



Année 2018

Thèse N° 152/18

**PALUDISME D'IMPORTATION CHEZ LES MILITAIRES MAROCAINS  
AYANT SÉJOURNÉ EN RÉPUBLIQUE CENTRAFRICAINE  
( à propos de 97 cas )**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/06/2018

PAR

M. BOUAZZA Omar

Né le 24 Mars 1992 à FES

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Paludisme d'importation - Armée - Maroc - République Centrafricaine

JURY

M. EL KARTOUTI ABDESLAM..... Professeur de pharmacie clinique	PRESIDENT
M. ER-RAMI MOHAMMED..... Professeur de Parasitologie - Mycologie	RAPPORTEUR
M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM..... Professeur agrégé de Médecine interne	} JUGES
M. HACHIMI MOULAY AHMED..... Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	
M. LAHMADI KHALID..... Professeur assistant d'Immunologie	MEMBRE ASSOCIE

# PLAN

INTRODUCTION .....	10
PATIENTS ET METHODE .....	13
I. TYPE, LIEU ET PERIODE DE L'ETUDE .....	14
1. Population d'où était originaire nos patients .....	14
2. Conditions logistiques .....	16
3. Critères d'inclusions.....	16
4. Critères de non-inclusion.....	16
II. METHODES .....	17
1. Recueil des données.....	17
2. Analyse statistique .....	17
RESULTATS.....	18
I- Profil épidémiologique des patients.....	19
1. Nombre annuel de cas de paludisme d'importation de la RCA .....	19
2. L'âge et le sexe .....	20
3. Durée du séjour .....	20
4. Antécédents de paludisme .....	21
5. Prise de chimioprophylaxique.....	21
II- Profils cliniques des patients.....	21
1. Délai d'apparition des symptômes après le retour .....	21
2. Aspects cliniques .....	22
3. Troubles hématologiques .....	22
4. Résultats parasitologiques .....	23
4-1. Espèces plasmodiales .....	23
4-2. Parasitémie.....	25
III. Traitement.....	26
DISCUSSION.....	27

I- HISTORIQUE .....	28
1. Au niveau mondial .....	28
2. Au Maroc .....	30
II. EPIDEMIOLOGIE .....	38
1. Agent pathogène.....	38
1-1. Classification .....	38
1-2. Morphologie .....	41
1-3. Nutrition.....	47
2. Cycle parasitaire.....	48
2-1. Cycle chez l'homme.....	48
a)- Schizogonie pré-érythrocytaire .....	48
b)- Schizogonie érythrocytaire .....	48
2-2. Cycle chez l'anophèle .....	50
3. Vecteur .....	51
4. Faciès épidémiologique .....	58
5. Répartition géographique .....	61
III- PHYSIOPATHOLOGIE .....	65
1. Sang .....	65
2. Rate .....	65
3. Foie .....	66
4. L'accès grave .....	66
IV- MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	67
1. Paludisme de primo-invasion .....	67
2. Accès intermittents .....	69
3. Paludisme viscérale évolutif .....	69
4. Paludisme grave et neuropaludisme.....	70

5. Cas particuliers .....	73
5-1. Paludisme à <i>P. knowlesi</i> .....	73
5-2. Paludisme de la femme enceinte .....	73
5-3. Paludisme chez l'enfant .....	74
V- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE .....	74
1. Diagnostic de présomption.....	74
2. Diagnostic spécifique .....	76
2-1. Goutte épaisse.....	76
2-2. Frottis sanguin .....	78
3. Autres techniques .....	78
3-1. Le test de diagnostic rapide TDR.....	78
3-2. Polymerase Chain reaction (PCR) .....	81
3-3. Quantitative Buffy Coat (QBC) test .....	82
3-4. Testes sérologiques .....	83
VI. TRAITEMENT .....	84
1. Schizonticides .....	84
2. les lysosomotropes .....	85
3. Sporontocides .....	86
4. Les antimétabolites. ....	89
5. Les gamétocytosides .....	91
6. Les antibiotiques.....	92
VII. SCHEMAS THERAPEUTIQUES .....	92
1. Schéma thérapeutique recommandé chez l'adulte en cas d'accès simple... 93	
1-1. Paludisme à <i>P. falciparum</i> .....	93
1-2. Paludisme à <i>P. vivax</i> et <i>P. ovale</i> .....	95
1-3. Paludisme à <i>P. malariae</i> .....	96

2. Schéma thérapeutique chez la femme enceinte.....	97
3. Schéma thérapeutique du paludisme grave .....	98
3-1. Paludisme grave à <i>P. falciparum</i> .....	98
a)- Paludisme grave chez l'adulte.....	98
b)- Paludisme grave chez la femme enceinte.....	100
c)- Paludisme grave chez l'enfant .....	101
3-2. Paludisme grave <i>P. ovale</i> et <i>P. vivax</i> .....	102
4. Contrôle post-thérapeutique .....	102
VIII- PROPHYLAXIE DU PALUDISME .....	103
1. Principe.....	103
2. Prophylaxie d'exposition .....	104
2-1. Réduction du nombre des piqûres.....	104
a)- Vêtements protecteurs .....	106
b)- Moustiquaires .....	106
c)- Les répulsifs cutanés .....	108
2-2. lutte anti larvaire .....	110
3. Chimio prophylaxie .....	111
IX- VACCINS ANTIPALUDEENS.....	115
CONCLUSION.....	118
RESUME .....	120
BIBLIOGRAPHIE .....	127
ANNEXES .....	150

## LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	: Anticorps.
ADN	: Acide désoxyribonucléique.
An	: Anopheles.
ARN	: Acide ribonucléique
ATU	: Autorisation Temporaire d'Utilisation.
CP	: Chimio prophylaxie.
DDT	: Dichloro-Diphenyl-Trichloréthane.
DEET	: diéthyl-toluamide.
DSHP	: Direction de la Santé et de l'Hygiène Publique.
EDTA	: Ethylène Diamine Tétra-Acétique.
ELISA	: Enzymes-linked-immuno-sorbent assay.
G6PD	: Glucose-6-phosphate-déshydrogénase.
HMMI	: Hôpital militaire Moulay Ismail-Meknès
HRP 2	: Histidin Rich protein 2.
Ig	: Immunoglobuline.
JC	: Jésus christ.
LAP	: Lutte antipaludique.
MGG	: May-Grünwald Giemsa.
MII	: Moustiquaires imprégnées d'insecticides.
OMS	: Organisation mondiale de la santé
P. falciparum	Plasmodium falciparum.
P. malariae	: Plasmodium malariae.
P. ovale	: Plasmodium ovale.
P. vivax	: Plasmodium vivax.
PCR	: Polymerase Chain reaction.
pLDH	: Plasmodium Lactate-Déshydrogénase.
PPAV	: Protection Personnelle AntiVectorielle.
QBC	: Quantitative Buffy Coat.
RCA	: République Centrafricaine.
SEPA	: Stratégie d'Élimination du Paludisme Autochtone.
TDR	: Test de diagnostic rapide.

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : carte de la République Centrafricaine
- Figure 2 : Répartition annuelle des cas de paludisme importé de la RCA
- Figure 3 : nombre de cas selon la tranche d'âge
- Figure 4 : Répartition des cas en fonction des espèces
- Figure 5 : Répartition des cas en fonction des taux de parasitémie
- Figure 6 : Répartition par année du taux d'incidence du paludisme entre 1947 et 1955 (pour 100 000 habitants)
- Figure 7 : Infirmier itinérant lors d'une visite à domicile qu'il effectue au milieu rural dans le cadre de son circuit mensuel de surveillance, 1965
- Figure 8 : Epannage à l'aide d'un souffleur du produit larvicide : téméphos en granulés (essai en 1970 d'un souffleur conçu localement)
- Figure 9 : Lutte antilarvaire : opération de curage et de désherbage
- Figure 10 : Modèles d'affiches utilisées dans le cadre de l'information du public
- Figure 11 : Trophozoïte de *P. falciparum* sur frottis sanguin et goutte épaisse
- Figure 12 : Trophozoïte de *P. ovale*
- Figure 13 : Schizonte de *P. ovale* sur frottis sanguin
- Figure 14 : Schizonte de *P. malariae* (aspect de corps en rosace ou marguerite)
- Figure 15 : Mérozoïtes de *P. malariae* après éclatement du schizonte
- Figure 16 : Gamétocytes de *P. ovale*
- Figure 17 : Gamétocyte de *P. malariae*
- Figure 18 : Cycle de *P. falciparum*
- Figure 19 : Aspects morphologiques des trois œufs d'anophèles
- Figure 20 : Les étapes de vie de l'anophèle
- Figure 21 : Une carte régionale montrant la distribution des trois principaux vecteurs du paludisme en Afrique



Figure 22 : Une carte montrant la distribution des espèces vectorielles dominantes «secondaires» en Afrique

Figure 23 : Carte montrant les zones climatiques en RCA

Figure 24 : Carte montrant le profil épidémiologique du paludisme en RCA

Figure 25 : Pays d'endémie palustre en 2000 et 2016

Figure 26 : Prélèvement et confection des gouttes épaisses

Figure 27 : Principe d'un test de détection antigénique

Figure 28 : Test rapide détectant les quatres espèces de Plasmodium

Figure 29 : La méthode Quantitative Buffy Coat Test (QBC)

## LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Aspects cliniques observés chez nos cas de paludisme.
- Tableau 2 : Synthèse des manifestations biologiques des cas du paludisme d'importation dans notre série.
- Tableau 3 : Répartition annuelle des espèces en cause
- Tableau 4 : Répartition des cas en fonction du taux de parasitémie par année
- Tableau 5 : Signes cliniques des populations étudiées selon les auteurs
- Tableau 6 : Indicateurs de l'état de conscience chez l'adulte et L'enfant
- Tableau 7 : Critères biologiques des populations étudiées selon les auteurs
- Tableau 8 : Dosage de l'association Arthémether-Luméfantrine Coartem® selon l'âge et le poids
- Tableau 9 : Dosage de la chloroquine et de la primaquine selon l'âge
- Tableau 10 : Dosage de la chloroquine selon l'âge
- Tableau 11 : Liste 2017 des produits répulsifs cutané et leurs posologies recommandées pour la protection contre les piqûres d'arthropodes (moustiques)
- Tableau 12 : Schéma de la chimioprophylaxie selon les zones de chloriquinoresistance

# INTRODUCTION

Le paludisme est une maladie parasitaire due au développement et la multiplication en intra-érythrocytaire de protozoaires du genre *Plasmodium*. La transmission à l'homme se fait habituellement par piqûre d'un insecte du genre *Anopheles*.

