk factor for severe *Plasmodium falciparum* malaria. Studies done in countries where malaria is endemic suggested that, relative to HIV-negative adults, adults with advanced HIV-1 disease were at an increased risk of contracting malaria, that they had higher parasitemia and more severe clinical illness, and that they did not benefit as much from antimalarial therapy [1–3]. Because of the global increase in travel to tropical destinations where malaria is endemic, malaria has become a serious health problem for travelers to the developing world [4,5], and the incidence of imported malaria is on the increase in France [6–8].

Here we studied the respective impact of HIV-1 infection and immunodeficiency on the severity of imported *P. falciparum* malaria in adults returning from endemic areas, based on data from the French Hospital Database on HIV (FHDH-ANRS CO4, an ongoing prospective cohort of HIV-infected patients managed in 62 French hospitals) [9], the Bichat Claude Bernard University hospital parasitological and virological databases, and the French National Reference Centre of malaria chemosensitivity (CNRCP) [10].

Methods

HIV-1-infected patients with a first episode of *P. falciparum* malaria were selected on the basis of International Classification of Diseases (ICD-10 code B50) between 2000 and 2003, and CD4 cell counts at time of malaria

diagnosis were those available no more than 3 months before or 3 months after the malaria episode in the FHDH-ANRS CO4 cohort. CNRCP is in charge of epidemiological surveillance of *P. falciparum* malaria chemoresistance and advises the authorities on public health measures and case management. Persons diagnosed with *P. falciparum* malaria at Bichat Claude Bernard University Hospital (Paris, France) in the same time period and who tested negative for HIV-1 infection were selected from the parasitological and virological databases.

Malaria episodes had to be diagnosed by direct examination. The medical records of all selected patients were systematically reviewed. The following data were extracted: geographic origin, country of malaria acquisition, use of chemoprophylaxis, percentage of parasitemia upon diagnosis, clinical symptoms, treatment care, follow-up, and issue of the malaria episode.

We used three definitions to classify severity (Table 1). First, the World Health Organization (WHO) 2000 criteria [11,12], based on one or more of the following features: unrousable coma with a Glasgow Coma Scale score of 11 or less; severe anemia with hemoglobin (<5 g/dl); renal failure (serum creatinine >265 μ mol/l); pulmonary edema with acute respiratory distress syndrome or acute lung injury; hypoglycemia (blood glucose <2.2 mmol/l); circulatory collapse or shock with systolic blood pressure <80 mmHg despite adequate volume repletion; spontaneous bleeding and/or disseminated intravascular coagulation; repeated generalized seizures; acidemia (pH <7.25) or acidosis (serum bicarbonate <15 mmol/l); macroscopic hemoglobinuria if definitively related to acute malaria; impaired consciousness; parasitemia more than 4%; and

Table 1. Definition of malaria severity.

Severity criteria	World Health Organization 2000 criteria	French recommendations 2007	
		Broad definition	Strict definition
Hyperparasitemia	>4%	>15%	No
Coma	Glasgow Scale <11	Glasgow Scale <11	Glasgow Scale <11
Repeated convulsions	Yes	Yes	Yes
Impaired consciousness	Glasgow Scale >10 and <15	Glasgow Scale >10 and <15	Glasgow Scale >10 and <15
Prostration	Yes	Yes	Yes
Respiratory distress syndrome	Yes	Yes	Yes
Bleeding	No	No	No
Pulmonary edema	Yes	Yes	Yes
Shock with PAS<80 mmHg	Yes	Yes	Yes
Jaundice (bilirubin> 50 g/l)	Yes	Yes	No
Hypoglycemia (glycemia <2.2 mmol/l)	(Glycemia <2.2 mmol/l)	No	No
Renal failure creatinine>265 μ mol/l	Yes	Yes	Yes
Acidosis (bicarbonates <15 mmol/l or pH <7.25)	Yes	Yes	Yes
Hyperlactatemia >5 mmol/l	Yes	Yes	Yes
Macroscopic hemoglobinuria	Yes	No	No
Anemia	Hemoglobin <5 g/dl or hematocrit <15%	Hemoglobin <7 g/dl	No

Malaria severity was defined in three ways: using World Health Organization 2000 criteria (WHO) [11,12]; using 2007 French recommendations developed for imported malaria under two sections: one with a broad definition that included symptoms and signs with high prognostic value and symptoms and signs with low prognostic value but requiring ICU admission, and the other a strict definition that included only signs and symptoms with high prognostic value [13,14].

total bilirubin more than 50 $\mu\text{mol/l}$. The second definition was the adaptation of the WHO 2000 to imported malaria by French recommendations 2007 for clinical practice of management and prevention of imported *P. falciparum* malaria [13,14]. The latter criteria were used to derive a broad definition, comprising signs and symptoms with high prognostic value and those with low prognostic value but requiring admission to an ICU, and a strict definition comprising only signs and symptoms with high prognostic value.

To determine the respective influence of HIV-1 infection and immunodepression on the severity of imported malaria, we used a combined variable and divided the patients into three groups (HIV-seronegative, HIV-infected with CD4 cell counts $\geq 350/\mu\text{l}$, and HIV-infected with CD4 cell counts $< 350/\mu\text{l}$). Age was divided into three classes (< 30 , 30–50, and > 50 years).

The countries where malaria was acquired were classified as areas of chemoresistance versus high *P. falciparum* chemoresistance, as stated in the contemporary French report on *P. falciparum* chemoresistance [15]. Patient origin was dichotomized as sub-Saharan Africa versus other origins [16]. Use of malaria chemoprophylaxis was reported by the patients [17] and was coded according to the contemporary French report on *P. falciparum* chemoresistance in the country of acquisition [18–21].

Statistical analyses

The rates of severe malaria were calculated according to each variable. In addition to HIV infection and immune status, the following variables were tested as potential risk factors for severe *P. falciparum* malaria: sex, age, origin, area of travel, and use of malaria chemoprophylaxis. The interaction between HIV-1 infection and immune status and each of the other variables was systematically tested. All variables with *P* values less than 0.20 were included in a multivariable logistic model. All analyses were done with SAS statistical software version 9.1 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

Results

We studied 265 patients with a first episode of imported *P. falciparum* malaria, of whom 104 were infected by HIV-1. Among these latter patients, 41 (39%) had CD4 cell counts at least $350/\mu\text{l}$ and 63 (61%) had CD4 cell counts less than $350/\mu\text{l}$. At malaria diagnosis, 11 HIV-infected patients (11%) had already had an AIDS-defining event. The median CD4 cell counts in the 104 HIV-infected patients was $296/\mu\text{l}$ [interquartile range (IQR), 196–436] and the median plasma HIV-1 RNA load was 4.6 \log_{10} copies/ml (IQR, 2.6–5.3; $n=94$). Among HIV-infected patients, 50 (48%) were on antiretroviral therapy and 23 (22%) were receiving cotrimoxazole.

Half of episodes occurred among women, of whom 18 were pregnant at the time of the malaria episode. The HIV-infected and HIV-negative patients did not differ with respect to sex or age (Table 2). Most of the patients originated from sub-Saharan Africa. All patients acquired *P. falciparum* infection while traveling in sub-Saharan Africa and half the patients had returned from an area with a high prevalence of *P. falciparum* chloroquine resistance. In the three groups, the use of antimalarial chemoprophylaxis was reported as poor, but was lower among HIV-infected patients than among HIV-negative patients. Depending on the criteria used, 21% (WHO), 17% (broad criteria), and 11% (strict criteria) of episodes of imported *P. falciparum* malaria among HIV-negative patients were classified as severe, compared with 40% (WHO), 32% (broad criteria), and 28% (strict criteria) of episodes among HIV-infected patients. According to level of immunodepression of HIV-infected patients, the rate of severe episodes ranged from 22 (CD4 cell counts $\geq 350/\mu\text{l}$) to 51% (CD4 cell counts $< 350/\mu\text{l}$) using WHO criteria, from 15 (CD4 cell counts $\geq 350/\mu\text{l}$) to 41% (CD4 cell counts $< 350/\mu\text{l}$) using the broad 2007 French recommendations definition, and from 12 (CD4 cell counts $\geq 350/\mu\text{l}$) to 38% (CD4 cell counts $< 350/\mu\text{l}$) using the strict 2007 French recommendations definition.

Ninety-six HIV-infected patients (92%) were hospitalized, of whom 16 (15%) were admitted to an ICU, compared with 136 HIV-negative patients (85%), of whom 13 (8%) were admitted to an ICU. There was no difference between these two groups in terms of treatment, with more than two-third of patients treated with intravenous quinine. Complications occurred in 21 HIV-infected patients (20%) and in seven HIV-negative patients (4%). The only death involved an HIV-infected patient with concomitant Pneumococcal pneumonia.

Patients with severe malaria and dysfunction of several organ or metabolic systems are described in Table 3 according to HIV infection and immunological status. This table gives the frequency of features for malaria severity by number of patients with severe malaria episode in each group, respectively in the 34 HIV-negative patients, in the nine HIV-infected patients with CD4 cell counts at least $350/\mu\text{l}$ and in the 32 HIV-infected patients with CD4 cell counts less than $350/\mu\text{l}$. The presented criteria are not exclusive, as a patient could have one or more features of malaria severity, the total would be greater than 100%. This table shows that the groups are comparable in terms of presence of different criteria of malaria severity. The most frequent criterion of severity was hyperparasitemia, which was associated with other criteria in all but six of the patients concerned. Hyperparasitemia was greater than 15% for 17 patients ($n=7$, $n=4$, and $n=6$, respectively for HIV-negative, HIV-infected patients with CD4 cell counts $\geq 350/\mu\text{l}$, and HIV-infected patients with CD4 cell counts $< 350/\mu\text{l}$).

Table 2. Patients characteristics according to HIV infection and immune status.

Parameter	HIV-negative patients	HIV-infected patients with CD4 cell count $\geq 350 \mu$	HIV-infected patients with CD4 cell count $< 350 \mu$	P
All	N = 161	N = 41	N = 63	0.09
Sex, n (%)				
Female	74 (46)	17 (41.0)	38 (60.0)	
Male	87 (54)	24 (59.0)	25 (40.0)	
Age group, years, n (%)				0.17
<30	55 (34.0)	11 (27.0)	13 (21.0)	
30–50	85 (53.0)	22 (53.0)	43 (68.0)	
>50	21 (13.0)	8 (20.0)	7 (11.0)	
Origin Sub-Saharan Africa				0.20
Yes	102 (63.0)	23 (56.0)	32 (51.0)	
No	59 (37.0)	18 (44.0)	31 (49.0)	
Status of <i>P. falciparum</i> chemoresistance in the country of acquisition, n (%)				0.92
Chemoresistance	82 (51.0)	23 (56.0)	33 (52.0)	
High chemoresistance	79 (49.0)	19 (44.0)	30 (48.0)	
Antimalarial chemoprophylaxis, n (%)				0.02
Yes	60 (37.0)	10 (24.0)	12 (19.0)	
No	101 (63.0)	31 (76.0)	51 (81.0)	
Malaria severity WHO ^a , n (%)				0.0001
Nonsevere	127 (79.0)	32 (78.0)	31 (49.0)	
Severe	34 (21.0)	9 (22.0)	32 (51.0)	
French recommendations, Broad definition ^b , n (%)				0.0003
Nonsevere	133 (83.0)	35 (85.0)	37 (59.0)	
Severe	28 (17.0)	6 (15.0)	26 (41.0)	
French recommendations, Strict definition ^b , n (%)				0.0001
Nonsevere	143 (89.0)	36 (88.0)	39 (62.0)	
Severe	18 (11.0)	5 (12.0)	24 (38.0)	

P. falciparum, *Plasmodium falciparum*.

^aWorld Health Organization 2000 criteria.

^bFrench recommendations 2007 criteria developed for imported episode with a broad definition including symptoms with high prognostic value and symptoms with low prognostic value requiring admission to an intensive care unit, and a strict definition that included only symptoms with high prognostic value.

Organ dysfunction and clinical manifestations mainly consisted of impaired consciousness, renal failure, and jaundice, and did not differ between HIV-infected and HIV-negative patients.

Whatever the severity criteria used, the episode was significantly more likely to be severe in HIV-infected patients with CD4 cell counts $< 350/\mu\text{l}$ than in HIV-negative patients and in HIV-infected without immunodepression

Table 3. Main features of severe malaria according to HIV infection and immune status.