Cinq espèces sont retrouvées en pathologie humaine. Il s'agit de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi*, cette dernière espèce est un parasite habituel des singes d'Asie qui vient de passer récemment chez l'homme.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre de cas du paludisme a été estimé à 216 millions en 2016, dont 90% enregistrés en Afrique.

Le nombre de décès dus à cette maladie a été estimé à 445 000 en 2016, la plupart sont survenus dans le continent Africain (91%) suivi de la région d'Asie du Sud-Est (6%). *P. falciparum* est l'espèce la plus répandue en Afrique subsaharienne, elle a été en effet à l'origine de 99 % des cas de paludisme estimés en 2016. Hors Afrique, *P. vivax* prédomine [1].

En République Centrafricaine, pays où ont séjourné les cas de notre étude. En 2016 le nombre de cas a été estimé à 1 032 764 avec un nombre de décès avoisinant les 4 000. L'espèce la plus répandue était le *P. falciparum* [2].

En plus des enfants et des femmes enceintes vivants en zone d'endémie, les voyageurs issus de pays non endémiques constituent une population à risque de développer un paludisme grave en cas d'infestation. Vu le développement considérable du tourisme, des relations d'affaires et des interventions humanitaires ou militaires, le risque d'infection palustre chez ces populations est de plus en plus important avec un risque de paludisme d'importation une fois de retour dans leur pays d'origine. La connaissance des données épidémiologiques des pays

endémiques de destination, permet d'évaluer l'intensité de transmission et par la suite le risque d'infection palustre.

La fièvre après un séjour en pays endémique est le signe clinique le plus fréquemment évocateur. D'autres signes peuvent être associés, dont certains font partie des critères de gravités. La connaissance des différents tableaux cliniques, des examens paracliniques à demander et des différents moyens thérapeutiques, est un préalable nécessaire à une bonne prise en charge du paludisme d'importation. Le moyen de lutte contre le paludisme d'importation le plus efficace reste toujours le conseil aux voyageurs d'utiliser des moyens prophylactiques adaptés au pays de séjour.

Nous avons essayé, à travers cette étude, de préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques du paludisme d'importation chez des militaires Marocains ayant séjourné en République Centrafricaine (RCA).

# PATIENTS

# ET METHODES

## I. TYPE, LIEU ET PERIODE DE L'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au Service de Parasitologie-mycologie en collaboration avec les services des urgences et de médecine interne de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, sur une période de 3 ans allant du 1<sup>er</sup> janvier 2014 au 31 décembre 2017.

### 1. Population d'où était originaire nos patients :

Dans le cadre de l'application de la résolution 2149 du 10 avril 2014 du conseil de sécurité de l'ONU, un contingent marocain de 756 hommes a été appelé à participer aux opérations de maintien de paix en RCA.

Durant l'année 2014, les 2 principaux sites de déploiement étaient Bouar et Kaga-Bandoro.

Pour les années 2015 et 2016 les principaux sites étaient Bria, Rafai, Bangassou.

Pendant l'année 2017 les militaires marocains se sont installés à Bangassou, Zemio, Agoumar et Obo. Peu de militaires sont restés à Bangui et Bria.



Figure 1 : carte de la République Centrafricaine [2].

Avant leur départ en mission tout le personnel a été sensibilisé aux différents risques sanitaires lié au milieu tropicale notamment le paludisme, la prise de chimioprophylaxie à base de méfloquine 250 mg un comprimé par semaine, est commencé dix jours avant départ puis poursuivi jusqu'à trois semaines après le retour.



## 2. Conditions logistiques :

A Bria, principale zone de déploiement en 2015 et 2016, les militaires étaient abrités sous des tentes. A Bangassou, principale zone de déploiement durant l'année 2017, des habitats préfabriqués étaient disponible uniquement pour les unités stables. Quant aux unités mobiles, elles étaient abritées sous des tentes.

## 3. Critères d'inclusions :

Nous avons inclus tous les cas de paludisme d'importation observés chez des militaires marocains ayant séjourné en RCA. Le diagnostic positif a été retenu par la mise en évidence d'hématozoaires de Plasmodium sur la goutte épaisse et le frottis sanguin du malade

## 4. Critères de non-inclusion:

Nous n'avons pas inclus dans notre étude, les patients civils ainsi que les militaires originaires de la RCA.

## II- METHODES

### 1. Recueil des données :

Sur une fiche pré-remplie disponible au service de parasitologie - mycologie se trouvent notés :

- ✚ Les données épidémiologiques: l'âge du patient, son sexe, durée de séjour en RCA et antécédent de paludisme.
- ✚ Les signes cliniques à l'admission.
- ✚ Les données biologiques : taux de leucocytes, d'hémoglobine et des plaquettes.
- ✚ Le résultat de la goutte épaisse, du frottis sanguine, précisant l'espèce et le taux de parasitémie.
- ✚ Le traitement.
- ✚ La chimioprophylaxie utilisée ainsi que le degré d'observance.

(Voir annexe 1)

### 2. Analyse statistique :

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Epi.info™7, les comparaisons ont été faites par le test de Fisher.

# RESULTATS

## I- Profil épidémiologique des patients

### 1. Nombre annuel de cas de paludisme d'importation de la RCA:

Durant notre période d'étude, 97 cas de paludisme d'importation chez des militaires en provenance de la RCA ont été enregistrés.

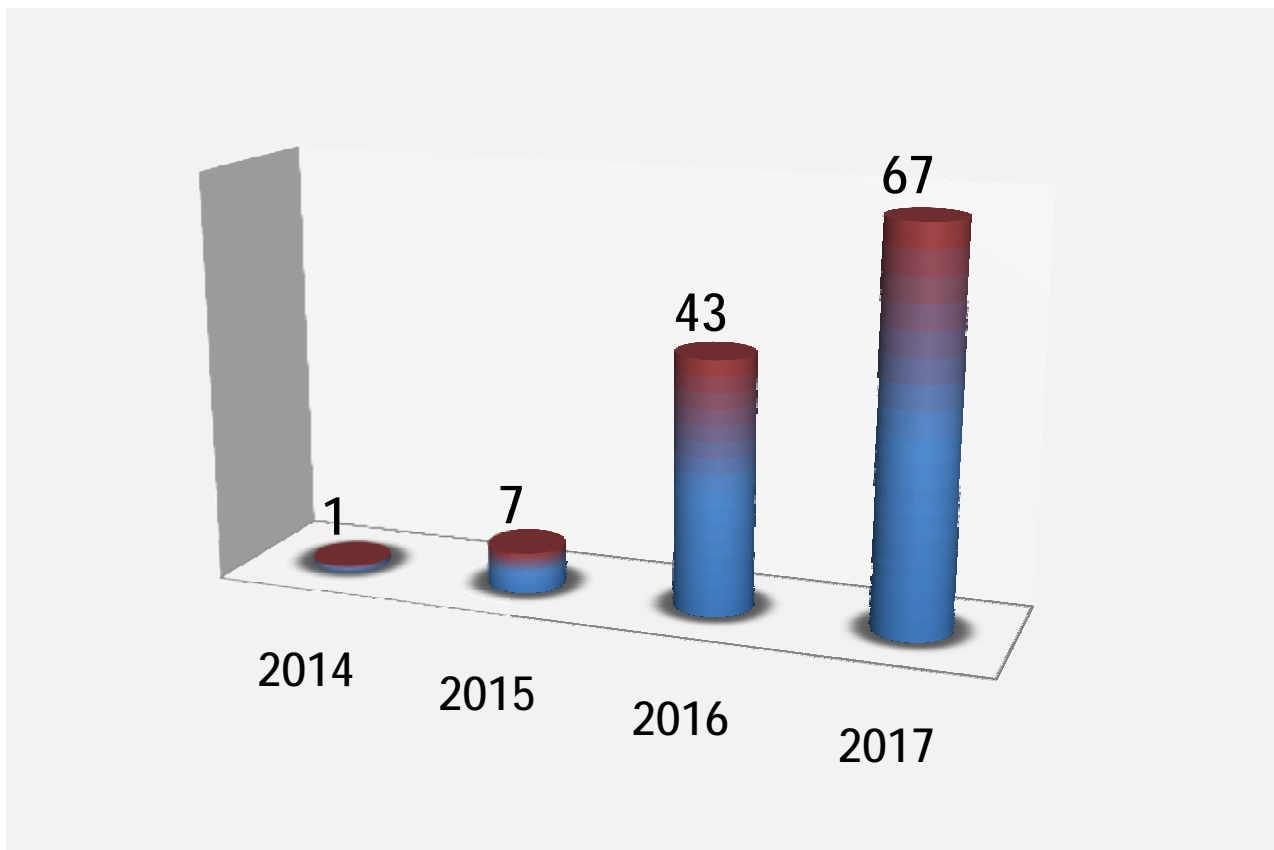
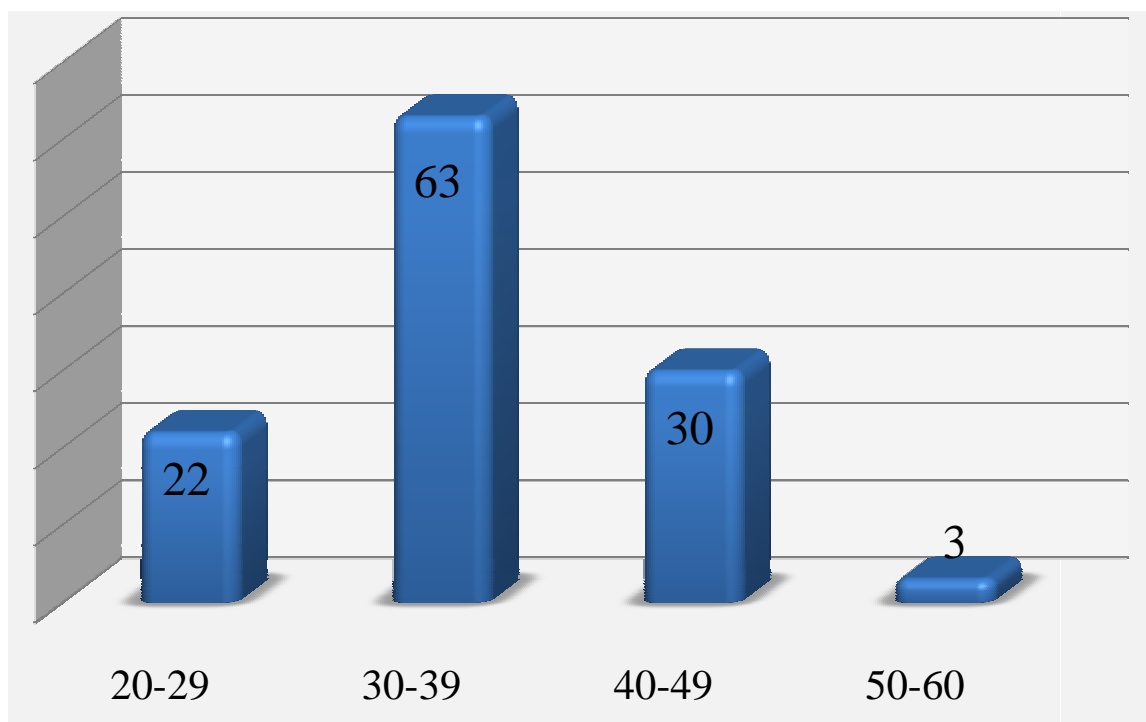