	HIV-negative patients	HIV-infected patients with CD4 cell count $\geq 350 \mu$	HIV-infected patients with CD4 cell count $< 350 \mu$
Number of patients with severe malaria episode	N = 34	N = 9	N = 32
Features of severity ^a			
Organ dysfunction, n (%)			
Neurological failure (impaired consciousness, coma ^b , prostration, and multiple convulsions)	12 (35%)	5 (55%)	9 (28%)
Liver failure, n (%)			
Jaundice (hyperbilirubinemia $> 50 \mu\text{mol/l}$)	11 (17%)	3 (33%)	4 (12%)
Renal failure, n (%) (creatinine $> 265 \mu\text{mol/l}$)	6 (4%)	2 (22%)	4 (12%)
Cardiovascular failure			
Circulatory collapse (shock) ^c	0	1 (1%)	2 (6%)
Respiratory failure, n (%) (respiratory distress syndrome and pulmonary edema)	0	1 (11%)	1 (3%)
Metabolic dysfunction, n (%)			
Acidosis (bicarbonates $< 15 \text{ mmol/l}$ or pH < 7.25)	2 (6%)	3 (33%)	4 (12%)
Hypoglycemia (glycemia $< 2.2 \text{ mmol/l}$)	4 (12%)	3 (33%)	4 (12%)
Other features, n (%)			
Hyperparasitemia ($> 4\%$)	12 (35%)	6 (66%)	13 (41%)
Anemia (hemoglobin $< 5 \text{ g/dl}$ or hematocrit $< 15\%$)	5 (15%)	1 (11%)	2 (6%)

^aThe features are nonexclusive.

^bGlasgow Coma Scale score < 11 .

^cShock: systolic blood pressure $< 80 \text{ mmHg}$ despite adequate volume repletion.

Table 4. Univariate and multivariable analysis of factors associated with severe malaria according to WHO 2000 criteria and to 2007 French recommendations criteria developed for imported episode (broad and strict definitions).

Parameter	World Health Organization 2000 criteria				French recommendations 2007 criteria			
	N=265	% Severity	OR (CI 95%)	P	Broad definition OR (CI 95%)	P	Strict definition OR (CI 95%)	P
Univariate analysis								
HIV infection and immune status								
HIV-	161	21	1	<0.0001	1	0.0004	1	<0.0001
HIV+ and CD4 cell count ≥350 μ	41	22	1.05 (0.46–2.41)		0.81 (0.31–2.12)		1.10 (0.38–3.17)	
HIV+ and CD4 cell count <350 μ	63	63	3.86 (2.07–7.18)		3.34 (1.75–6.37)		4.89 (2.41–9.91)	
Multivariable analysis								
HIV infection and immune status								
HIV-	161	21	1	<0.0004	1	0.001	1	<0.0001
HIV+ and CD4 cell count ≥350 μ	41	22	0.85 (0.36–2.03)		0.68 (0.25–1.80)		0.90 (0.31–2.67)	
HIV+ and CD4 cell count <350 μ	63	63	3.48 (1.79–6.78)		3.22 (1.61–6.46)		4.68 (2.10–9.97)	
Origin								
Sub-Saharan Africa	157	21	1	0.01	1	0.14	1	0.17
Other	108	39	2.07 (1.16–3.73)		1.61 (0.85–2.97)		1.62 (0.82–3.24)	
Sex								
Female	129	26	1	0.54	1	0.04	1	0.13
Male	136	30	1.20 (0.66–2.19)		1.94 (1.01–3.71)		1.74 (0.85–3.58)	
Age group (years)								
<30	79	18	1	0.04	1	0.50	1	0.28
30–50	150	30	1.68 (0.82–3.43)		1.38 (0.66–2.90)		1.50 (0.64–3.54)	
>50	36	42	3.31 (1.28–8.59)		1.82 (0.65–5.08)		2.49 (0.80–7.72)	
Antimalarial chemoprophylaxis								
Yes	82	21	1	0.14	1	0.04	1	0.06
No	183	32	1.65 (0.85–3.23)		2.18 (1.03–4.64)		2.26 (0.95–5.35)	

CI, confidence interval; OR, odds ratio. Reproduced from [13,14].

(Table 4). Multivariable analyses using the three definitions of severity yielded similar estimates. After adjustment for potential confounding factors, HIV-infected patients with immunodepression (CD4 cell counts <350/μl) were at a significantly higher risk of severe malaria than HIV-negative patients, with odds ratios (ORs) of 3.5 [95% confidence interval (CI) 1.8–6.8; WHO], 3.2 (95% CI 1.6–6.5; broad criteria), and 4.7 (2.1–10.0; strict criteria). In contrast, HIV-infected patients with high CD4 cell counts (>350/μl) were not more at risk than HIV-seronegative patients (OR 0.7–0.9).

The increased risk of severe malaria among HIV-infected patients with immunodepression was confirmed when the analyses were restricted to HIV-seronegative patients and a subgroup of 71 HIV-infected patients with available CD4 cell counts obtained measured 3 months before the malaria episode (see Supplementary Table), with ORs of 2.7 (95% CI 1.1–6.5; WHO), 2.8 (95% CI 1.1–7.1; broad criteria), and 4.7 (95% CI 1.8–12.5; strict criteria).

No interaction between HIV-1 infection and immune status and each of the other variables was found to be significant. In our study, 23 (22%) HIV-infected patients were receiving cotrimoxazole. No protective effect of cotrimoxazole on severe malaria was observed in the subgroup of HIV-infected patients with CD4 cell counts <350/μl (using the WHO 2000 criteria for example: OR for patients not receiving cotrimoxazole versus patients receiving cotrimoxazole, 1.20; 95%CI 0.33–4.42).

Discussion

The present study estimates the respective effects of HIV infection and immunodepression on the severity of imported malaria in adult patients returning from malaria-endemic areas. We found that, compared with HIV-negative patients, the risk of severe malaria was significantly higher in HIV-infected patients with immunodepression (CD4 cell counts <350/μl) but not in HIV-infected patients with higher CD4 cell counts (>350/μl). Similar results were obtained with three different definitions of severe malaria [11–13,15].

We compared two contemporary series of patients with a confirmed diagnosis of imported *P. falciparum* malaria, either HIV-infected patients (FHDH-ANRS CO4 cohort) or HIV-negative patients (CNRCP) so that the recommendations and the pattern of resistance were the same for HIV-infected and HIV-negative patients. Immune status was assessed using CD4 cell level at the time of the malaria episode, and a threshold of 350/μl was used to define immunodepression [15]. We also confirm the impact of HIV infection with immunodepression on the risk of severe malaria in the subgroup of HIV-infected patients with an available CD4 cell count measured 3 months before the malaria episode. One limitation of this study is that we had no information on the duration of residence in France among people originating from sub-Saharan Africa. Second, 18 women were pregnant, of whom 10 were HIV-negative (no cases of severe malaria)

and eight were HIV-infected (three cases of severe malaria), but the numbers were too small to examine the possible relationship between pregnancy, HIV infection, and malaria severity. However, a sensitivity analysis conducted after excluding these 18 pregnant women did not affect our result. Third, cotrimoxazole has been reported to protect against malaria [22,23]. We were not able to confirm its impact on the severity of the malaria episode but our number of participants in this subgroup analysis was too small. Finally, delay between the first symptoms of the malaria episode and its diagnosis is probably one of determinants of malaria severity that could not be assessed in the study due to lack of information available.

Previous studies in malaria-endemic areas have found a relationship between HIV infection and severity of malaria. A study in Zimbabwe [2], comparing HIV-infected and HIV-uninfected patients with an episode of malaria, showed that HIV infection doubled the risk of severity. An observational cohort study conducted in South Africa yielded a similar conclusion [3].

Focusing only on imported *P. falciparum* malaria, we found that the risk of severe malaria in HIV-infected patients was restricted to those with CD4 cell counts below 350/ μ l.

The risk of severe malaria episodes was significantly lower in people originating from sub-Saharan Africa in our study, as previously observed in HIV-seronegative patients [16,17,24]. This apparent protection is probably due to persistent acquired immunity to *P. falciparum* after several years of nonexposure in sub-Saharan Africa [24–27].

Insecticide-treated bed nets (ITNs) and other malaria preventive methods, which significantly reduce the risk of malaria [23,28–31], could not be studied here for their possible preventive effect on severe imported malaria. Only 37, 24, and 19% of our HIV-negative, HIV-infected patients with CD4 cell counts at least 350/ μ l, and HIV-infected patients with CD4 cell counts 350/ μ l reported using an adequate antimalarial chemoprophylaxis. As expected [17,32], the risk of severe malaria was higher among patients who did not use an adequate chemoprophylaxis.

In summary, compared with HIV-negative patients, imported *P. falciparum* malaria is more severe in immunodepressed HIV-infected patients (CD4 cell counts <350/ μ l) but not in HIV-infected patients with higher CD4 cell counts, and fewer than one in four HIV-infected patients in the study reported using chemoprophylaxis. Imported malaria is almost entirely preventable. The relationship observed here between HIV infection with immunodepression and the severity of imported *P. falciparum* malaria highlights the need to tailor preventive messages on the use of effective antimalarial prophylaxis, ITNs, and other malaria preventive methods

when visiting endemic areas, including for people originating from sub-Saharan Africa.

Acknowledgements

The authors are grateful to all the participants and research assistants of the French Hospital Database on HIV.

C.M., D.C., and S.M. designed and planned the study and developed the protocol. C.M., M.G., and D.C. did the statistical analyses. C.M., D.C., M.G., S.H., J.L., and S.M. interpreted the final data analyses and wrote the article. All authors read and critically commented on the paper. D.C. is the guarantor.

The French Hospital Database on HIV is supported by Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites (ANRS), INSERM, and the French Ministry of Health.

C.M. is supported by the SIDACTION doctoral fellowship.

None of the authors has any conflict of interest to declare.

Members and institutions of Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database on HIV (FHDH ANRS CO4) are as follows:

Scientific committee: S Abgrall, F Barin, M Bentata, E Billaud, F Boué, C Burty, A Cabié, D Costagliola, L Cotte, P De Truchis, X Duval, C Duvivier, P Enel, L Fredouille-Heripret, J Gasnault, C Gaud, J Gilquin, S Grabar, C Katlama, MA Khuong, JM Lang, AS Lascaux, O Launay, A Mahamat, M Mary-Krause, S Matheron, JL Meynard, J Pavie, G Pialoux, F Pilorgé, I Poizot-Martin, C Pradier, J Reynes, E Rouveix, A Simon, P Tattevin, H Tissot-Dupont, JP Viard, N Viget.

DMI2 (name of a software used to record data in the FHDH cohort) coordinating center.

French Ministry of Health (A Pariente-Khayat, Valérie Salomon), Technical Hospitalization Information Agency, ATIH (N Jacquemet, A Rivet).

Statistical analysis center: INSERM U943 (S Abgrall, D Costagliola, S Grabar, M Guiguet, I Kousignian, E Lanoy, L Lièvre, M Mary-Krause, V Potard, H Selinger-Leneman).

CISIH Paris area: CISIH de Bichat-Claude Bernard (Hôpital Bichat-Claude Bernard: E Bouvet, B Crickx, JL Ecobichon, C Lepout, S Matheron, C Picard-Dahan, P Yeni), CISIH de Paris-Centre Ouest (Hôpital Européen

Georges Pompidou: D Tisne-Dessus, L Weiss; GH Tarnier-Cochin: D Salmon, D Sicard; Hôpital Saint-Joseph: I Auferin, J Gilquin; Hôpital Necker adultes: L Roudière, JP Viard, CISIH de Paris-Sud (Hôpital Antoine Bécclère: F Boué, R Fior; Hôpital de Bicêtre: JF Delfraissy, C Goujard; Hôpital Henri Mondor: C Jung, Ph Lesprit; Hôpital Paul Brousse), CISIH de Paris-Est (Hôpital Saint-Antoine: N Desplanque, JL Meynard, MC Meyohas, O Picard; Hôpital Tenon: J Cadranet, C Mayaud, G Pialoux), CISIH de Pitié-Salpêtrière (GH Pitié Salpêtrière: F Bricaire, S Herson, C Katlama, A Simon), CISIH de Saint-Louis (Hôpital Saint-Louis: JP Clauvel, JM Decazes, L Gerard, JM Molina; GH Lariboisière-Fernand Widal: M Diemer, P Sellier), CISIH 92 (Hôpital Ambroise Paré: H Berthé, C Dupont; Hôpital Louis Mourier: C Chandemerle, E Mortier; Hôpital Raymond Poincaré: P de Truchis), CISIH 93 (Hôpital Avicenne: M Bentata, P Honoré; Hôpital Jean Verdier: V Jeantils, S Tassi; Hôpital Delafontaine: D Mechali, B Taverne).