Figure 1: Répartition annuelle des cas de paludisme importé de la RCA

## 2. L'âge et le sexe :

L'âge moyen des cas était de  $35,5 \pm 7,3$  ans avec un minimum de 23 ans et un maximum de 54 ans. Tous de sexe masculin.



**Figure 3** : nombre de cas de paludisme selon la tranche d'âge.

## 3. durée du séjour :

La durée moyenne du séjour en zone d'endémie était de 6 mois pour tous nos patients, à l'exception de 2 cas blessés, un par balle et l'autre par accident de la voie publique. La durée de séjour était de 35 jours pour le premier et 97 jours pour le deuxième.

#### 4. Antécédents de paludisme :

Dans notre série, aucun patient n'avait un antécédent d'accès palustre avant le début de la mission en 2013. Par contre on note parmi eux 17 cas qui ont présenté des rechutes. 89% des cas (n=15) ayant rechuté ont présenté une seule rechute, un patient a présenté 2 épisodes de rechute avec un intervalle de 59j entre le premier accès et sa rechute et 223j entre la première et la deuxième rechute. Un des cas de notre série a présenté 4 épisodes de rechute après le premier accès avec un intervalle allant de 34j à 226j.

La moyenne de jours entre les rechutes était de 91,25j avec un minimum de 25j et un maximum de 226j

#### 5. Prise de chimioprophylaxique :

Tous nos patients prenaient une chimioprophylaxie à base de méfloquine. Une mauvaise observance au cours du séjour a été rapportée par deux cas. En plus, les deux cas blessés et rapatriés, n'ont pas pris la chimioprophylaxie après leur retour.

### III- Profils cliniques des patients :

#### 1. Délai d'apparition des symptômes après le retour :

Le délai moyen entre le retour de la zone d'endémie et l'apparition des symptômes était de 173 jours avec un minimum de 3 jours et un maximum de 993 jours. Ce délai variait en fonction des espèces: il était d'une moyenne de 50,85 jours (3-232 jours) pour *P. falciparum*, et de 198,66 (22-993 jours) pour *P. ovale*. Pour le cas d'association *P. falciparum* + *P. ovale*, ce délai était de 238 jours.

## 2. Aspects cliniques :

Les signes cliniques sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau 1 : Aspects cliniques observés chez nos cas de paludisme.**

Signes cliniques	Nombres de cas	Pourcentage
Fièvre	117	99,15%
Céphalées	101	85,59%
Troubles digestifs	51	43,22%
Troubles respiratoires	9	7,63%
Troubles neurologiques	0	0%

A l'admission, la fièvre était le symptôme commun observé chez nos malades.

Elle était absente chez un seul cas.

## 3. Troubles hématologiques :

L'exploration biologique de nos cas avait mis en évidence des troubles hématologique non spécifiques. Ils sont résumés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 2 : Synthèse des manifestations biologiques des cas du paludisme d'importation dans notre série**

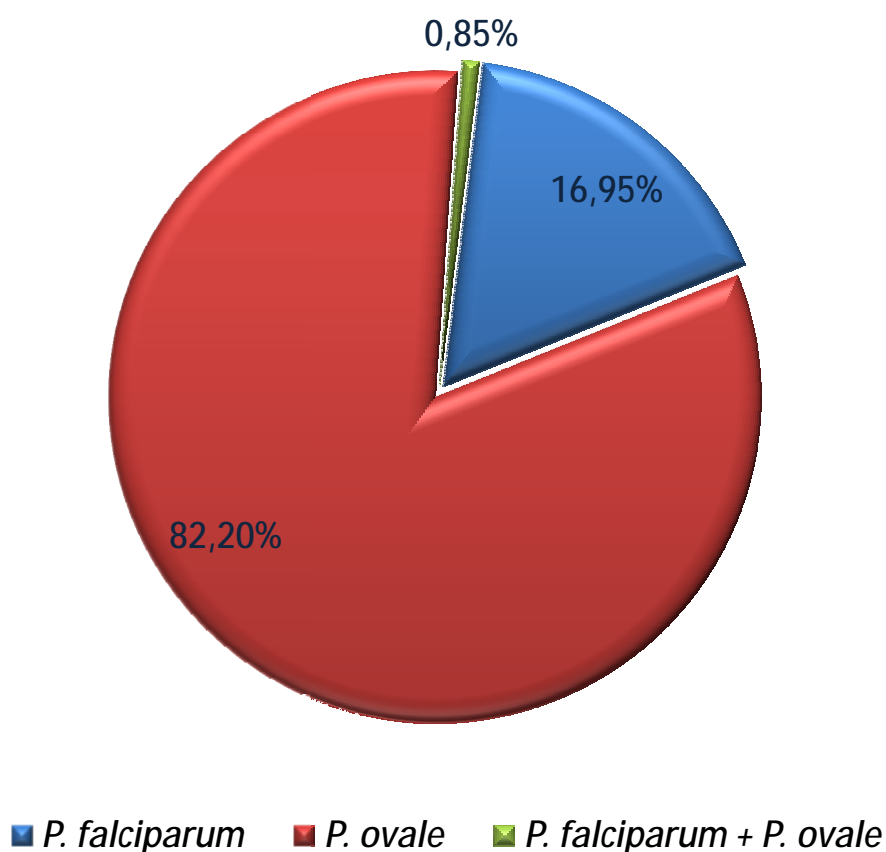
Perturbations hématologiques	Effectif	Pourcentage
Anémie	36	30,51%
Thrombopénie	103	87,29%
Leucopénie	10	8,74%
Hyperleucocytose	6	5,08%

L'anomalie hématologique la plus observée était la thrombopénie qui était présente chez 87,29%, suivie de l'anémie qui était observée chez 30,51%.

#### 4. Résultats parasitologiques :

##### 4.1- Espèces plasmodiales :

Les techniques de diagnostic parasitologique du paludisme utilisées pour notre série étaient le frottis sanguin et la goutte épaisse. Elles nous ont permis d'établir le diagnostic avec identification de l'espèce et de déterminer le taux de parasitémie.



**Figure 4 :** Répartition des cas en fonction des espèces.

Dans notre étude, le *P. falciparum* a été retrouvé chez 16,95% des cas (n=20), le *P. ovale* chez 82,36% des cas (n=97). La coinfection *P. falciparum* – *P. ovale* a été retrouvée chez un seul cas (0,85%).



Au cours des années, les espèces étaient réparties comme suit :

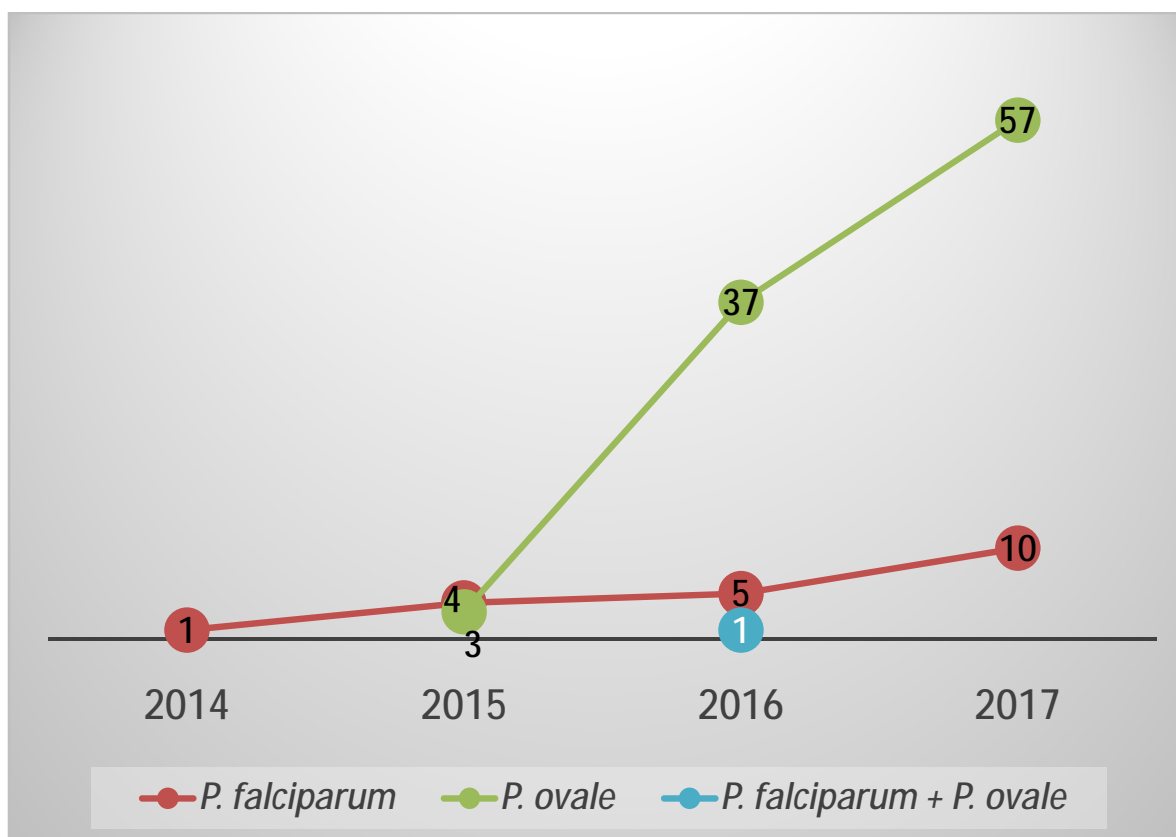
**Tableau 3: Répartition annuelle des espèces en cause.**

Espèces plasmodiales	2014	2015	2016	2017
<i>P. falciparum</i>	1	4	5	10
<i>P. ovale</i>		3	37	57
<i>P. falciparum</i> + <i>P. ovale</i>			1	

En 2015, le *P. falciparum* était prédominant et représentait 57% (n=4) et le *P. ovale* était moins fréquemment observé 43% (n=3).

En 2016, le *P. falciparum* était moins observé 12% des cas (n=5) et le *P. ovale* était plus fréquent 86% (n=37). On a noté un seul cas avec une coinfection *P. falciparum* + *P. ovale*.

Le *P. ovale* était plus fréquemment importé en 2016 et 2017. (p= 0,01)



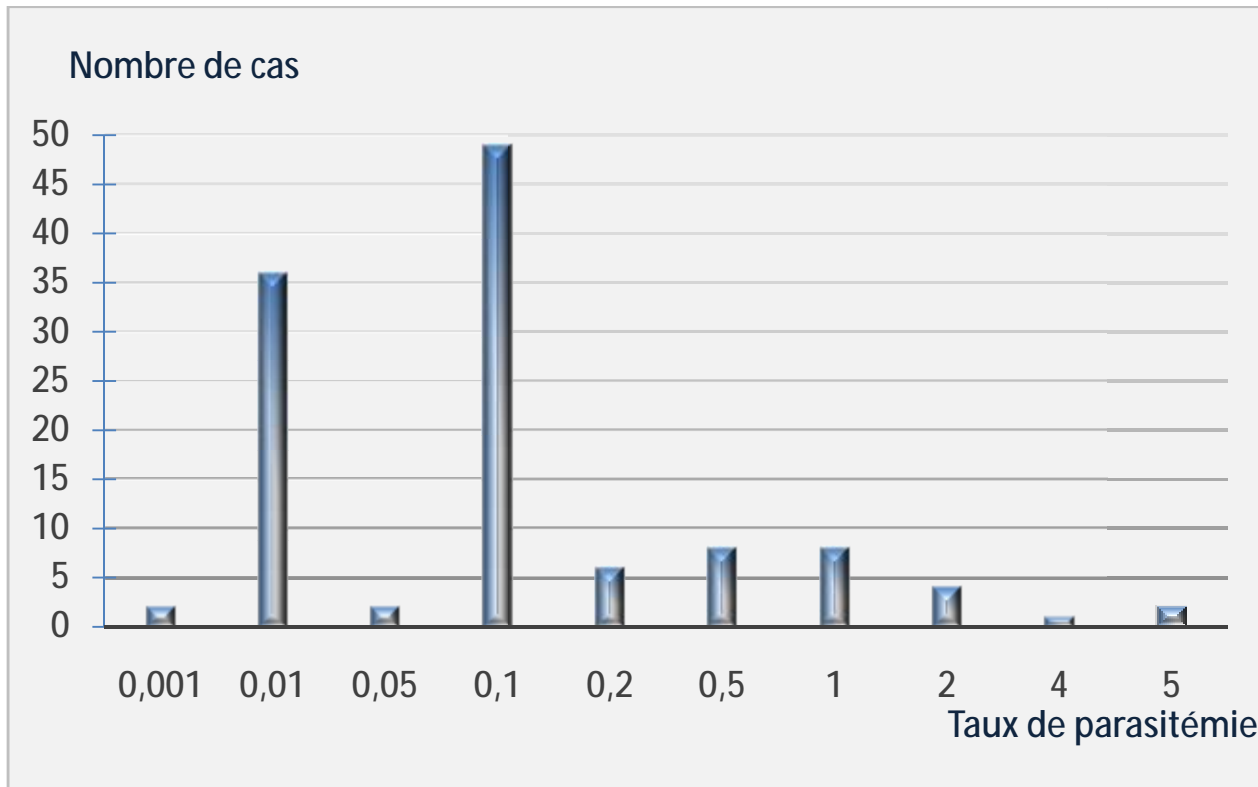
**Figure 5 : Evolution de la répartition annuelle des espèces de Plasmodium en cause.**

4-2. Parasitémie :

La parasitémie moyenne était de 0,3% et les valeurs variaient entre 0,01% et 5%.

**Tableau 4** : Répartition des cas en fonction du taux de parasitémie par année.

Année/pourcentage	0,001	0,01	0,05	0,1	0,2	0,5	1	2	4	5
2014								1		
2015	1	1			1	3		1		
2016	1	13	2	17	2	1	4	2		1
2017		22		32	3	4	4		1	1



**Figure 5** : Répartition des cas en fonction des taux de parasitémie.

## IV. Traitement :

Sur le plan thérapeutique tous nos cas ont été traités par l'association arthemeter (40mg) – luméfantrine (240) (Lumate forte®), deux comprimés deux fois par jour pendant trois jours, associé à un antipérytique.

L'évolution était favorable pour tous les patients.

# DISCUSSION

## I- HISTORIQUE :

### 1. Au niveau mondial :

Historiquement, le paludisme est une maladie très ancienne. En 3000 avant Jésus christ (JC), les Egyptiens en souffraient et en mourraient déjà. Cette certitude est issue de la découverte de plasmodies dans des momies. Les médecins de l'Inde védique et brahmanique distinguaient déjà, 1000 ans avant JC, des fièvres intermittentes caractéristiques. La description se retrouve dans le Deutéronome des Hébreux, et dans les hiéroglyphes égyptiens. Hippocrate décrivait longuement des fièvres tierces et quartes.

Une grande partie de l'Europe en souffrait au Moyen Âge. La maladie sévissait aussi sur le nouveau continent, avant sa découverte, puisque ce sont les Espagnols qui acquirent des Indiens les propriétés fébrifuges de l'écorce du quinquina pour certaines fièvres.

Avant 1630, on distinguait déjà, parmi les fièvres intermittentes, la « fièvre des marécages». Au cours de la même année, l'ère thérapeutique voit le jour. Don Francisco Lopez apprend aux indiens du Pérou les vertus de l'écorce du quinquina dans les fièvres intermittentes.

En 1820, Pelletier et Caventou isolent de la poudre du quinquina l'alkaloïde actif, la quinine. Dix ans après, l'utilisation de la quinine fut codifiée par Maillot lors de la campagne d'Alger.

En 1880, à Constantine Alphonse Laveran qui était un médecin militaire français avait établi l'origine parasitaire de l'infection paludéenne et sa transmission par un moustique. Marchiafava, Celli et Golgi, distingueront après, entre 1885 et 1890, trois espèces parasites de l'homme (*P. vivax*, *P. falciparum*, et *P. malariae*).

De 1895 à 1897, la transmission de cette affection par un moustique du genre *Anopheles* est soupçonnée par Ross et confirmée par Grassi en 1898. Puis en 1922, Stephens isole une quatrième espèce plasmodiale (*P. ovale*).

En 1933, Muller et Wiesmann découvrent les propriétés insecticides du DDT (Dichloro-Diphenyl-Trichloréthane) et la lutte contre le vecteur a vu le jour.

En 1942, les Américains ont activé les recherches sur la lutte contre le paludisme à cause de la guerre du pacifique qui les a privé de la quinquina Indonésienne.

En 1948, Schort et Garnham mettent en évidence l'existence du cycle exoérythrocytaire tissulaire dans le foie. [3- 10]

En 1955, la huitième assemblée mondiale de la santé adopte un « programme d'éradication du paludisme » associant la lutte contre le vecteur et contre le parasite. Deux ans après il fut adopté par l'OMS à l'échelle mondiale, et va s'avérer efficace dans les pays développés, les îles, et les zones subtropicales. L'utilisation à large échelle d'insecticides à base de DDT a engendré l'apparition de souches d'insectes résistantes, ce qui a rendu la lutte anti vectoriel plus complexe. Du côté du parasite l'apparition en 1961 de la résistance aux amino-4-quinoléïnes, a rendu la prise en charge thérapeutique du paludisme plus complexe. La mortalité et la morbidité de cette maladie ne font donc qu'augmenter, face à cela tous les programmes nationaux et internationaux cherchent à lutter contre la maladie plutôt que l'éradiquer depuis 1968.

La découverte, en 1975 en Chine, de l'artémisinine et ses dérivés, qui n'ont connu aucune résistance jusqu'à lors donne un espoir considérable dans la lutte contre les effets néfastes du paludisme [4-5].

La première culture in vitro du *P. falciparum* a été réalisée en 1976. Et en 1980 on a découvert des hypnozoïtes, responsables des rechutes pour les espèces *P. vivax* et *P. ovale*.

Le programme « *ROLL BACK MALARIA* » (faire reculer le paludisme) fut lancé par l'OMS en 1996 qui avait pour but de diminuer, voir éradiquer la mortalité du paludisme en appliquant les directives du programme mondial de lutte contre le paludisme proposé à la conférence ministérielle d'Amsterdam en 1992 [11].