CISIH Outside Paris area: CISIH Auvergne-Loire (CHU de Clermont-Ferrand: F Gourdon, H Laurichesse; CHRU de Saint-Etienne: A Fresard, F Lucht); CISIH de Bourgogne-Franche Comté (CHRU de Besançon; CHRU de Dijon; CH de Belfort: P Eglinger, JP Fallier; CHRU de Reims); CISIH de Caen (CHRU de Caen: C Bazin, R Verdon), CISIH de Grenoble (CHU de Grenoble), CISIH de Lyon (Hôpital de la Croix-Rousse: A Boibieux, D Peyramond; Hôpital Edouard Herriot: JM Livrozet, JL Touraine; Hôtel-Dieu: L Cotte, C Trepo), CISIH de Marseille (Hôpital de la Conception: I Ravaux, H Tissot-Dupont; Hôpital Nord: JP Delmont, J Moreau; Institut Paoli Calmettes: JA Gastaut; Hôpital Sainte-Marguerite: I Poizot-Martin, F Retornaz, J Soubeyrand; CHG d'Aix-En-Provence: T Allegre, PA Blanc; Centre pénitentiaire des Baumettes: A Galinier, JM Ruiz; CH d'Arles; CH d'Avignon: G Lepeu; CH de Digne Les Bains: P Granet-Brunello; CH de Gap: JP Esterni, L Pelissier; CH de Martigues: R Cohen-Valensi, M Nezri; CHI de Toulon: S Chadapaud, A Laffeuillade), CISIH de Montpellier (CHU de Montpellier: J Reynes; CHG de Nîmes), CISIH de Nancy (Hôpital de Brabois: T May, C Rabaud), CISIH de Nantes (CHRU de Nantes: E Billaud, F Raffi), CISIH de Nice (Hôpital Archet 1: P Pugliese, C Pradier; CHG Antibes Juan les Pins), CISIH de Rennes (CHU de Rennes: C Arvieux, C Michelet), CISIH de Rouen (CHRU de Rouen: F Borsa-Lebas, F Caron), CISIH de Strasbourg (CHRU de Strasbourg: P Fraisse, JM Lang, D Rey; CH de Mulhouse), CISIH de Toulouse (CHU Purpan: E Arlet-Suau, L Cuzin, P Massip, MF Thiercelin Legrand; Hôpital la Grave; CHU Rangueil), CISIH de Tourcoing-Lille (CH Gustave Dron; CH de Tourcoing: Y Yasdanpanah), CISIH de Tours (CHRU de Tours; CHU Trousseau).

Overseas: CISIH de Guadeloupe (CHRU de Pointe-à-Pitre), CISIH de Guyane (CHG de Cayenne: R

Pradinaud, M Sobesky), CISIH de Martinique (CHRU de Fort-de-France), CISIH de La Réunion (CHD Félix Guyon: C Gaud, M Contant).

References

- Hoffman IF, Jere CS, Taylor TE, Munthali P, Dyer JR, Wirima JJ, *et al.* The effect of *Plasmodium falciparum* malaria on HIV-1 RNA blood plasma concentration. *AIDS* 1999; **13**:487-494.
- Chirenda J, Siziya S, Tshimanga M. Association of HIV infection with the development of severe and complicated malaria cases at a rural hospital in Zimbabwe. *Cent Afr J Med* 2000; **46**:5-9.
- Grimwade K, French N, Mbatha DD, Zungu DD, Dedicoat M, Gilks CF. HIV infection as a cofactor for severe falciparum malaria in adults living in a region of unstable malaria transmission in South Africa. *AIDS* 2004; **18**:547-554.
- Jelinek T, Schulte C, Behrens R, Grobusch MP, Coulaud JP, Bisoffi Z, *et al.* Imported falciparum malaria in Europe: sentinel surveillance data from the European network on surveillance of imported infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2002; **34**:572-576.
- Muentener P, Schlagenhauf P, Steffen R. Imported malaria (1985-95): trends and perspectives. *Bull World Health Organ* 1999; **77**:560-566.
- Danis M, Legros F, Thellier M, Caumes E. Current data on malaria in metropolitan France. *Med Trop (Mars)* 2002; **62**: 214-218.
- World Health Organization Regional Office for Europe. *Centralized Information System for Infectious Diseases (CISID)/Malaria 2006*. <http://data.euro.who.int/cisid/>. [Accessed 24 March]
- Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, Wolff M, Chevret S, Bedos JP, *et al.* The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the intensive care unit: report of 188 cases in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**:684-689.
- Grabar S, Kousignian I, Sobel A, Le Bras P, Gasnault J, Enel P, *et al.* Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2004; **18**:2029-2038.
- Ralaizazava P, Bouchaud O, Godineau N, Hamane S, Keundjian A, Durand R, Le Bras J. Imported malaria in 2000 in 2 northern Paris hospitals. *Bull Soc Pathol Exot* 2003; **96**:119-122.
- Severe and complicated malaria. World Health Organization, Division of Control of Tropical Diseases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; **84** (Suppl 2):1-65.
- World Health Organization CDC. Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; **94** (Suppl 1):S1-S90.
- Management and prevention of imported Plasmodium falciparum malaria (Revision 2007 of the 1999 Consensus Conference). Long text in French. *Med Mal Infect* 2008; **38**:68-117.
- Recommendations for clinical practice. Management and prevention of imported Plasmodium falciparum malaria. (Revision 2007 of the 1999 Consensus conference). Short text. *Med Mal Infect* 2008; **38**:39-53, 54-67.
- Mouala C, Houze S, Guiguet M, Abboud P, Pialoux G, Viget N, *et al.* Imported malaria in HIV-infected patients enrolled in the ANRS CO4 FHDH study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; **49**:55-60.
- Leder K, Tong S, Weld L, Kain KC, Wilder-Smith A, von Sonnenburg F, *et al.* Illness in travelers visiting friends and relatives: a review of the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis* 2006; **43**:1185-1193.
- Legros F, Bouchaud O, Ancelle T, Arnaud A, Cojean S, Le Bras J, *et al.* Risk factors for imported fatal Plasmodium falciparum malaria, France, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 2007; **13**:883-888.
- Institut de Veille Sanitaire. *Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2000*. http://www.invs.sante.fr/beh/2000/0025/beh_25_2000.pdf. [Accessed 12 March]
- Institut de Veille Sanitaire. *Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2001*. http://www.invs.sante.fr/beh/2001/28/beh_28_2001.pdf. [Accessed 12 March]

20. Institut de Veille Sanitaire. *Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2002*. http://www.invs.sante.fr/beh/2002/24/beh_24_2002.pdf. [Accessed 12 March]
21. Institut de Veille Sanitaire. *Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2003*. http://www.invs.sante.fr/beh/2003/26_27/beh_26_27_2003.pdf. [Accessed 12 March]
22. Anglaret X, Chene G, Attia A, Toure S, Lafont S, Combe P, et al. **Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial.** *Cotrimo-CI Study Group. Lancet* 1999; **353**: 1463-1468.
23. Mermin J, Ekwaru JP, Liechty CA, Were W, Downing R, Ransom R, et al. **Effect of co-trimoxazole prophylaxis, antiretroviral therapy, and insecticide-treated bednets on the frequency of malaria in HIV-1-infected adults in Uganda: a prospective cohort study.** *Lancet* 2006; **367**:1256-1261.
24. Lewis SJ, Davidson RN, Ross EJ, Hall AP. **Severity of imported falciparum malaria: effect of taking antimalarial prophylaxis.** *BMJ* 1992; **305**:741-743.
25. Bouchaud O, Cot M, Kony S, Durand R, Schiemann R, Ralaimazava P, et al. **Do African immigrants living in France have long-term malarial immunity?** *Am J Trop Med Hyg* 2005; **72**:21-25.
26. Laufer MK, van Oosterhout JJ, Thesing PC, Thumba F, Zijlstra EE, Graham SM, et al. **Impact of HIV-associated immunosuppression on malaria infection and disease in Malawi.** *J Infect Dis* 2006; **193**:872-878.
27. Cohen C, Karstaedt A, Freen J, Thomas J, Govender N, Prentice E, et al. **Increased prevalence of severe malaria in HIV-infected adults in South Africa.** *Clin Infect Dis* 2005; **41**:1631-1637.
28. Hill N, Lenglet A, Amezcua AM, Carneiro I. **Plant based insect repellent and insecticide treated bed nets to protect against malaria in areas of early evening biting vectors: double blind randomised placebo controlled clinical trial in the Bolivian Amazon.** *BMJ* 2007; **335**:1023.
29. Noor AM, Mutheu JJ, Tatem AJ, Hay SI, Snow RW. **Insecticide-treated net coverage in Africa: mapping progress in 2000-07.** *Lancet* 2009; **373**:58-67.
30. Lengeler C. **Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria.** *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD000363.
31. Bottieau E, Florence E, Clerinx J, Vlieghe E, Vekemans M, Moerman F, et al. **Fever after a stay in the tropics: clinical spectrum and outcome in HIV-infected travelers and migrants.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; **48**:547-552.
32. Smith AD, Bradley DJ, Smith V, Blaze M, Behrens RH, Chiodini PL, Whitty CJ. **Imported malaria and high risk groups: observational study using UK surveillance data 1987-2006.** *BMJ* 2008; **337**:a120.

Supplementary Table 1. Univariate and multivariable analysis of factors associated with severe malaria for the 71 HIV patients who have the follow before malaria episode and with CD4 cell count according to World Health Organization 2000 criteria (WHO), and to 2007 French recommendations criteria developed for imported episode (broad and strict definitions).

Parameter	World Health Organization 2000 criteria				French recommendations 2007 criteria			
	All No. = 232	Severity (%)	OR _{CI} 95%	p-value	OR _{CI} 95%	p-value	OR _{CI} 95%	p-value
Univariate analysis								
HIV infection and immune status								
HIV-	161	21.0	1	0.03	1	0.02	1	0.006
HIV+ and CD4 ≥350	37	28.0	1.14 (0.48-2.27)		0.8 (0.29-2.30)		1.37 (0.47-3.98)	
HIV+ and CD4 <350	34	44.0	2.90 (1.30-6.43)		2.85 (1.25-6.4)		4.16 (1.72-10.02)	
Multivariable analysis								
HIV infection and immune status								
HIV-	161	21.0	1	0.05	1	0.08	1	0.006
HIV+ and CD4 ≥350	37	28.0	1.75 (0.85-3.60)		1.28 (0.57-2.88)		1.63 (0.66-4.03)	
HIV+ and CD4 <350	34	44.0	2.67 (1.1-6.53)		2.85 (1.13-7.16)		4.77 (1.77-12.5)	
Origin								
Sub-Saharan Africa	140	19.0	1	0.01	1	0.10	1	0.09
Other	92	34.0	2.21 (1.16-3.90)		1.71 (0.89-3.29)		1.87 (0.89-3.94)	
Sex								
Female	119	25.0	1	0.40	1	0.04	1	0.30
Male	113	24.0	1.09 (0.70-2.38)		2.04 (1.02-4.06)		1.49 (0.69-3.20)	
Age group, years								
<30	69	16.0	1	0.03	1	0.25	1	0.10
30 to 50	129	25.0	1.61 (0.76-3.39)		1.34 (0.61-2.92)		1.19 (0.48-2.96)	
>50	34	42.0	3.60 (1.38-9.43)		1.97 (0.85-6.58)		3.04 (0.98-9.37)	
Antimalarial Chemoprophylaxis								
Yes	83	17.0	1	0.07	1	0.02	1	0.04
No	149	30.0	1.88 (0.95-3.71)		2.52 (1.14-5.55)		2.72 (1.06-6.96)	

4. DISCUSSION GENERALE

Dans ce chapitre, nous faisons le bilan de l'ensemble du travail accompli dans la thèse, en se focalisant, au-delà des principaux résultats observés, d'abord sur les limites associées à la méthodologie utilisée dans les différentes étapes du travail. Ensuite, nous avons discuté la définition de la sévérité de l'accès palustre dans le contexte européen. Puis, nous avons commenté les recommandations actuelles aux voyageurs et les mesures de prévention, y compris les évolutions dans les directives internationales, sans oublier, l'intérêt de santé publique de ce travail.