## 2. Au Maroc : [12]

Le paludisme sévit au Maroc depuis plusieurs siècles, même qu'il recouvrait tout son territoire y compris les régions montagneuses atteignant 2000m d'altitude. C'est après l'instauration du protectorat français en 1912 que la question de lutte antipaludique a été soulevée par les militaires français qui devaient protéger leurs troupes et leurs campements.

En 1917 fut éditées les premières instructions, pour le corps médical et paramédical de l'époque sous forme de manuel et d'instructions pour une meilleure connaissance de la maladie. Puis en 1919, le premier service de lutte antipaludique (LAP) voit le jour, qui avait pour mission de poursuivre la réalisation des mesures de prophylaxie en collaborant avec les différents responsables chargés de la surveillance, de l'hygiène générale et de l'épidémiologie des régions.

En 1928, une épidémie meurtrière avait compromis tragiquement les moissons du fait du nombre et de la gravité des atteintes ayant épuisé la main-d'œuvre. Au cours de la même année, la Direction de la Santé et de l'Hygiène Publique (DSHP) fut créée. Une année après, des travaux d'assainissement de grande envergure et les opérations de lutte anti larvaire par l'utilisation des poissons larvivores du genre *Gambusia* ont été entamées dans le cadre d'une action

antipaludique intensive lancée par la DSHP. La chimioprophylaxie par l'emploi de la quinine, qui était appelée (quinisation), avait été utilisée jusqu'aux années trente vu que c'était le seul médicament efficace pour la prévention et le traitement du paludisme. Cette action antipaludique faite de chimioprophylaxie associée aux autres mesures avait permis d'avoir un impact relativement positif sur l'incidence de la maladie.

En 1940, la Direction de la Santé Publique procédera a une décentralisation afin d'élargir les actions de lutte antipaludique sur les différentes régions administratives du Maroc de l'époque (Rabat, Casablanca, Fès, Meknès, Oujda, et Agadir) ainsi les « Services Régionaux d'Hygiène et d'Epidémiologie » avaient vu le jour, qui devaient concentrer leurs activités sur les aspects de surveillance, de prophylaxie et d'intervention.

En 1947, l'utilisation de l'insecticide DDT, fut adoptée par le Maroc ainsi que d'autre pays. La lutte était dirigée uniquement contre les anophèles adultes (lutte imagocide). Même si les premiers essais de DDT à 5% dans le pétrole n'avaient pas donné de résultats intéressants, c'était en 1949 que le traitement sous forme de suspension (aqueuse à 50%) avait montré sa supériorité par rapport à sa précédente. Les luttes imagocides entreprises entre 1948 et 1955 avaient permis la protection d'environ 330 000 habitants et d'utiliser environ 49 tonnes de DDT à 50%. L'analyse de l'évolution du taux d'incidence entre 1947 et 1955 montre une importante régression de la maladie puisque le taux d'incidence était passé de 4202 cas pour 100 000 habitants en 1947 à 412 en 1955 soit 10 fois moins.



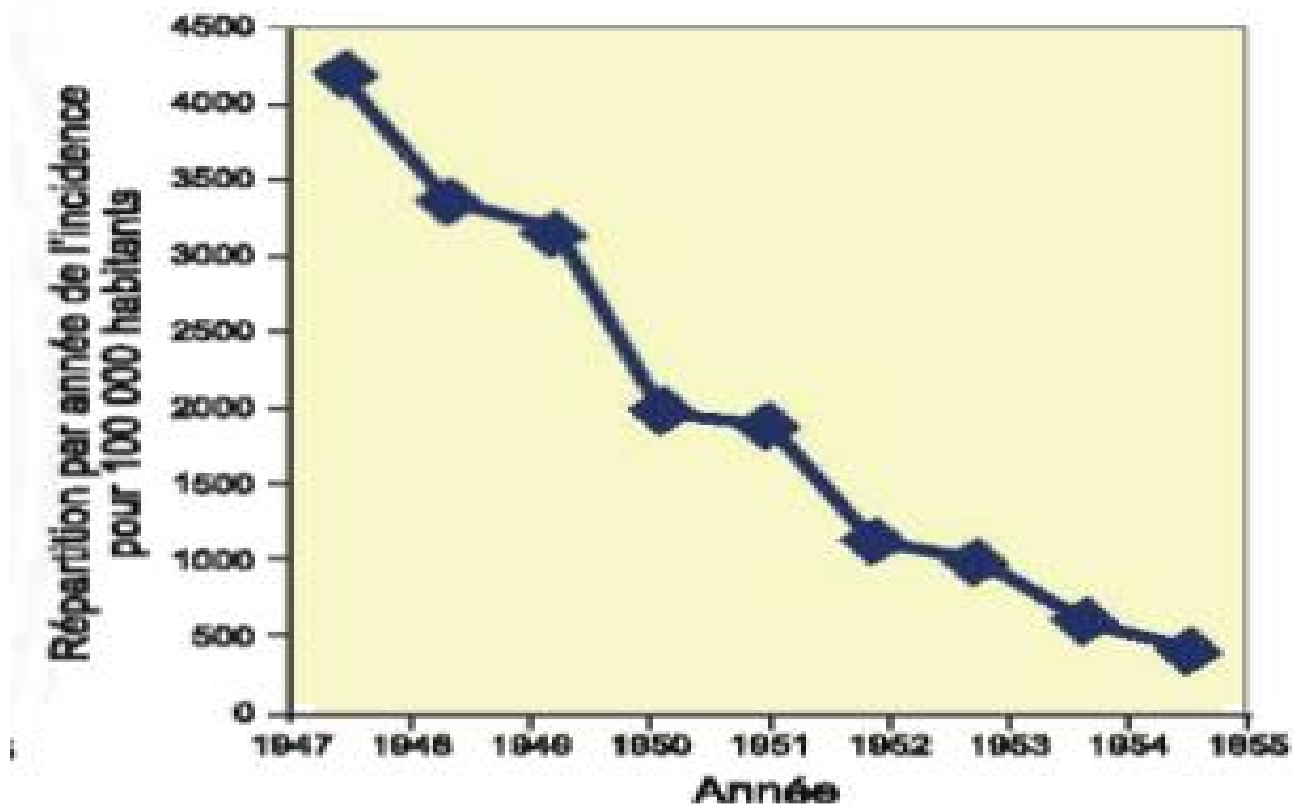


Figure 6 : Répartition par année du taux d'incidence du paludisme entre 1947 et 1955 (pour 100 000 habitants) [12].

En 1957 après que le Maroc s'était engagé avec l'OMS à former un profil de professionnel de santé, le profil d'aide sanitaire avait été créé, qui avait assumé la charge « d'infirmier itinérant ». Sa tâche consistait à visiter chaque foyer au moins une fois par mois dans le cadre de ce qu'on appelait le circuit mensuel de surveillance, faire des prélèvements de goutte de sang à la recherche de nouveaux cas, traitement des cas du paludisme et encadrer des opérations de lutte antilarvaire et des aspersions d'insecticides .



**Figure 7:** Infirmier itinérant lors d'une visite à domicile qu'il effectue au milieu rural dans le cadre de son circuit mensuel de surveillance, 1965 [12].

En septembre 1961, le Maroc s'est engagé dans un programme de pré-éradication avec l'OMS, depuis l'infrastructure sanitaire s'était développée, ce qui a permis entre 1965 et 1972 à l'aide des travaux d'assainissement en terme de drainage, faucardage et désherbage de plusieurs milliers d'hectares en parallèle à des aspersions de DDT de protéger une moyenne de 2,16 millions d'habitants en zones rurales. Les activités de dépistage et leur extension à l'ensemble des provinces sur la même période avait permis la prise en charge de 138 492 personnes atteintes de paludisme. Ainsi le nombre de lames examinées était passé de 148 880 en 1960 à 1 202 755 en 1972, soit un accroissement de 708%, et le dépistage passif avait progressé passant de 173 022 en 1965 à 1 009 111 en 1975.



**Figure 8:** Epannage à l'aide d'un souffleur du produit larvicide : téméphos en granulés (essai en 1970 d'un souffleur conçu localement) [12].



**Figure 9 :** Lutte antilarvaire : opération de curage et de désherbage [12].

Les derniers cas à *P. falciparum* d'origines autochtones dépistés étaient en 1973. Depuis tous les cas diagnostiqués de cette espèce plasmodiale étaient chez des personnes ayant contracté la maladie à l'étranger. Durant la période qui va suivre et jusqu'en 1998 une nouvelle orientation dans la stratégie avait permis la restructuration du Service Central d'Eradication du Paludisme en bureau des Opérations de Recherche et d'Evaluation qui avait la charge de planifier, coordonner, superviser et d'évaluer l'ensemble des activités de LAP. Cette période était marquée aussi par l'intensification de la surveillance active et passive sur l'ensemble du territoire pour la recherche des cas de paludisme et la localisation des foyers résiduels de transmission encore actifs, qui allait permettre en 1987 de classer les zones selon le degré de risque qu'elles présentent (zones à haut risque, à risque potentiel et à faible risque). Ainsi que le renforcement de la lutte antivectorielle sous toutes ses formes qui avait permis de protéger une population moyenne de 2 544 000, et l'amélioration des activités d'information, d'éducation et de communication en matière de LAP par des émissions de radio, des affiches, des expositions itinérantes, etc. Toutes ces actions entreprises au cours de cette période avaient permis la chute de l'incidence qui était passée de 10,4 pour 100 000 habitants en 1973 à 0,25 en 1998.



Figure 10: Modèles d'affiches utilisées dans le cadre de l'information du public [12].

En 1998 l'OMS avait lancé l'initiative *\*ROLL BACK MALARIA\** (faire reculer le paludisme) en partenariat avec la banque mondiale, l'UNICEF et le programme des Nations Unies pour le Développement en réponse de la situation du paludisme dans le monde, et plus particulièrement l'Afrique. C'est en 1999 que le Maroc s'était donc engagé, en collaboration avec le bureau régional OMS de la méditerranée dans cette initiative en adoptant une Stratégie d'Élimination du Paludisme Autochtone (SEPA), qui visait l'élimination du paludisme autochtone à l'horizon 2002 de tout le territoire national, et empêcher sa réintroduction au cours de la période de consolidation qui s'étalait sur cinq ans après son élimination (2003-2007).

Après l'adoption de la SEPA, 46 cas autochtones seulement avaient été enregistrés sur les cinq ans qui suivaient comparés à 525 cas avant son adoption. En 1998, 67 cas, répartis entre les provinces de Khouribga, de Taounate et de Chefchaouen ont été notifiés. En 1999, seulement 17 cas résiduels ont été enregistrés, puis en 2000, trois cas ont été notifiés (deux à Khouribga et un à Taounate). Aucun cas n'a été identifié en 2001, puis 19 et 4 cas autochtones ont été

notifiés, respectivement en 2002 et en 2003, le dernier cas de paludisme autochtone a été signalé à Chefchaouen, en 2004.

Le Maroc fut déclaré comme pays indemne de paludisme en 2010 par l'OMS, vu qu'aucun cas de paludisme autochtone n'avait été déclaré depuis 2005. Cependant, 3 cas de paludisme autochtone avaient été rapportés en 2010 à l'hôpital de Casablanca.

Malgré tout ces efforts, le risque de la réapparition du paludisme autochtone n'est pas écarté, vu la persistance des facteurs favorisant le développement et la pullulation du moustique vecteur. Le risque de relance de la transmission ne doit pas être négligé. Les départements ministériels de la santé, de l'agriculture et de l'Intérieur intensifient les activités de surveillance pour pouvoir maintenir l'élimination du paludisme autochtone au Maroc.

Le Maroc comme d'autre pays où le paludisme autochtone a été éradiqué reste toujours confronté à un autre type de paludisme dit « d'importation » vu le développement des voyages internationaux. Chaque année 25 à 30 millions des voyageurs issus des pays non tropicaux visitent des régions d'endémie palustre avec environ 30000 cas de paludisme associé à ces voyages [13].

## II- EPIDEMIOLOGIE :

### 1. Agent pathogène :

#### 1-1. Classification

L'agent pathogène du paludisme appartient :

- Phylum des *Apicomplexa*
- Classe des *Sporozoa*
- Sous classe des *Coccidia*
- Ordre des *Eucoccidiidae*
- Sous ordre des *Haemosporina*
- Famille des *Plasmodiidae*
- Genre *Plasmodium*

Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* (plus de 140), touchant diverses espèces animales mais seulement cinq sont retrouvées en pathologie humaine. Il s'agit de :

- *P. falciparum* : peut être responsable des accès graves voir mortels, en particulier chez les personnes non immunisées. Elle est responsable de la quasi-totalité des décès dus au paludisme. Dans les régions équatoriales, elle est transmise toute l'année avec parfois des recrudescences saisonnières. Dans les régions sub-tropicales, la transmission se fait surtout en période chaude et humide, et s'interrompt lorsque la température tombe en dessous de 18°C [13]. Cela explique aussi que, quelle que soit la latitude, le paludisme n'est plus transmis en altitude (au-dessus de 1500 mètres en Afrique sub-saharienne et 2500 mètres en Amérique et en Asie). La période d'incubation varie de 7 à 15 jours.

En RCA le *P. falciparum* est responsable de la quasi-totalité des cas du paludisme soit 99,6% [14]. Cependant pour nos cas avec paludisme importé de ce pays, cette espèce a été impliquée seulement chez 17% des cas, un peu proche de ce

qui a été rapporté à propos d'une série Sri-lankaise (22%) de cas avec paludisme d'importation chez des militaires ayant séjourné en RCA [15]. Ceci serait dû au rôle protecteur de la chimioprophylaxie vis-à-vis de *P. falciparum*. Cependant une fréquence plus élevée de cette espèce a été rapportée dans une série tunisienne de cas ayant séjourné au Rwanda et en République Démocratique du Congo [16]

- *P. malariae* : C'est une espèce responsable d'un paludisme à évolution souvent bénigne, sauf dans quelques cas. C'est un parasite qui a surtout des affinités pour les globules rouges âgés, Il se différencie des autres espèces par une incubation plus longue (15 à 21 jours), par une périodicité différente de la fièvre (cycle érythrocytaire de 72 heures responsable d'une fièvre quarte) et surtout par sa capacité à entraîner des reviviscences très tardives (jusqu'à 20 ans après le retour de la zone d'endémie) [17]. Il est essentiellement présent en Afrique et en Asie. Il n'y avait pas de cas avec paludisme dû à cette espèce pour notre série.

- *P. vivax* : Cette espèce est responsable de la fièvre tierce, et provoque des rechutes fréquentes en raison de la présence formes dormantes (hypnozoïtes) dans le foie, si l'infection n'est pas correctement traitée avec un médicament schizonticide hépatique (primaquine). Le risque de rechute sans ce traitement varie selon la région géographique entre 5 et 80 % [17]. L'OMS recommande une dose de primaquine de 0,25 mg/kg/jour pendant quatorze jours pour les zones tempérées et 0,5 mg/kg/jour pendant quatorze jours pour les zones tropicales, notamment en Asie du Sud-Est et en Océanie, régions caractérisées par des rechutes fréquentes et une sensibilité diminuée à la primaquine [19]. Il faut noter que pour ce parasite, la pénétration dans les hématies nécessite la présence de l'antigène Duffy 13 [17]. De ce fait il est beaucoup plus rarement observé en Afrique, mais très largement répandu en Amérique du Sud et en Asie. A 25°C le cycle anophélien de *P. vivax* est plus court que celui de *P. falciparum* (11 jours versus 13 jours) et peut se dérouler à



des températures extérieures plus basses que pour *P. falciparum* (15°C versus 18°C), cela explique que *P. vivax* puisse être transmis dans les régions tempérées pendant les périodes chaudes, et qu'il puisse diffuser au delà des zones tropicales [20].

- *P. ovale* : provoque une fièvre tierce bénigne, comme *P. vivax* dont il est très proche. Il peut causer des rechutes dues à la présence d'hypnozoïtes dans le foie. Son incubation est de 15 jours au minimum mais peut-être beaucoup plus longue, jusqu'à 4 ans. Présent surtout dans les régions où *P. vivax* est absent ou rare, Il sévit en Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest et dans certaines régions du Pacifique [17].

Le *P. ovale* était l'espèce majoritaire de notre série avec 82% des cas. Une étude sur le paludisme d'importation à *P. ovale*, menée au service de médecine interne de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, avait montré que la RCA était le deuxième pays pourvoyeur de cas, après la Côte d'Ivoire [21]. Une étude rapportée par Houzé S et *al.* à l'hôpital Bichat de Paris a montré que les cas avec paludisme à *P. ovale* étaient majoritairement de retour d'Afrique sub-saharienne. Les principaux pays d'endémie déclarés étaient par ordre de fréquence, la Cote d'Ivoire, le Cameroun, la République Centrafricaine, la Guinée et le Mali [22]. Depuis le début des opérations en RCA on note une augmentation du nombre de cas dus à *P. ovale* et une diminution du nombre de cas dus à *P. falciparum*. Une émergence de l'infection à *P. ovale* a été aussi rapportée chez des militaires français ayant séjourné en RCA [23].

-*P. knowlesi* : le premier cas de paludisme dû à cette espèce a été rapporté en 1965 à Pahang en Malaisie [24]. Il sévit en Asie du Sud-Est (particulièrement en Malaisie, à Bornéo), en zone forestière car il est étroitement lié à la répartition des singes macaques, son hôte habituel, et de son vecteur piquant l'homme et la singe

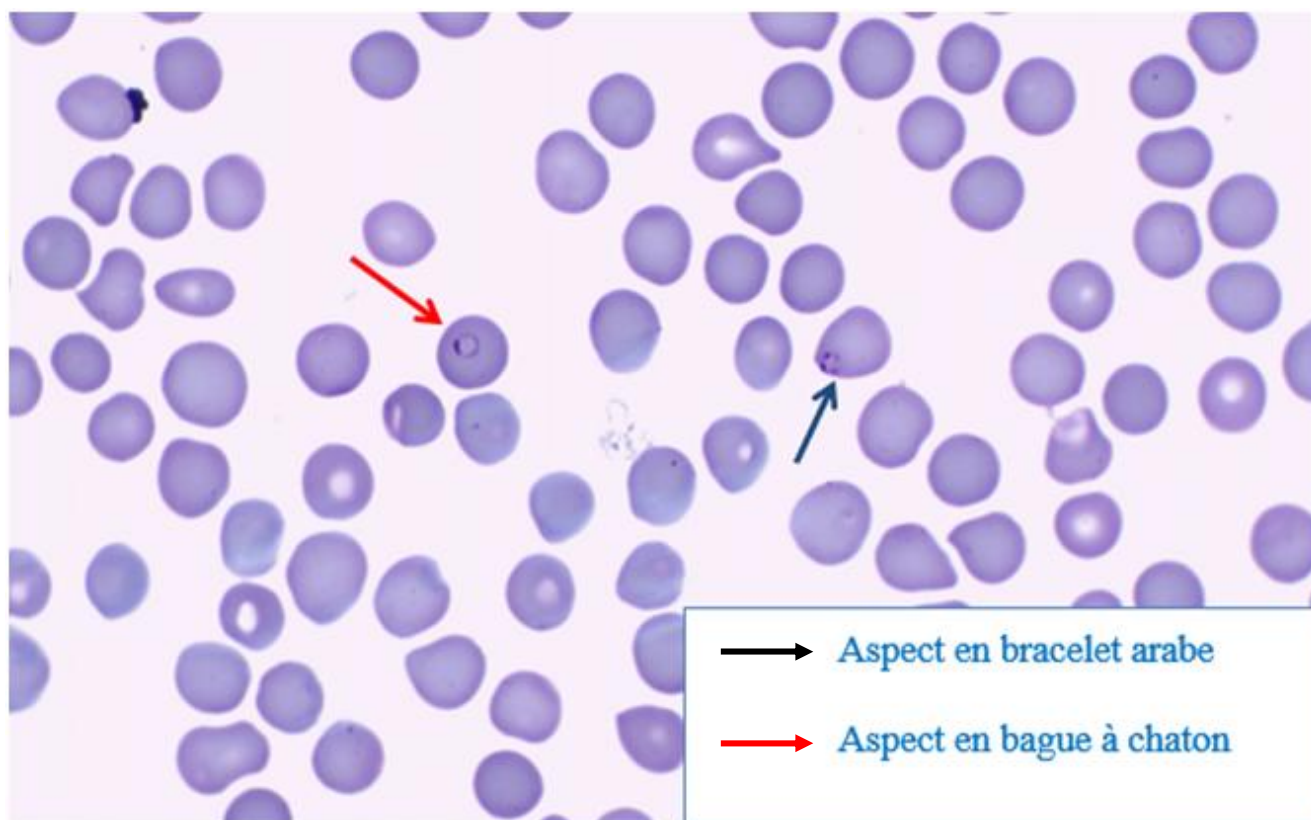
[17]. Il se différencie des autres espèces par un cycle érythrocytaire de 24 heures responsable d'une fièvre quotidienne.