Ce qui explique que la discussion suivra le plan suivant :

- Limites associées au travail.
- L'infection à VIH-1 est-elle un facteur de risque de paludisme sévère en tant que telle ou est-ce uniquement l'immunodépression associée à l'infection VIH ?
- La définition de la sévérité dans le paludisme d'importation, y compris ce qui a changé.
- Les recommandations aux voyageurs et mesures de prévention.
- Qu'est ce qui a changé dans les directives et recommandations ces dernières années ?

4.1-Limites associées à ce travail de thèse

Il n'est pas exclu qu'un certain nombre d'erreurs systématiques soient intervenues lors des étapes de ce travail, malgré nos efforts pour les minimiser au maximum.

Premièrement, sur le plan de la représentativité de notre échantillon lors de l'étude de faisabilité dans les CISIH, nous avons obtenu 97% de validation après un retour aux dossiers médicaux. Cependant, lors de la constitution de notre échantillonnage, sur les 346 cas de paludisme répertoriés, 299 dossiers médicaux ont été retrouvés, dont 190 cas de paludisme validés, soit 63,5% (190/299) versus 97% (34/ 35) de cas validés pour l'étude de faisabilité. Cette différence observée peut s'expliquer par l'exclusion des sujets en raison, soit de dossiers non retrouvés (47), soit de l'absence d'information palustre (72) ou absence de preuve parasitologique sanguine (36). Une explication possible est le fait que les informations sur les autres pathologies que le VIH n'étaient pas collectées de façon systématique et codifiées au départ dans les CISIH. Toutefois, en raison du manque de données sur le sujet dans notre contexte et la nécessité de mener l'étude en France, avec les 190 (soit 63,5%) cas de paludisme validés nous avons jugé acceptable l'échantillon pour faire le travail.

La Base de données de la FHDH ANRS CO4 a été un avantage dans la sélection des personnes vivant avec le VIH en France. Cependant, en raison du recrutement des participants dans la FHDH qui a été réalisé sans randomisation préalable dans les CISIH, on peut évoquer des limites liées à la représentativité

de l'échantillonnage, qui ne reflète pas totalement la population générale en France. Toutefois, ce biais est minimisé par le fait que, pour la période de l'étude (1996 à 2003), la base de données FHDH ANRS CO4 comprenait les données de 62 hôpitaux répartis dans 28 des 30 CISIH, ce qui est une bonne représentativité de l'ensemble des personnes vivant avec le VIH en France.

La même limite peut être évoquée s'agissant de la base de données du service de parasitologie de l'Hôpital Bichat étant donné que, la sélection des personnes non infectées par le VIH n'a pas fait l'objet de tirage au sort dans la population générale. Toutefois, cette base de données qui recense les cas de paludisme pour l'ensemble de la France métropolitaine avait, au moment de l'étude, une représentativité de 52,0% [8-10]. Cette représentativité a été jugée acceptable et offrait la garantie d'avoir des accès palustres confirmés bien documentés pour permettre la seconde partie de la thèse.

Deuxièmement, en ce qui concerne les analyses faites dans le cadre de ce travail, d'autres biais ont pu intervenir. Des biais de mesure comme la proportion des personnes avec un accès palustre sévère chez les personnes non infectées par le VIH issues de la base de données de l'hôpital Bichat était supérieure au chiffre généralement observé dans le paludisme d'importation en Europe et en France entre 2 et 13% d'accès sévères [81-84].

Ceci peut être dû à un biais de sélection, en raison du recrutement de ce centre qui est un des centres de référence de la région parisienne [84] et de ce fait reçoit des patients avec des accès palustres plus sévères. L'avantage de ce centre est que

l'on a pu recruter des sujets vivant en France ayant eu un paludisme d'importation mais négatif pour l'infection à VIH, grâce à la base de données du laboratoire de virologie et de parasitologie de ce même Hôpital. Ce qui va nous donner une perspective intéressante dans la seconde partie de la thèse.

Le fait de ne s'intéresser qu'au paludisme d'importation en France métropolitaine dans notre travail sans prendre en compte les cas de paludisme autochtone pourrait introduire un biais de sélection potentiel.

Ces cas de paludisme autochtone sont observés en saison d'été, au voisinage d'aéroports internationaux et ont concerné soit du personnel qui y travaille, soit des riverains, soit des habitants de localités plus éloignées, impliquant alors un transport secondaire de l'anophèle à partir de l'aéroport [85,86].

Le règlement sanitaire international impose la désinsectisation des avions au départ d'un pays tropical. Elle est, cependant, peu efficace pour l'intérieur des casiers à bagage et des conteneurs dans la soute à bagage [87].

Ces cas de paludisme autochtone sont de mauvais pronostic car survenant chez des sujets non immuns et diagnostiqués avec retard [88].

Cependant, selon le Rapport du Centre de référence du paludisme importé et autochtone (CNREPIA), les cas de paludisme autochtone restent faibles. Pour la période 2001-2003 contemporaine à la collecte des données, seuls 4 cas ont été signalés par la déclaration obligatoire (3 post-greffe et 1 post-transfusionnel) [90].

A ce jour, en France métropolitaine la situation est similaire, avec en 2014, seulement deux cas notifiés [84].

Comme annoncé dans l'introduction (voir page 20), nous n'avons pas étudié les cas de paludisme autochtone dans la thèse, en raison du faible nombre de ces cas de paludisme autochtone en France métropolitaine d'une part et d'autre part pour des raisons de cohérences avec les autres données présentées dans le travail.

Enfin, dans le travail, en dehors de la variable origine divisée en deux classes, origine Afrique Subsaharienne et autre origine, nous n'avons pas étudié la spécificité des réfugiés ou des migrants.

Cependant, l'étude ANRS PARCOURS [90] menée en 2012-2013 chez les personnes nées en Afrique subsaharienne vivant en Ile-de-France montrent qu'une part importante des migrants (entre 35 % et 49 %) a été infectée par le VIH après leur arrivée en France. Cette étude a, par ailleurs, montré que la précarité (absence de papiers, de logement stable, de ressources) lors de l'arrivée en France augmentait le risque d'infection à VIH après la migration chez les personnes nées en Afrique subsaharienne.

Les personnes réfugiées en France pourraient être concernées par cette situation qui mérite d'être une perspective intéressante de recherche.

4.2-L'infection à VIH-1 est-elle un facteur de risque de paludisme sévère en tant que telle ou est-ce uniquement l'immunodépression associée à l'infection VIH ?

Pour répondre à cette question, nous avons procédé premièrement à une analyse des facteurs VIH associés à la sévérité de l'accès palustre qui a porté sur les sujets infectés par le VIH issus de la FHDH ANRS CO4 pour la période de 1996 à 2003. Puis, en comparant les patients avec un taux de $CD4 > 350/mm^3$ avec ceux ayant un taux des CD4 compris entre $200-350/mm^3$, le risque d'accès palustre sévère était deux fois plus élevé. Ce risque était similaire pour les sujets avec un taux de CD4 entre $200-350/mm^3$ et ceux avec un taux de $CD4 < 200/mm^3$ [79].

Ces résultats vont dans le sens des études récentes qui ont commencé à suggérer un effet du VIH avec CD4 bas sur l'accès palustre (voir synthèse des études sur la coinfection VIH et paludisme en tableau III a, b ; page 33 et 34) [16,65-68].

Cette association, entre le taux de lymphocyte CD4 bas ($< 350/mm^3$) et l'accès palustre sévère dans la thèse, a été confirmée par l'analyse supplémentaire pour les patients ayant un suivi avant l'accès palustre avec un risque deux fois plus élevé de faire un épisode grave de paludisme, alors que le niveau de charge virale n'était pas associé au risque.

L'étude de Mermin J et *al.* en 2006 en Ouganda sur 449 sujets infectés par le VIH, avait déjà suggéré une telle association entre les CD4 bas et l'accès palustre en zone d'endémie palustre [91].

En zone à transmission instable du paludisme, les adultes sont non immunisés au paludisme, ce profil est similaire aux personnes ayant eu un paludisme d'importation. Dans l'étude prospective de Cohen C et *al.* en zone à transmission instable du paludisme les adultes non immuns infectés par le VIH avaient un risque plus grand de faire un accès palustre sévère que les personnes non infectés par le VIH. Ce risque était associé à un faible taux de CD4 [67] avec, lors de l'hospitalisation et de l'admission aux services de soins intensifs, un risque de décès sensiblement plus élevé que ceux non infectés par le VIH [68].

Ces données qui vont dans le sens d'une association de l'infection à VIH et de l'accès palustre sévère, corroborent nos résultats, avec un rôle des CD4 sur la sévérité de l'accès palustre d'importation.

Dans un second temps, après avoir observé que l'infection à VIH était associée à la sévérité de l'accès palustre, nous avons exploré le rôle spécifique de l'immunodépression due à l'infection à VIH-1 sur la sévérité de l'accès palustre, en procédant par une analyse stratifiée qui a porté sur la comparaison des sujets infectés par le VIH (en 2 strates taux de $CD4 < 350/mm^3$ versus taux de $CD4 > 350/mm^3$) et les sujets non infectés par le VIH. Cette analyse a montré une association entre l'immunodépression sévère ($CD4 < 350/mm^3$) et la sévérité du paludisme d'importation à *P. falciparum*.

Les études publiées après les années 1998 (voir tableau III b page 34) ont commencé à suggérer un potentiel effet du VIH sur le paludisme [16, 20, 62-68].

L'étude de Francesconi et *al.* en Ouganda suggèrerait une association entre l'infection à VIH et les manifestations cliniques de l'accès palustre [64]. Deux autres études allant dans ce sens réalisées également en Ouganda ont suggéré une association entre le VIH et la fréquence des accès palustres fébriles. La parasitémie et la fréquence des accès palustres fébriles augmentaient avec la chute des CD4. Les patients avec des CD4 <200 mm³ étaient jusqu'à 3 fois plus susceptibles de faire un accès palustre fébrile que ceux avec un taux de CD4 >500/mm³ [16].

L'hypothèse de l'association entre l'immunodépression induite du VIH et le paludisme a été également suggérée au Malawi dans l'étude de Laufer MK et *al.* qui a observé une augmentation de l'incidence d'accès palustre associée à une chute des lymphocytes CD4 [65]. Toutes ces données suggèrent une relation entre l'immunodépression et le paludisme grave ce qui conforte nos résultats.

En effet, dans notre étude, en comparant les personnes exposées à l'infection à VIH de la FHDH ANRS CO4 aux personnes non exposées à l'infection à VIH de la Base de Bichat, nous avons observé que l'immunodépression induite par l'infection à VIH (CD4 < 350/mm³) était associée au paludisme sévère.

Ces résultats sont cohérents avec des études antérieures dans les zones de paludisme endémique [16, 19, 91] suggérant une association entre l'infection par le VIH avec une immunodépression et le paludisme grave.

Au Burkina Faso, les études en milieu urbain avaient observé 5 à 6% de patients co-infectés VIH et paludisme, avec plus de 30% des patients avec un épisode

d'accès palustre sévère [92-94]. Cette fréquence élevée avait été également observée dans une étude en Inde en comparant les sujets infectés par le VIH à la population générale [96]. Une des faiblesses de ces travaux était le taux de CD4 non renseigné et l'absence de diagnostic parasitologique. Dans notre série le fait de disposer du taux de CD4 contemporain à l'épisode palustre nous a permis de montrer que ce n'est pas l'infection à VIH, mais l'immunodépression associée qui avait un impact sur la sévérité des épisodes palustres.

S'agissant de l'augmentation du risque des accès sévères chez les sujets infectés par le VIH avec une immunodépression dans notre étude, les travaux en zone d'endémie sont en accord avec ces résultats, notamment l'étude de Cohen et *al.* en Afrique du Sud qui suggère deux fois plus de risque de faire un épisode palustre sévère chez les sujets immunodéprimés[67] et l'étude de Grimwade et *al.*, toujours en Afrique du Sud, qui montrait cinq fois plus de décès chez les sujets infectés par le VIH que chez les sujets non infectés par le VIH [68].

Enfin, les résultats de notre série sont en accord avec les données de la littérature sur l'augmentation du risque des accès sévères chez les sujets infectés par le VIH avec une immunodépression, et notre contribution apporte en plus une analyse avec les CD4 qui permet d'observer que les sujets infectés par le VIH ayant un nombre élevé de CD4 > 350/mm³ n'étaient pas plus à risque d'avoir un épisode sévère que les sujets non infectés par le VIH.

Ces résultats plaident pour le rôle majeur de l'immunodépression mais la prévalence élevée d'épisode palustre sévère dans la base de données VIH négatif de l'Hôpital Bichat peut avoir masqué un petit effet de l'infection à VIH.

4.3- La définition de la sévérité dans le paludisme d'importation

Dans la première partie du travail [79] nous avons utilisé la définition du paludisme grave, établie par l'OMS (voir page 22) [41, 42].

Cette définition est essentiellement orientée vers la réalisation des grandes études en milieu tropical (Afrique subsaharienne et Asie). Dans l'étude, la prévalence d'une forme sévère était de 36,5%. Ce chiffre est plus élevé que dans la population des sujets non infectés par le VIH en Europe entre 2 à 13,5% [81-84]. Cette proportion élevée des cas sévères dans l'étude, peut s'expliquer par le fait de l'utilisation de critères strictes pour la définition de la gravité de l'accès palustre avec une revue systématique de dossiers médicaux (retour aux dossiers).

Dans la seconde partie de la thèse, la pertinence des critères du paludisme grave de l'OMS appliquée au paludisme grave d'importation dans un contexte de soins de pays industrialisé a fait l'objet de discussion [45-48]. C'est ainsi qu'en plus de la définition du paludisme grave de l'OMS-2000, nous avons utilisé la définition du paludisme grave d'importation issue des recommandations françaises [44]. Cette définition propose en plus des critères d'un « paludisme de réanimation » s'appuie sur les dysfonctions d'organes (rein, poumon...), en faisant appel à un accord professionnel (accord d'experts). Elle combine la définition de l'OMS et

la définition du sepsis grave [41,42, 44-49]. Un fait intéressant observé est que, quelle que soit la définition du paludisme grave, l'immunodépression était associée à la sévérité de l'accès palustre. Toutefois, la prise en compte des critères de dysfonctions d'organe ouvre des perspectives considérables pour la prise en charge des personnes dans notre contexte d'accès aux soins.

4.4- Les recommandations aux voyageurs

Dans cette thèse, nous avons observé que dans 94% des épisodes palustres, le *P. falciparum* était en cause. Ce qui est le cas dans la plupart des données observées en France où le *P. falciparum* est majoritairement retrouvé [7-10, 12]. Le *P. falciparum* était retrouvé dans 87,6% d'épisodes palustres dans l'étude de Ralaimazava et *al.* en 2000 sur les données du Centre de Référence de surveillance de la Chimiosensibilité du Paludisme [73] et dans 90,3% d'épisodes palustres dans l'étude de Casalino et *al.* en 2002 [96]. Ces observations sur le paludisme d'importation en France depuis 2009 à ce jour, restent similaires, avec en 2016[84], des pays de contamination toujours majoritairement situés en Afrique subsaharienne (92,9%), des épisodes palustres qui sont dus en majorité à l'espèce *P. falciparum* (87,4%) et aussi à une faible proportion de prise de chimioprophylaxie [8-10].

S'agissant de la chimioprophylaxie, nous avons observé que pour la période 1996 à 2003, moins d'un tiers des patients (23%) avaient déclaré une prise de

chimio prophylaxie [79]. Cette faible proportion de prise de chimio prophylaxie étant observée dans les données du CNR paludisme [11].

Dans la thèse, le risque d'accès palustre grave était élevé en absence de la chimio prophylaxie ou lorsque celle-ci était inadaptée. Ces résultats sont cohérents avec les données issues des autres études selon lesquelles les accès palustres sévères étaient moins fréquents parmi les patients qui prenaient une chimio prophylaxie que ceux qui n'en prenaient pas [97-99]. Cette observation est retrouvée dans les études en Europe et en France [48,49]. De plus, D'Ortanzio et *al.* ont rapporté dans une étude en France en 2005 que la prise d'une chimio prophylaxie déclarée par 40% des patients n'était observée que chez 11,5% des sujets et prouvée par le dosage sanguin des antipaludiques le jour du diagnostic de paludisme [100]. Cette tendance à la faible prise de prophylaxie est retrouvée dans l'étude de Bruneel F et *al.* qui ont observé 35% seulement de prise de chimio prophylaxie [47].

Dans la littérature [101,102], l'une des principales raisons de cette faible prise de prophylaxie est le manque d'informations sur le besoin de prise de prophylaxie avant le voyage et aussi le faible accès à la consultation de voyageur [101]. Ce qui justifie l'importance de l'application des recommandations de prophylaxie pour tous les voyageurs au retour d'une zone d'endémie [102].

L'origine des patients est souvent associée à la sévérité de l'accès palustre [103,104]. Nous avons réalisé une analyse stratifiée selon l'origine géographique

et nous avons observé que le risque de développer un accès palustre sévère est 4 fois plus élevé chez les sujets originaires d'Afrique Subsaharienne. Ce qui semble être une observation intéressante à investiguer. Car, selon la littérature, les accès palustres sévères sont plus fréquents chez les patients d'une autre origine que ceux d'origine d'Afrique subsaharienne comme rapporté dans la plupart des études [103-105]. Cela en raison de la mémoire immunitaire résiduelle à l'origine d'une immunité partielle des sujets d'origine d'Afrique subsaharienne contre les accès palustres sévères ; cette immunité étant renforcée par des expositions répétées au parasite en zone d'endémie [9,33,102].

Cependant, les sujets perdent cette immunité s'ils restent longtemps hors de l'exposition dans un contexte de paludisme d'importation. Cela est vrai, même pour les sujets d'origine d'Afrique subsaharienne résidant en France qui vont visiter les amis et familles restés dans le pays d'origine [102-106]. Ces travaux récents vont dans le sens de notre observation.

Un autre fait observé dans la thèse est que le risque d'accès palustre sévère était significativement plus faible chez un patient au retour d'un séjour dans une zone d'endémie de forte prévalence de chloroquino-résistance. Parmi les arguments en faveur d'un lien entre la sévérité de l'accès palustre et la zone de chimiorésistance, on pourrait évoquée la perte de la virulence du *Plasmodium*. Cependant cette hypothèse reste à explorer par d'autres travaux.

En zone d'endémie, le paludisme est difficilement distingué des autres causes de fièvre chez les sujets infectés par le VIH [67,68]. L'examen parasitologique n'est

pas souvent réalisé et les patients bénéficiaient souvent d'un traitement présomptif du paludisme, c'est-à-dire sur la base de la présomption des signes cliniques [107-110]. Ce qui n'est pas le cas dans notre série car notre définition d'accès palustre est basée sur le résultat de l'examen parasitologique avec la présence de la forme asexuée du *P. falciparum*.

S'agissant du délai prolongé entre le début des symptômes et le diagnostic qui a été rapporté comme étant un facteur de risque de paludisme grave chez les sujets non infectés par le VIH [99], dans notre série, cette variable n'était pas suffisamment renseignée et nous n'avons pas pu vérifier cette hypothèse.

Plusieurs études en zone d'endémie ont rapporté l'impact du cotrimoxazole et des combinaisons antirétrovirales ainsi que des mesures personnelles de prévention telles que les moustiquaires imprégnées et/ou les répulsifs sur la gravité de l'accès [23,111, 112]. Dans notre série, parmi les sujets infectés par le VIH, 50 (48%) était sous traitement antirétroviral et 23 (22%) ont reçu du cotrimoxazole. Nous n'avons pas pu observer l'impact du traitement antirétroviral ni celui du cotrimoxazole probablement par un manque de puissance.

Cette thèse sur l'association du VIH et du paludisme d'importation en France, montre qu'il y a un effet de l'infection à VIH, notamment de l'immunodépression associée sur la sévérité de l'accès palustre.

Dans un contexte d'accès aux soins possibles cela implique 2 groupes de mesures : d'une part le renforcement des mesures de prévention du paludisme d'importation largement décrites dans les conférences de consensus 2007 et les recommandations aux voyageurs publiées par l'INVS [44, 8, 113], qui rappellent l'importance majeure des recommandations aux voyageurs en matière de prophylaxie pour tous mais en portant une attention particulière aux personnes vivant avec l'infection à VIH. Parmi ces mesures conseillées aux voyageurs, la prophylaxie antivectorielle individuelle (moustiquaire imprégnée, protection vestimentaire, les répulsifs cutanés et autres mesures comme les insecticides atmosphériques) et la chimioprophylaxie sont des mesures efficaces et complémentaires pour la prévention du paludisme [114-117].

D'autre part, au regard de l'effet du VIH et de l'immunodépression sur l'accès palustre d'importation, la sensibilisation des praticiens vis-à-vis du risque d'accès palustre sévère doit être renforcée en raison de l'existence en France des traitements antirétroviraux efficaces. Ceci est un argument qui conduit à recommander d'initier le traitement antirétroviral de façon précoce et permettre au traitement de remplir son objectif immunologique (la reconstitution d'une immunité normale en restaurant le nombre de lymphocytes CD4) [6].

Cette sensibilisation devrait particulièrement être orientée vers toutes les personnes infectées par le VIH, originaires ou non des zones d'endémies, au départ pour un voyage en zone d'endémie, afin de renforcer les mesures préventives contre le paludisme d'importation [8, 23, 118-119].

4.5-Qu'est ce qui a changé dans les directives et recommandations depuis notre dernière publication en 2009 ?

1-Dans les directives de l'OMS.

En 2010, la définition OMS de l'accès palustre grave a été modifiée. Les lignes directrices couvrent le diagnostic et le traitement du paludisme, non compliqué et grave, causé par tous les types de paludisme, y compris dans des groupes spéciaux comme par exemple les personnes infectées par le VIH ou les voyageurs des régions endémiques, comme c'est le cas dans cette thèse sur le paludisme d'importation.

En ce qui concerne la définition de la gravité de l'OMS 2000, elle a fait l'objet de modification par deux critères chez l'adulte en 2010, à savoir : l'hyperparasitémie est maintenant définie comme une parasitémie $> 2\%$ dans les zones d'endémie où la transmission est d'intensité faible et $> 5\%$ dans les zones d'endémie où la transmission est stable et d'intensité élevée et l'ictère clinique qui s'associe à une atteinte ou dysfonctionnement d'un autre organe vital [43]. Ce dernier critère fait également partie de la définition de la conférence de consensus Française [44], qui prend en compte un dysfonctionnement d'organe. Par ailleurs, il y a introduction du critère d'évaluation clinique du paludisme grave qui est clairement défini comme une urgence médicale, avec toute une prise en charge de réanimation par un traitement antipaludique parentéral (voie intraveineuse), qui devrait commencer sans délai [43]. Ces modifications vont

dans le sens des observations de la seconde partie de la thèse et semblent mieux s'adaptées au contexte de prise en charge européen où la prise en charge est possible [44, 80]. Au sujet des personnes infectées par le VIH, il est souligné clairement la nécessité d'avoir des mesures prophylactiques et par ce qu'il n'y avait pas de contre-indication avec un traitement antirétroviral. Enfin, la recommandation de la nécessité d'avoir une prophylaxie chez tout voyageur qui réside en zone non endémique.

En 2015, la nouvelle révision des Directives de l'OMS [119] se focalise sur la prise en charge chez les enfants, et comprend également des recommandations sur l'utilisation de médicaments pour prévenir le paludisme dans des groupes à haut risque sur la base d'un diagnostic et d'un traitement rapide afin d'éviter que le paludisme à *P. falciparum* sans complications ne progresse vers les formes sévères.

Il souligne aussi l'importance de l'utilisation rationnelle des médicaments antipaludiques afin de réduire la chimiorésistance aux médicaments antipaludiques.

2- Au niveau des recommandations aux voyageurs en France

Dans les recommandations aux voyageurs en cours en 2017[113], toute fièvre au retour des tropiques, quels que soient les symptômes associés, doit être considérée a priori comme pouvant être d'origine palustre et nécessite une consultation en urgence. Elles définissent également les critères du choix d'une

prophylaxie par les zones visitées, selon les résistances aux médicaments antipaludiques ; des conditions de voyage, de la durée et de la période du séjour ; de l'évaluation de l'observance en fonction des modalités de prise en charge et les capacités financières du voyageur, etc....