### 1-2. Morphologie :

En général la dimension du parasite varie entre 1 et 60  $\mu\text{m}$ . Les grandes formes sont multinucléées, constituent de véritables plasmodies d'où le nom Plasmodium, ils peuvent prendre une forme amiboïde [20].

Les hématozoaires de Plasmodium vivent en intracellulaire chez l'homme : en intra-hépatocytaire au début ensuite en intra-érythrocytaire. Leurs aspects morphologiques varient en fonction des espèces et des différents stades de développement au cours du cycle biologique dont les principaux sont :

Trophozoïte : parasite jeune coloré au May-Grünwald Giemsa (MGG), il apparaît avec un noyau rouge, un cytoplasme bleu en forme d'anneau, avec au centre une vacuole plus claire que le reste de l'hématie. Au stade de trophozoïte jeune il est difficile de différencier entre les espèces. Pour le *P. falciparum* le noyau peut apparaître scindé en deux (aspect en bracelet arabe).



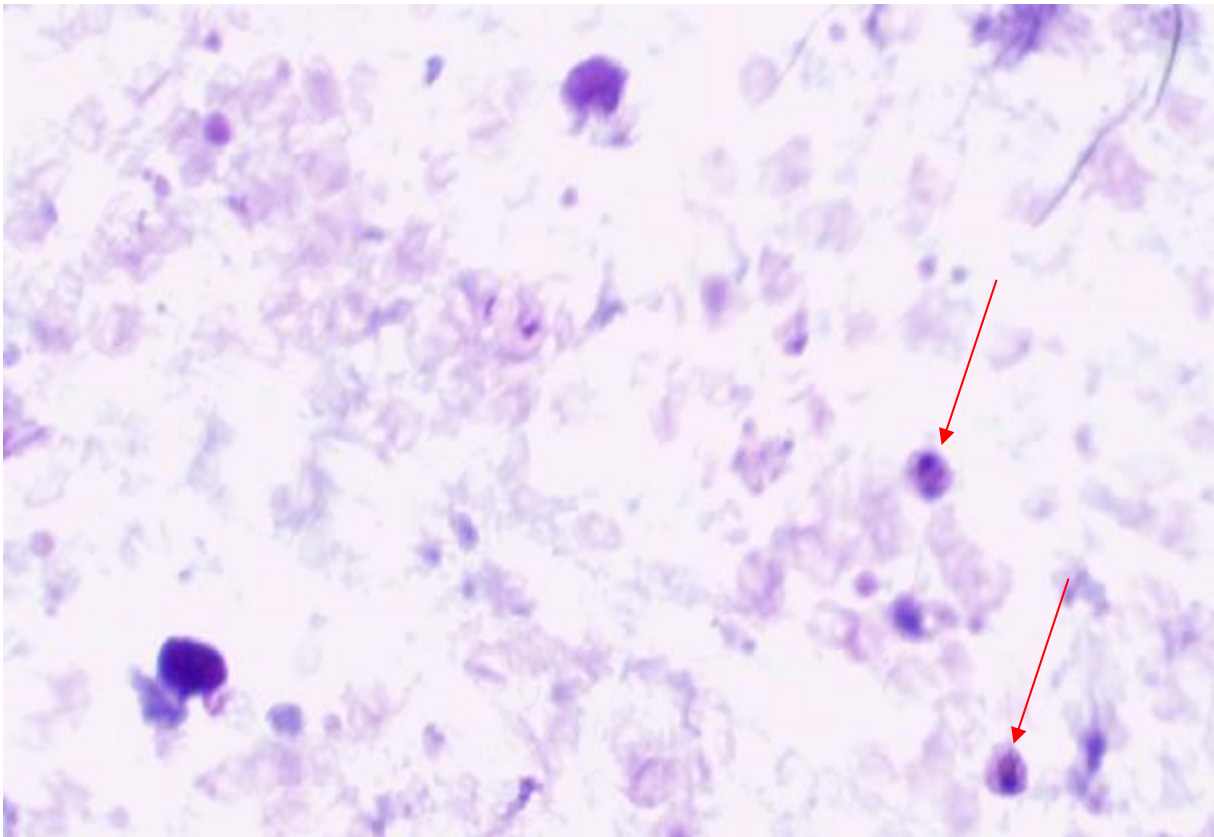
**Figure 11:** Trophozoïte de *P. falciparum* sur frottis sanguin

[Photo laboratoire de parasitologie HMMI-Meknès]

Le trophozoïte âgé de *P. vivax* contient des taches de pigment et surtout le globule rouge est ponctué de grains de Schüffner jaunâtres. L'hématie devient non seulement plus grande mais aussi plus brune mesurant jusqu'à plus de 12 $\mu$ m.

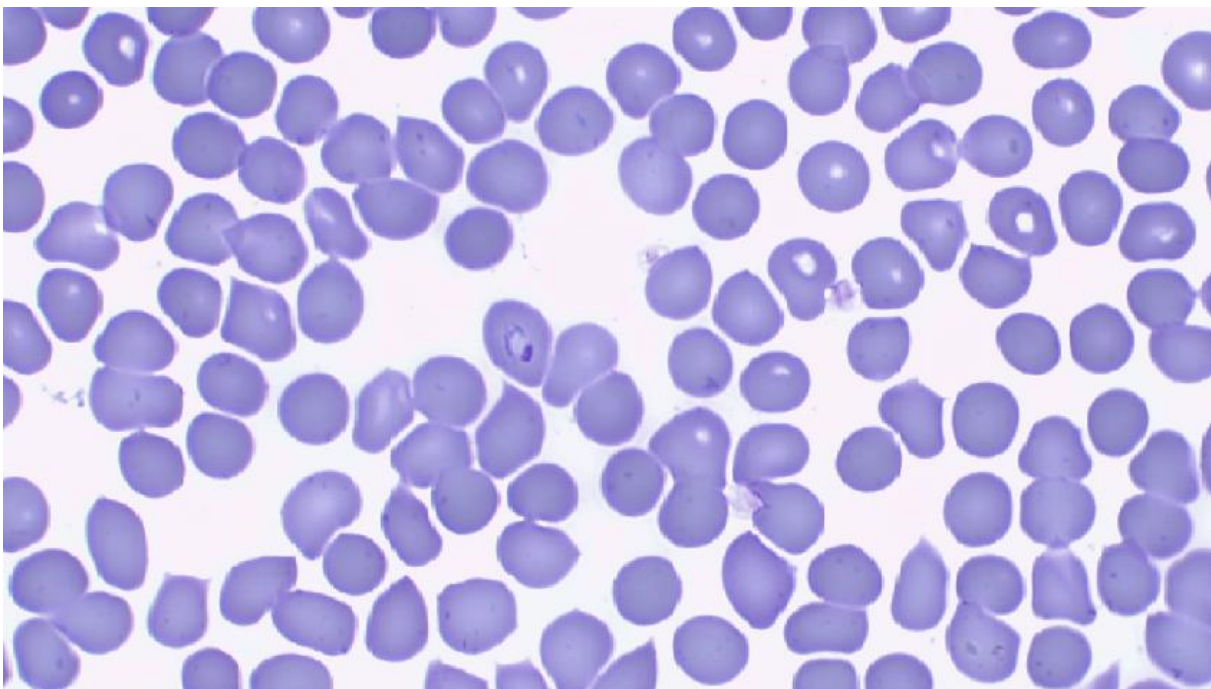
Chez le *P. ovale* le trophozoïte est au début dans un globule rouge normale puis il le déforme, l'étire puis l'allonge d'où son nom « ovale ».

Le trophozoïte jeune chez *P. malariae* a un aspect en anneau, pouvant être confondu avec celui de *P. falciparum*. Le trophozoïte âgé peut prendre l'aspect d'une bandelette diamétrale (aspect en bande équatoriale)



**Figure 12:** Trophozoites de *P. ovale* sur goutte épaisse

[Photo laboratoire de parasitologie HMMI-Meknès].