La chimioprophylaxie vise essentiellement à prévenir les risques d'infection à *P. falciparum* avec un consensus sur le fait qu'aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale. Il est important de faire une recommandation claire sur la prévention combinée [113,120] dans laquelle la stratégie insistera, d'abord, sur la nécessité de l'observance simultanée d'une protection contre les piqûres de moustiques associée à la chimioprophylaxie, puis sur la sensibilisation et une prise de conscience du risque des voyageurs, et enfin, souligner l'importance de l'accès à un diagnostic et traitement efficace rapides.

Un focus sur les groupes à risque (personnes d'origines de pays de zone endémies) pourrait être fait [121] ; cela va dans le sens de l'observation de la thèse selon laquelle les personnes d'origine d'Afrique Subsaharienne étaient plus à risque, comme le montrent d'autres études en Europe [82, 101, 104, 121]. Ainsi, une des barrières à l'accès à la prévention était le coût des consultations, ainsi des mesures d'accompagnement, telles que le remboursement des consultations et de la chimioprophylaxie, qui ont démontré leur efficacité dans la littérature pourrait améliorer la prévention [122,123].

Enfin, le mécanisme de l'immunité contre le paludisme ouvre des perspectives intéressantes, notamment par la notion de prémunition (voir page 22) [9].

L'immunité clinique au paludisme peut être acquise, mais seulement après des années d'infections à *P. falciparum* répétées [124,125]. Les études de transfert passif indiquent que les anticorps jouent finalement un rôle clé dans la protection contre le paludisme, mais plusieurs études montrent que les anticorps contre les antigènes *P. falciparum* sont inefficacement générés et rapidement perdus en l'absence d'exposition continue au parasite [126].

Ce qui pourrait être le cas d'un certain nombre des sujets dans la thèse, en ce qui concernent les personnes d'origine d'Afrique subsaharienne en France depuis plus de six mois, qui vont perdre leur immunité.

L'élucidation de la base cellulaire de l'acquisition de l'immunité contre le paludisme pourrait s'avérer cruciale pour la conception d'un vaccin antipaludique efficace. Dans notre thèse nous n'avons pas approfondi cette question pour des raisons de concision du fait que cette question importante fait l'objet de nombreux travaux spécifiques en immunologie et en parasitologie [9,124-126].

5. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Nos données, issues des patients recrutés dans la FHDH ANRS CO4 de 1996 à 2003, ont permis de vérifier l'hypothèse de l'association de l'infection à VIH et de l'accès palustre sévère en particulier lorsqu'existe un taux de CD4 bas au moment de l'accès palustre.

Pour la seconde contribution de la thèse, nous avons exploré la pertinence de différentes définitions de l'accès palustre sévère, sur la base de la définition de l'OMS 2000 [41,42] et des recommandations pour la pratique clinique 2007 [44]. Ces derniers critères ont été subdivisés en deux donnant ainsi une **définition large** comprenant les signes et symptômes de grande valeur pronostique et ceux de faible valeur pronostique mais nécessitant une admission dans une unité de soins intensifs après un accord professionnel et une **définition stricte** comprenant seulement les signes et les symptômes à forte valeur pronostique (Tableau II page 27). **Nous avons observé que quelle que soit la définition de la sévérité utilisée il y avait une association entre le VIH et l'accès palustre sévère.**

Puis l'hypothèse concernant l'impact du VIH et de l'immunodépression associée sur l'accès palustre sévère a pu être testée par les données issues de la FHDH ANRS CO4 pour les sujets infectés par le VIH sur la période de 2000 à 2003 et des données issues de la base de données de l'Hôpital Bichat pour les sujets contemporains non infectés par le VIH.

Cet effet a été observé clairement chez les sujets infectés par le VIH avec une immunodépression (mesurée par un taux de CD4 $<350/\text{mm}^3$) sur la sévérité de l'accès palustre. Cela a été confirmé par une analyse supplémentaire à partir de la mesure du taux de CD4 avant l'accès palustre.

Ces observations, qui sont en faveur de l'impact du VIH et de l'immunodépression sur la sévérité de l'accès palustre, contribuent à la compréhension de cette association dans un pays comme la France qui dispose d'une infrastructure de santé développée accessible à tous, où l'on estime encore en 2016 jusqu'à 4735 cas de paludisme d'importation qui reste une maladie curable avec la nécessité d'un diagnostic et d'une prise en charge rapide [113].

Dans notre thèse, nous n'avons pas étudié l'effet du paludisme sur le VIH. Mais en perspective il serait intéressant d'étudier cette question au regard des données de la littérature, notamment dans les données du guide de prise en charge du VIH aux USA [127-128] et dans une étude en Espagne [101] où le paludisme est discuté comme affection opportuniste.

Peut-on améliorer les méthodes de prévention actuelles ?

A ce jour, la proportion des formes graves reste à un niveau élevé (12,6%) avec 5 décès déclarés, soit une létalité de 0,2% sur l'ensemble des cas et de 1,7% sur les formes graves [113]. Face à ce constat, sachant qu'aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale, on peut donc améliorer les recommandations actuelles, en insistant sur la nécessité d'une prévention

combinée et en associant l'observance simultanée d'une protection contre les piqûres de moustiques (Lutte antivectorielle) ; la chimioprophylaxie, l'information sur le besoin de la chimioprophylaxie, enfin sur un accès au rapide au diagnostic et aux traitements.

La chimioprophylaxie vise essentiellement à prévenir les risques d'accès palustre à *P. falciparum* et son choix est bien codifié en France [6,8,10].

L'objectif des recommandations actuelles est de « réduire au maximum le risque d'accès palustre sévère » chez tous les voyageurs. Mais elles sont avant tout orientées vers les sujets non infectés par le VIH. Il est donc indispensable, lorsqu'on évalue le bénéfice risque avec ces nouvelles données, de renforcer le conseil à l'endroit des sujets infectés par le VIH, plus particulièrement chez les sujets originaires d'Afrique, et d'accroître la vigilance des médecins sur l'intérêt d'une prise en charge adaptée (équilibre du traitement antirétroviral en préparation d'un séjour en zone d'endémie et prise en charge rapide de l'accès palustre).

Enfin, nous saluons les évolutions dans les directives de l'OMS [43, 119] et aux USA [127-128]. Ces directives prennent en compte désormais, la coinfection Paludisme-VIH et le cas particulier des voyageurs dans une zone d'endémie palustre ainsi que dans la définition de la gravité qui intègre de dysfonctionnement d'organe (l'ictère par exemple), très utile dans le contexte européen où la prise en charge est possible.

Par ailleurs, il serait utile de clarifier la définition de la sévérité de l'accès palustre, en termes de critères à retenir et à utiliser. Aussi, voir comment améliorer les conseils aux voyageurs vis-à-vis des populations les plus à risque, notamment les personnes d'origine d'un pays à endémie palustre, présentant un paludisme d'importation (Afrique Subsaharienne et les Comores) pour 80% résidant en France [12,71,101]. Ces personnes sont susceptibles de développer un accès palustre sévère lors du séjour dans le pays d'origine et à leur retour en France. Cette proportion est liée au manque de messages de prévention, et le prix élevé de la chimioprophylaxie disponible [44].

Nos observations attirent l'attention sur le fait que la prévention du paludisme d'importation doit faire l'objet d'une information approfondie, quel que soit le pays à endémie palustre visité et les conditions du voyage. Ce qui va dans le sens des recommandations sanitaires actuelles pour les voyageurs, qui soulignent l'importance, de la prévention dans les pathologies liées aux voyages, de la chimioprophylaxie du paludisme, des mesures de protection contre les moustiques et autres arthropodes [121, 131].

6-BIBLIOGRAPHIE

1. Kerouedan D. [The Global Fund to fight HIV/AIDS, TB and Malaria 5-y: evaluation policy issues]. Bull Soc Pathol Exot 2010,103:119-122.
2. Komatsu R, Korenromp EL, Low-Beer D, Watt C, Dye C, Steketee RW, et al. Lives saved by Global Fund-supported HIV/AIDS, tuberculosis and malaria programs: estimation approach and results between 2003 and end-2007. BMC Infect Dis 2010,10:109.
3. WHO. Accelerating progress on HIV, tuberculosis, malaria, hepatitis and neglected tropical diseases A new agenda for 2016-2030.
<http://www.who.int/about/structure/organigram/htm/progress-hiv-tb-malaria-ntd/en/>.
4. UNAIDS. Global factsheets; UNAIDS 2016 estimates. <http://aidsinfo.unaids.org/>
Cited 13 Aug 2017
5. WHO. Fact Sheet: World Malaria Report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016. <http://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2016/en/>. Cited 13 Aug 2017
6. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2018. Recommandations du groupe d'expert. Paris : Médecine-Sciences Flammarion ; 2018
7. Santé Publique France/INVS. Découvertes de séropositivité VIH et de sida. Point épidémiologique du 23 mars 2017. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualites/Decouvertes-de-seropositivite-VIH-et-de-sida.-Point-epidemiologique-du-23-mars-2017>. Cited 13 Aug 2017.
8. INVS. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2015- Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cited 2016 Feb 12]. Available from: http://www.invs.sante.fr/beh/2015/reco/2015_reco_1.html
9. Rogier C. [Childhood malaria in endemic areas: epidemiology, acquired immunity and control strategies]. Med Trop 2003 ,63 :449-464.
10. INVS. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2003. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2003/26_27/index.htm

11. D'Ortanzio E, Godineau N, Lusina D, Fenneteau O, Parola P, Durand R, et al. Paludisme importé en France en 2005 dans 11 hôpitaux de France métropolitaine : prophylaxie, chimiorésistance et efficacité thérapeutique. *BEH* 2006 ;32 :240-3.
12. Legros F, Bouchaud O, Ancelle T, Arnaud A, Cojean S, Le Bras J et al. Risk factors for imported fatal *Plasmodium falciparum* malaria France 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:883-888.
13. Greenberg AE, Nguyen-Dinh P, Mann JM, Kabote N, Colebunders RL, Francis H, et al. The association between malaria, blood transfusions, and HIV seropositivity in a pediatric population in Kinshasa, Zaire. *Jama* 1988, 259 :545-549.
14. Greenberg AE, Nsa W, Ryder RW, Medi M, Nzeza M, Kitadi N, et al. *Plasmodium Falciparum* malaria and perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection in Kinshasa, Zaire. A prospective, longitudinal cohort study of 587 children. *N Engl J Med* 1991; 325:105-9.
15. Ayouba A, Badaut C, Kfutwah A, Cannou C, Juillerat A, Gangnard S, et al. Specific stimulation of HIV-1 replication in human placental trophoblasts by an antigen of *Plasmodium falciparum*. *AIDS* 2008,22:785-787.
16. French N, Nakiyingi J, Lugada E, Watera C, Whitworth JA, Gilks CF. Increasing rates of malarial fever with deteriorating immune status in HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS* 2001,15:899-906.
17. Celum C, Levine R, Weaver M, Wald A. Genital herpes and human immunodeficiency virus: double trouble. *Bull World Health Organ* 2004:447–453.
18. Pisell T HI, Jere C et al. Immune activation and induction of HIV-1 replication within CD14 macrophages during acute *Plasmodium falciparum* malaria coinfection. *AIDS* 2008, 16 :1503–1509.
19. ter Kuile FO, Parise ME, Verhoeff FH, Udhayakumar V, Newman RD, van Eijk AM, et al. The burden of co-infection with human immunodeficiency virus type 1 and malaria in pregnant women in sub-saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2004, 71 :41-54.
20. Hewitt K, Steketee R, Mwapasa V, Whitworth J, French N. Interactions between HIV and malaria in non-pregnant adults: evidence and implications. *AIDS* 2006, 20 :1993-2004.
21. Wumba RD, Zanga J, Aloni MN, Mbanzulu K, Kahindo A, Mandina MN, et al. Interactions between malaria and HIV infections in pregnant women: a first report of the

magnitude, clinical and laboratory features, and predictive factors in Kinshasa, the Democratic Republic of Congo. *Malar J.* 2015;14:82.

22. Hamel MJ, Greene C, Chiller T, Ouma P, Polyak C, Otieno K, et al. Does cotrimoxazole prophylaxis for the prevention of HIV-associated opportunistic infections select for resistant pathogens in Kenyan adults? *Am J Trop Med Hyg* 2008, 79: 320–330.

23. Mermin J, Ekwaru JP, Liechty CA, Were W, Downing R, Ransom R, et al. Effect of cotrimoxazole prophylaxis, antiretroviral therapy, and insecticide-treated bednets on the frequency of malaria in HIV-1-infected adults in Uganda: a prospective cohort study. *Lancet* 2006, 367 :1256-61.

24. Polyak CS, Yuhus K, Singa B, Khaemba M, Walson J, Richardson BA, John-Stewart G. Cotrimoxazole Prophylaxis Discontinuation among Antiretroviral-Treated HIV-1-Infected Adults in Kenya: A Randomized Non-inferiority Trial. *PLoS Med.* 2016 ;13(1).

25. Barre-Sinoussi F. HIV as the cause of AIDS. *Lancet* 1996,348 :31-35.

26. Schacker T, Ryncarz AJ, Goddard J, Diem K, Shaughnessy M, Corey L. Frequent recovery of HIV-1 from genital herpes simplex virus lesions in HIV-1-infected men. *JAMA* 1998; 280:61–66.

27. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997 ;277 :112-116.

28. Chun TW, Davey RT Jr., Engel D, Lane HC, Fauci AS. Re-emergence of HIV after stopping therapy. *Nature* 1999, 401 :874-875.

29. Dabis F. Éditorial. Contrôler durablement l'épidémie VIH en France. *Bull Épidémiol Hebd.* 2017;(18) :346-7. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/18/2017_18_0.html

30. Cazein F, Le Strat Y, Sarr A, Ramus C, Bouche N, Pillonel J, et al. Dépistage de l'infection par le VIH en France, 2003-2015. *Bull Épidémiol Hebd.* 2016;(41-42) :745-8. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/41-42/2016_41-42_2.html

31. Montlahuc C, Guiguet M, Abgrall S, Daneluzzi V, de Salvador F, Launay O, et al. Impact of late presentation on the risk of death among HIV-infected people in France (2003–2009). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013 ;64(2):197-203.

32. ONUSIDA. 90-90-90. Une cible ambitieuse de traitement pour aider à mettre fin à l'épidémie du sida. [Internet]. 2016 ; 33 p. <http://www.unaids.org/fr/resources/documents/2014/90-90-90>

33. Hommel M. [Physiopathology of symptoms of malaria. Role of cytokines cytoadherence and premunition]. *Presse Med.* 1996 ;25(2) :70–6
34. Kublin JG, Patnaik P, Jere CS, Miller WC, Hoffman IF, Chimbiya N, et al. Effect of *Plasmodium falciparum* malaria on concentration of HIV-1-RNA in the blood of adults in rural Malawi: a prospective cohort study. *Lancet* 2005,365: 233-240.
35. Charmot G, Rhodain F. La chimiorésistance chez le *P. falciparum* : analyse des facteurs d'apparition et d'extension. *Med. Trop.*1982, 3 (42) : 417-426.
36. Snow R.W. Trape J.F. Marsh K. The past, present and future of childhood malaria mortality in Africa. *Trends parasitology*, 2001, 17 : 593-597.
37. Snow RW. Global malaria eradication and the importance of *Plasmodium falciparum* epidemiology in Africa. *BMC Med.* 2015, 3 ;13 :23.
38. Ralaimazava P, Durand R, Godineau N, Keundjian A, Jezic Z, Pradines B, et al. Profile and evolution of the chemosusceptibility of *falciparum* malaria imported into France in 2000. *Euro Surveill* 2002,7 :113-118.
39. World Health Organization. Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990 ;84(Suppl 2) :1-65.
40. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N; South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe *falciparum* malaria: a randomised trial. *Lancet* 2005 ; 366 : 717-25.
41. World Health Organization CDC. Severe *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000,94: S1-90.
42. World Health Organization. Severe *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000,94 :3.
43. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. Geneva - 2nd edition - 2010.
44. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales, Société Française de Médecine des Armées, Société Française de Parasitologie, Société Française de Pédiatrie, Société de Médecine des Voyages, et al. [Management and prevention of imported *Plasmodium falciparum* malaria (Revision 2007 of the 1999 Consensus Conference). Long text in French]. *Med Mal Infect* 2008 ;38(2) :68-117.

45. Koopmans L.C., van Wolfswinkel M.E., Hesselink D.A., Hoorn E.J., Koelewijn R., van Hellemond J.J., van Genderen P.J. Acute kidney injury in imported *Plasmodium falciparum* malaria. *Malar J.* 2015;14:523.
46. Saissy J.M., Rouvin B., Koulmann P. [Severe malaria in intensive care units in 2003]. *Med Trop* 2003;63 :258-266.
47. Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, Wolff M, Chevret S, Bédos JP, .et al. The clinical spectrum of severe imported malaria in the intensive care unit. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167: 684-89.
48. Bruneel F, Tubach F, Corne P, Megarbane B, Mira JP, Peytel E, et al. Severe imported *falciparum* malaria: a cohort study in 400 critically ill adults. *PLoS One* 2010 ; 5(10) : e13236.
49. Askling HH, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini PL, Grobusch MP, et al. Management of imported malaria in Europe. *Malar J.* 2012; 11:328.
50. Ghassemi M., Andersen B.R., Reddy V.M., Gangadharam P.R., Spear G.T., Novak R.M. Human immunodeficiency virus and *Mycobacterium avium* complex coinfection of monocytoïd cells results in reciprocal enhancement of multiplication. *J Infect Dis* 1995,171 :68-73.
51. Oksenhendler E., Charreau I., Tournerie C., Azihary M., Carbon C., Aboulker J.P. *Toxoplasma gondii* infection in advanced HIV infection. *Aids* 1994,8 :483-487.
52. Schacker T., Ryncarz A.J., Goddard J., Diem K, Shaughnessy M, Corey L. Frequent recovery of HIV-1 from genital herpes simplex virus lesions in HIV-1-infected men. *JAMA.* 1998 ; 280 :61–66
53. Matheron S., Cabié A., Parquin F., Mayaud C., Roux P, Antoine M, .et al. Visceral leishmaniasis and HIV infection: unusual presentation with pleuropulmonary involvement, and effect of secondary prophylaxis. *AIDS* 1992, 6:238-240
54. Jason J, Archibald LK, Nwanyanwu OC, Bell M, Buchanan I, Larned J, et al. Cytokines and malaria parasitaemia. *Clinical Immunology* 2001 ; 100(2) : 208-18
55. Freitag C, Chougnet C, Schito M, Near KA, Shearer GM, Li C, et al. Malaria infection induces virus expression in human immunodeficiency virus transgenic mice by CD4 T cell-dependent immune activation. *J Infect Dis* 2001,183 :1260-1268.
56. Leaver RJ, Haile Z, Watters DA. HIV and cerebral malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990,84:201

57. Niyongabo T, Deloron P, Aubry P, Ndarugirire F, Manirakiza F, Muhirwa G, et al. Prognostic indicators in adult cerebral malaria: a study in Burundi, an area of high prevalence of HIV infection. *Acta Trop* 1994;56 :299–305
58. Nguyen-Dinh P, Greenberg AE, Mann JM, Kabote N, Francis H, Colebunders RL, et al. Absence of association between *Plasmodium falciparum* malaria and human immunodeficiency virus infection in children in Kinshasa, Zaire. *Bull World Health Organ* 1987; 65 :607-13.
59. Colebunders R, Bahwe Y, Nekwei W, Ryder R, Perriens J, Nsimba K, et al. Incidence of malaria and efficacy of oral quinine in patients recently infected with human immunodeficiency virus in Kinshasa, Zaire. *J Infect* 1990; 21 :167-73.
60. Muller O, Moser R. The clinical and parasitological presentation of *Plasmodium falciparum* malaria in Uganda is unaffected by HIV-1 infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84 :336-8.
61. Simooya OO, Mwendapole RM, Siziya S, Fleming AF. Relation between *falciparum* malaria and HIV seropositivity in Ndola Zambia. *BMJ* 1988;297(6640):30-1.
62. Whitworth J, Morgan D, Quigley M, Smith A, Mayanja B, Eotu H, et al. Effect of HIV-1 and increasing immunosuppression on malaria parasitaemia and clinical episodes in adults in rural Uganda: a cohort study. *Lancet* 2000; 356 :1051-6.
63. Francesconi P, Fabiani M, Dente MG, Lukwiya M, Okwey R, Ouma J, et al. HIV, malaria parasites, and acute febrile episodes in Ugandan adults: a case-control study. *Aids* 2001 ; 15 : 2445-50.
64. Patnaik P, Jere CS, Miller WC, Hoffman IF, Wirima J, Pendame R, et al. Effects of HIV-1 serostatus, HIV-1 RNA concentration, and CD4 cell count on the incidence of malaria infection in a cohort of adults in rural Malawi. *J Infect Dis* 2005; 192:984-91.
65. Laufer MK, van Oosterhout JJ, Thesing PC, Thumba F, Zijlstra EE, Graham SM, et al. Impact of HIV-associated immunosuppression on malaria infection and disease in Malawi. *J Infect Dis* 2006; 193 :872-8.
66. Chirenda J, Siziya S, Tshimanga M. Association of HIV infection with the development of severe and complicated malaria cases at a rural hospital in Zimbabwe. *Cent Afr J Med* 2000 ; 46 :5-9.

67. Cohen C, Karstaedt A, Freaun J, Thomas J, Govender N, Prentice E, et al. Increased prevalence of severe malaria in HIV-infected adults in South Africa. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 :1631-7.
68. Grimwade K, French N, Mbatha DD, Zungu DD, Dedicoat M, Gilks CF. HIV infection as a cofactor for severe falciparum malaria in adults living in a region of unstable malaria transmission in South Africa. *Aids* 2004; 18 :547-54.
69. Anglaret X, Chene G, Attia A, Toure S, Lafont S, Combe P, et al. Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. Cotrimo-CI Study Group. *Lancet* 1999,353 :1463-1468.
70. Flateau C, Le Loup G, Pialoux G. Consequences of HIV infection on malaria and therapeutic implications: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2011,11 :541-556.
71. Uriel A, Lewthwaite P. Malaria therapy in HIV: drug interactions between nevirapine and quinine. *Int. J. STD AIDS* 2011 ; 22 :768
72. Cot M, Deloron P. [Malaria during pregnancy : consequences and interventional perspectives]. *Med Trop* 2003,63 :369-380.
73. Ralaimazava P, Bouchaud O, Godineau N, Hamane S, Keundjian A, Durand R, et al. [Imported malaria in 2000 in 2 northern Paris hospitals]. *Bull Soc Pathol Exot* 2003,96:119-122.
74. Bernillon P, Lievre L, Pillonel J, Laporte A, Costagliola D. Record-linkage between two anonymous databases for a capture-recapture estimation of underreporting of AIDS cases: France 1990-1993. The Clinical Epidemiology Group from Centres d'Information et de Soins de l'Immunodeficiency Humaine. *Int J Epidemiol* 2000,29 :168-174.
75. Rowland-Jones SL, Lohman B. Interactions between malaria and HIV infection-an emerging public health problem? *Microbes Infect* 2002,4 :1265-1270.
76. Profil de cohorte : base de données hospitalière française sur le VIH (FHDH-ANRS CO4) (téléchargement PDF disponible). Disponible à partir de : https://www.researchgate.net/publication/260253494_Cohort_Profile_French_hospital_database_on_HIV_FHDH-ANRS_CO4 [Cited on 17 Aug 2017].
77. SAS Institute Inc. Logistic Regression Examples Using the SAS System, First Edition Cary NC: SAS Institute Inc.1995.163 p.

78. Hosmer DW LS. Model-Building strategies and methods for logistic regression. In: Applied Logistic Regression. Edited by JW S. ed. New York; 1989. pp. 82-133.
79. Mouala C, Houze S, Guiguet M, Abboud P, Pialoux G, Viget N, et al. Imported malaria in HIV-infected patients enrolled in the ANRS CO4 FHDH study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 ;49 :55-60.
80. Mouala C, Guiguet M, Houze S, Damond F, Pialoux G, Viget N, et al. Impact of HIV infection on severity of imported malaria is restricted to patients with CD4 cell counts <350 cells/microl. *AIDS*. 2009 ;23 :1997–2004.
81. Danis M, Legros F, Thellier M, Caumes E. [Current data on malaria in metropolitan France]. *Med Trop* 2002,62 :214-218
82. Matteelli A, Colombini P, Gulletta M, Castelli F, Carosi G. Epidemiological features and case management practices of imported malaria in northern Italy 1991-1995. *Trop Med Int Health* 1999,4 :653-657
83. Svenson JE, MacLean JD, Gyorkos TW, Keystone J. Imported malaria. Clinical presentation and examination of symptomatic travelers. *Arch Intern Med* 1995,155 :861-868.
84. Centre de national de référence du Paludisme. Rapport Annuel d'activité 2015. Disponible sur http://cnrpaludisme-france.org/docs/rapport_activites_cnr_paludisme_2014.pdf Cité 21 Aout 2017
85. Gallien S, Taieb F, Hamane S, De Castro N, Molina JM. Autochthonous falciparum malaria possibly transmitted by luggage-carried vector in Paris, France, February 2013. *Euro Surveill*. 2013 ;18(40). pii: 20600.
86. Armengaud A, Legros F, D'Ortenzio E, Quatresous I, Barre H, Houze S, et al. A case of autochthonous Plasmodium vivax malaria, Corsica, August 2006. *Travel Med Infect Dis*. 2008;6(1-2):36-40. doi: 10.1016/j.tmaid.2007.09.042. Epub 2007 Nov 5. Review.PMID:18342272
87. Gratz NG, Steffen R, Cocksedge W. Why aircraft disinsection? *Bull World Health Organ*. 2000;78(8):995-1004
88. Danis M, Mouchet M, Giacomini T, Guillet P, Legros F, Belkaïd M. [Autochthonous and introduced malaria in Europe]. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 1996, 26 : 393–396
89. INVS. Rapport sur les cas de paludismes autochtones répondant aux critères de déclaration obligatoires de 2001 à 2003. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=4963

90. Desgrées-du-Loû A, Pannetier J, Ravalihasy A, Gosselin A, Supervie V, Panjo H, et al. Sub-Saharan African migrants living with HIV acquired after migration, France, ANRS PARCOURS study, 2012 to 2013. *Eurosurveillance* 2015 ; 20 : pii=30065
91. Mermin J, Lule JR, Ekwaru JP. Association between malaria and CD4 cell count decline among persons with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,41 :129-13.
92. Lagarde E, Congo Z, Meda N, Baya B, Yaro S, Sangli G, et al. Epidemiology of HIV infection in urban Burkina Faso. *Int J STD AIDS* 2004,15 :395-402.
93. Nagot N, Meda N, Ouangre A, Ouedraogo A, Yaro S, Sombie I, et al. Review of STI and HIV epidemiological data from 1990 to 2001 in urban Burkina Faso: implications for STI and HIV control. *Sex Transm Infect* 2004,80 :124-129.
94. Diallo AH, Ki-Zerbo G, Sawadogo AB, Guiguemde TR. Severe malaria and HIV in adult patients in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. *Med Trop* 2004,64 :345-350.
95. Khasnis AA, Karnad DR. Human immunodeficiency virus type 1 infection in patients with severe falciparum malaria in urban India. *J Postgrad Med* 2003,49 :114-117
96. Casalino E, Le Bras J, Chaussin F, Fichelle A, Bouvet E. Predictive factors of malaria in travelers to areas where malaria is endemic. *Arch Intern Med* 2002,162 :1625-1630
97. Svenson JE, MacLean JD, Gyorkos TW, Keystone J. Imported malaria. Clinical presentation and examination of symptomatic travelers. *Arch Intern Med* 1995, 155 :861-868
98. Fontanet AL, Houze S, Keundjian A, Schiemann R, Ralaimazava P, Durand R, et al. Efficacy of antimalarial chemoprophylaxis among French residents travelling to Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005,99 :91-100.
99. Krause G, Schoneberg I, Altmann D, Stark K. Chemoprophylaxis and malaria death rates. *Emerg Infect Dis* 2006, 12 :447-451.
100. D'Ortenzio E, Godineau N, Fontanet A, Houze S, Bouchaud O, Matheron S et al. Prolonged *Plasmodium falciparum* infection in immigrants Paris. *Emerg Infect Dis* 2008,14 :323-326.
101. Fernández LM, Ruiz Giardín JM, San Martín López JV, Jaquetti J, García Arata I, Jiménez Navarro C, et al. Imported malaria including HIV and pregnant woman risk groups: overview of the case of a Spanish city 2004–2014. *Malar J* 2015,14 :356
102. Bouchaud O, Cot M, Kony S, Durand R, Schiemann R, Ralaimazava P et al. Do African immigrants living in France have long-term malarial immunity? *Am J Trop Med Hyg* 2005,72 :21-25.

- 103.** Behrens RH, Alexander N. Malaria knowledge and utilization of chemoprophylaxis in the UK population and in UK passengers departing to malaria-endemic areas. *Malar J.* 2013 ;12:461. doi: 10.1186/1475-2875-12-461
- 104.** Lewis SJ, Davidson RN, Ross EJ, Hall AP. Severity of imported falciparum malaria: effect of taking antimalarial prophylaxis. *BMJ* 1992, 305 :741-743.
- 105.** Schlagenhauf P, Weld L, Goorhuis A, Gautret P, Weber R, von Sonnenburg F, et al. Travel-associated infection presenting in Europe (2008-12): an analysis of EuroTravNet longitudinal, surveillance data, and evaluation of the effect of the pre-travel consultation. *Lancet Infect Dis.* 2015 ;15(1):55–64.
- 106.** De Gier B, Suryapranata FS, Croughs M, van Genderen PJ, Keuter M, Visser LG, et al. Increase in imported malaria in the Netherlands in asylum seekers and VFR travellers. *Malaria Journal.* 2017;16: 60. doi:10.1186/s12936-017-1711-5.
- 107.** Hamainza B, Moonga H, Sikaala CH, et al. Monitoring, characterization and control of chronic, symptomatic malaria infections in rural Zambia through monthly household visits by paid community health workers. *Malaria Journal.* 2014;13 :128. doi:10.1186/1475-2875-13-128.
- 108.** Petti CA Polage CR Quinn TC Ronald AR Sande MA. Laboratory medicine in Africa: a barrier to effective health care. *Clin Infect Dis* 2006, 42:377-382.
- 109.** Reyburn H, Mbatia R, Drakeley C, Carneiro I, Mwakasungula E, Mwerinde O, et al. Overdiagnosis of malaria in patients with severe febrile illness in Tanzania: a prospective study. *BMJ: British Medical Journal.* 2004;329(7476):1212. doi:10.1136/bmj.38251.658229.55.
- 110.** Steketee RW, Campbell CC. Impact of national malaria control scale-up programmes in Africa: magnitude and attribution of effects. *Malaria Journal.* 2010;9 :299. doi:10.1186/1475-2875-9-299.
- 111.** Kasirye R, Baisley K, Munderi P, Grosskurth H. “Effect of Cotrimoxazole Prophylaxis on Malaria Occurrence in HIV-Infected Patients on Antiretroviral Therapy in Sub-Saharan Africa.” *Trop Med Int Health.* 2015;20(5):569-580. doi: 10.1111/tmi.12463.
- 112.** Adetifa IM, Akinsulie AO, Temiye EO, Iroha EO, Ezeaka VC, Mafe AG, et al. Effect of antiretroviral therapy on asymptomatic malaria parasitaemia in HIV-1 infected children. *Niger Postgrad Med J* 2008,15:141-145.
- 113.** INVS. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2017- Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cited 2017 Aug 30]. Available from:

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2017/BEH-hors-serie-Recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2017>

- 114.** Atieli HE, Zhou G, Afrane Y, Lee MC, Mwanzo I, Githeko AK, et al. Insecticide-treated net (ITN) ownership, usage, and malaria transmission in the highlands of western Kenya. *Parasit Vectors*. 2011;4 :113. doi: 10.1186/1756-3305-4-113
- 115.** Lengeler C. Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000363.
- 116.** Noor AM, Mutheu JJ, Tatem AJ, Hay SI, Snow RW. Insecticide-treated net coverage in Africa: mapping progress in 2000-07. *Lancet* 2008.
- 117.** Tatem AJ, Smith DL. International population movements and regional *Plasmodium falciparum* malaria elimination strategies. *Proc Natl Acad Sci* 2010; 107: 12222–7.
- 118.** Behrens RH, Neave PE, Jones CO. Imported malaria among people who travel to visit friends and relatives: is current UK policy effective or does it need a strategic change? *Malaria Journal*. 2015;14 :149. doi:10.1186/s12936-015-0666-7.
- 119.** World Health Organization. *The Guidelines for the Treatment of Malaria (third edition)*. <https://www.slideshare.net/ashenafitazebew/new-malaria-guideline-2015>
- 120.** Chiodini PL, Field VK, Whitty CJ, Lalloo DG. Guidelines for malaria prevention in travellers from the United Kingdom. Public Health England. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/337761/Guidelines_for_malariaprevention_in_travellers_UK_PC.pdf. Date accessed 28 January 2015.
- 121.** Pistone T, Guibert P, Gay F, Malvy D, Ezzedine K, Receveur MC, et al. Malaria risk perception, knowledge and prophylaxis practices among travellers of African ethnicity living in Paris and visiting their country, of origin in sub-Saharan Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101 :990–5.
- 122.** Pistone T, Schwarzinger M, Chauvin P, Ezzedine K, Receveur MC, Djossou F, et al. Reimbursement of malaria chemoprophylaxis for travellers from Europe to Sub-Saharan Africa: Cost-effectiveness analysis from the perspective of the French national health insurance system. *Health Policy*. 2008;88 :186–99.

- 123.** Neave P, Taylor S, Behrens R. Does public subsidy of the cost of malaria chemoprophylaxis reduce imported malaria? A comparative policy analysis. *Malar J.* 2013;12:238.
- 124.** Weiss GE, Traore B, Kayentao K, Ongoiba A, Doumbo S, Doumtabe D, et al. The *Plasmodium falciparum*-specific human memory B cell compartment expands gradually with repeated malaria infections. *PLoS Pathog.* 2010;6(5) : e1000912. doi: 10.1371/journal.ppat.1000912.
- 125.** Marsh K, Kinyanjui S. Review Immune effector mechanisms in malaria. *Parasite Immunol.* 2006; 28(1-2):51-60
- 126.** Langhorne J, Ndungu FM, Sponaas AM, Marsh K. Review Immunity to malaria: more questions than answers. *Nat Immunol.* 2008; 9(7):725-32.
- 127.** Kaplan JE Benson C Holmes KK Brooks JT Pau A Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58:1–207
- 128.** Kaplan JE Benson C Holmes KK Brooks JT Pau A Masur H .Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf
- 129.** Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Avis et rapports du HCSP. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=618>. Cited 31 Aug 2017.

Si oui préciser.....

Critères diagnostiques [141]

Diagnostic ? (Goutte Epaisse et/ou Frottis sang) oui non NSP

Date de l'examen I__II__I__I__I__II__I__I Laboratoire.....

Diagnostic parasitologique (remplir la case par le code) I__I

- (1) Frottis sanguin seul
- (2) Goutte épaisse seule
- (3) Frottis sanguin + Goutte épaisse
- (4) Autres

Espèces plasmodiales (remplir la case par le code correspondant) I__I

- (1) *Plasmodium falciparum*
- (2) *Plasmodium vivax*
- (3) *Plasmodium ovale*
- (4) *Plasmodium malariae*
- (5) Association plasmodiale Si oui préciser
- (6) *Plasmodium* indéterminé

Parasitémie (Densité parasitaire)

Type Frottis sanguin I__I__I__I %
Goutte épaisse I__II__I__I (nb de parasites/1000 leucocytes)
ou I__I__I__I (nb de parasites/ 1µL de sang)
Autres.....

Données cliniques

Type d'accès palustre actuel I__I
1. Accès palustre simple 2. Accès palustre grave ¹

Caractéristiques cliniques préciser le(s) critère(s) :

- (1) Prostration oui non NSP
 - (2) Troubles de conscience oui non NSP
Si oui préciser le Score de Glasgow I__II__I
 - (3) Détresse respiratoire oui non NSP
 - (4) Convulsions répétées oui non NSP
-