**Figure 13 :** Trophozoïte de *P. ovale* sur frottis sanguin.

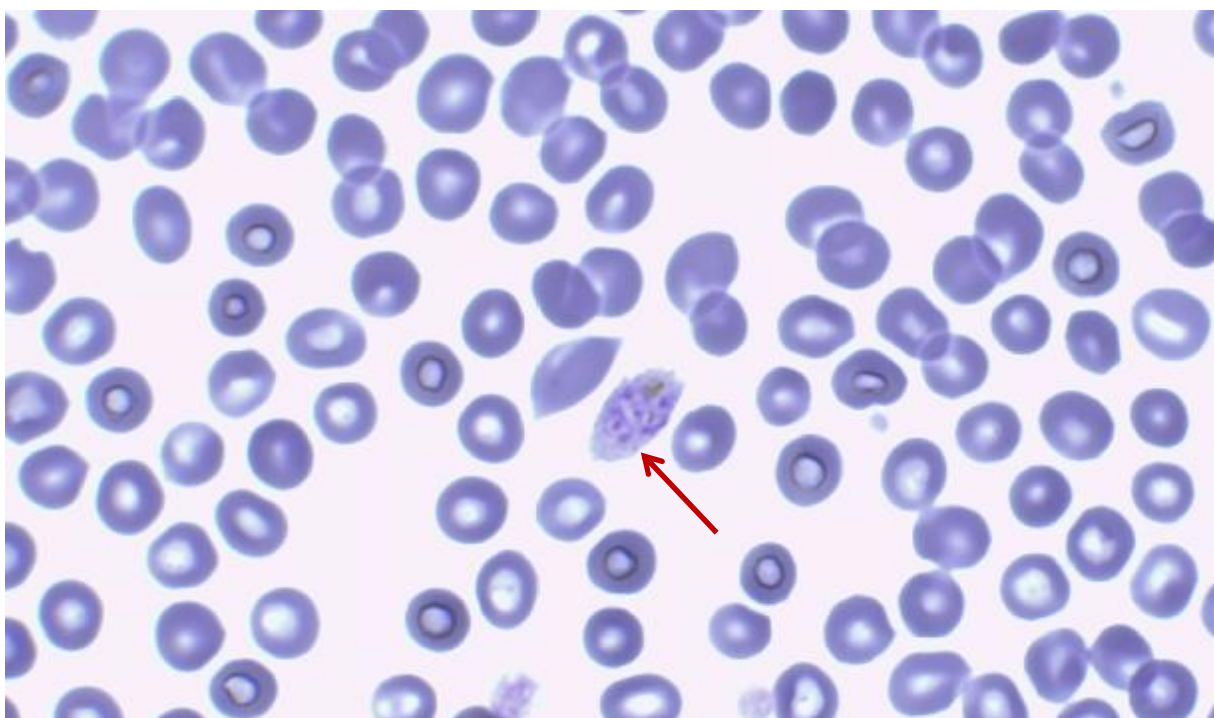
[Photo laboratoire de parasitologie HMMI-Meknès]

Schizonte : division du noyau qui aboutit à un élément multinucléé fait d'un noyau et une plage cytoplasmique. Chez le *P. falciparum* il est rare de trouver des schizontes au niveau du sang périphérique [20].

Les schizontes de *P. vivax* peuvent contenir jusqu'à 18 mérozoïtes dans un cytoplasme bleu. Ils se déplacent dans le globule rouge, d'où leur nom de « corps amiboïdes »

Chez le *P. ovale* les schizontes mûrs contiennent entre 8 à 12 mérozoïtes, du bleu, du blanc, du rouge et du noir et des grains de Schüffner, plus que dans *P. vivax*.

La schizonte de *P. malariae* contient 6 à 12 mérozoïtes disposés en périphérie avec un pigment épais au centre (aspect en marguerite)



**Figure 14:** Schizonte de *P. ovale* sur frottis sanguin.

[Photo laboratoire de parasitologie HMMI-Meknès].

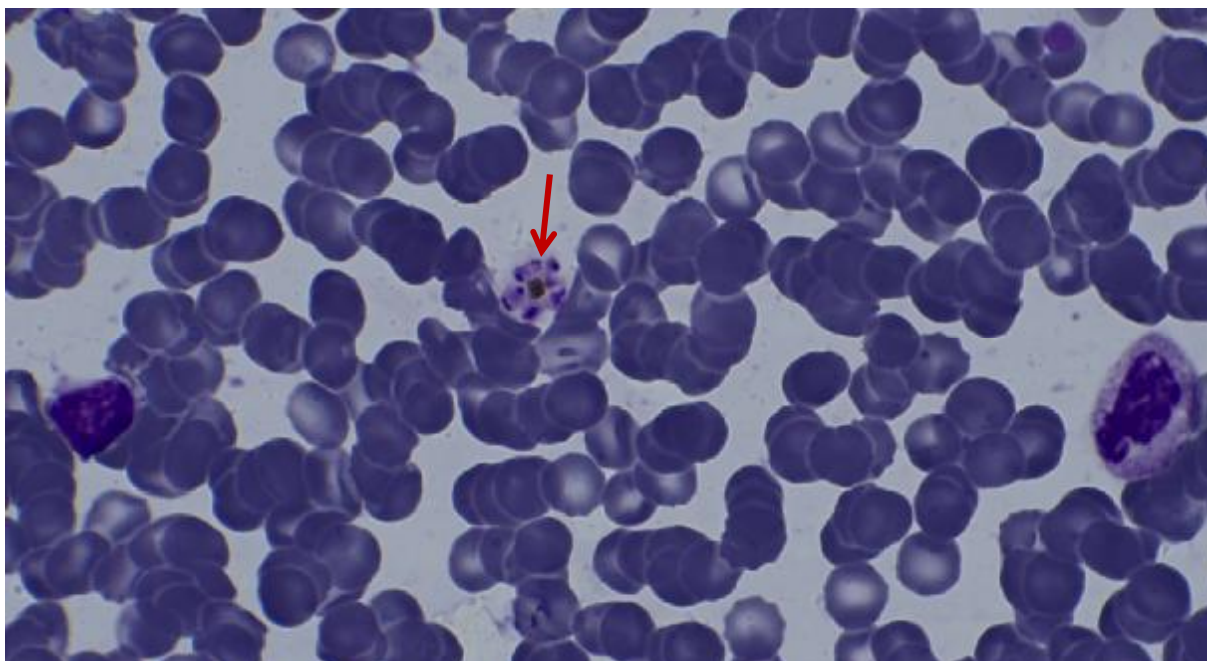


Figure 15: Schizonte de *P. malariae* (aspect en marguerite)  
[Photo laboratoire de parasitologie HMMI-Meknès].

Mérozoïtes : éléments unicellulaires issus de l'éclatement d'un schizonte.

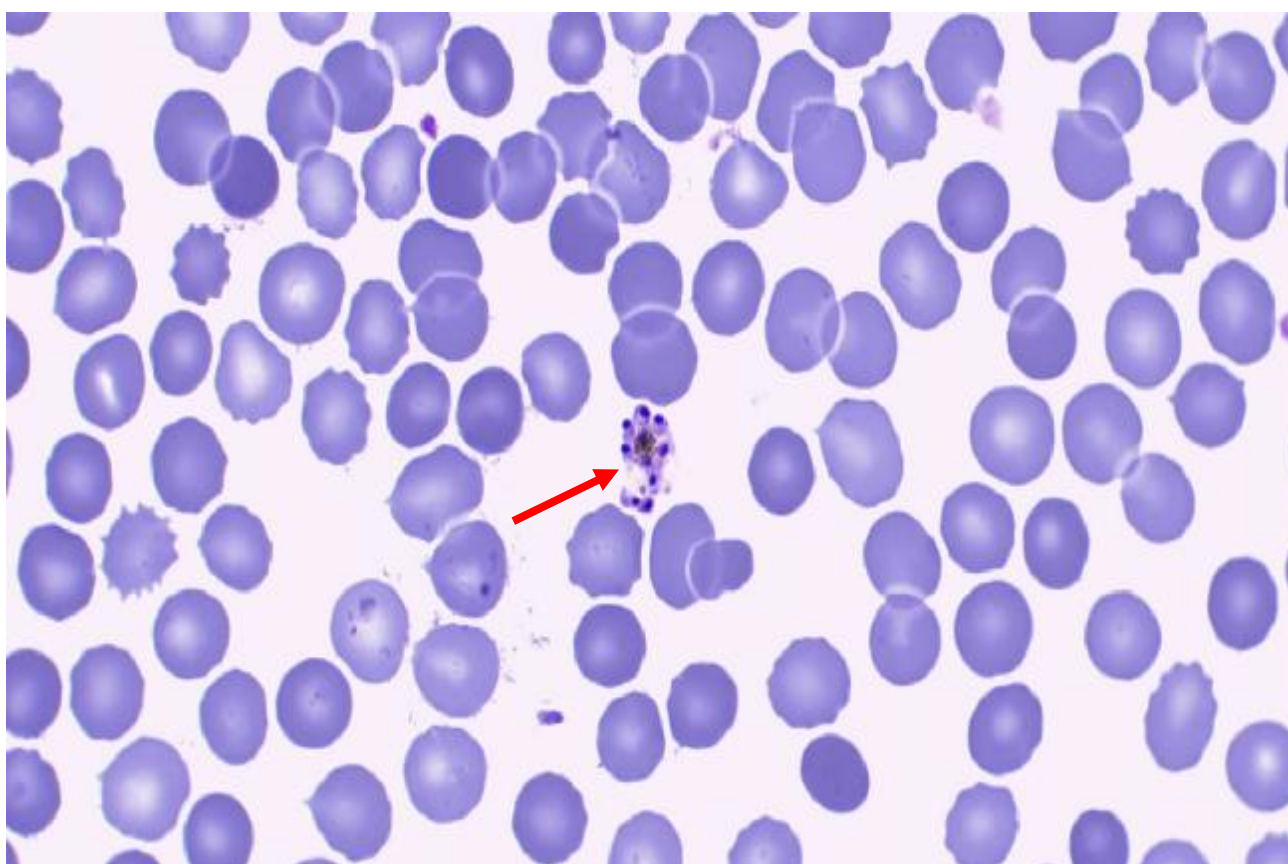


Figure 16: Mérozoïtes de *P. malariae* après éclatement du schizonte  
[Photo laboratoire de parasitologie HMMI-Meknès].

Gamétocyte : Eléments unicellulaires différenciés, peuvent prendre, selon l'espèce, des formes falciformes ou arrondies. Chez *P. falciparum* ils apparaissent au 15<sup>e</sup> jour sous forme de « corps en banane », rose ou violet chez le male, bleu chez la femelle, avec noyau compact et volumineux.

Chez *P. vivax* les gamétocytes se trouvent dans une grande hématie. La femelle est bleue, avec du rouge, du pigment noir et des grains de Schüffner. Le mâle est rose ou violet, il a un gros noyau mais a perdu sa vacuole.

Les gamétocytes de *P. ovale* ont, comme dans le *P. vivax*, beaucoup de pigment et des grains de Schüffner.

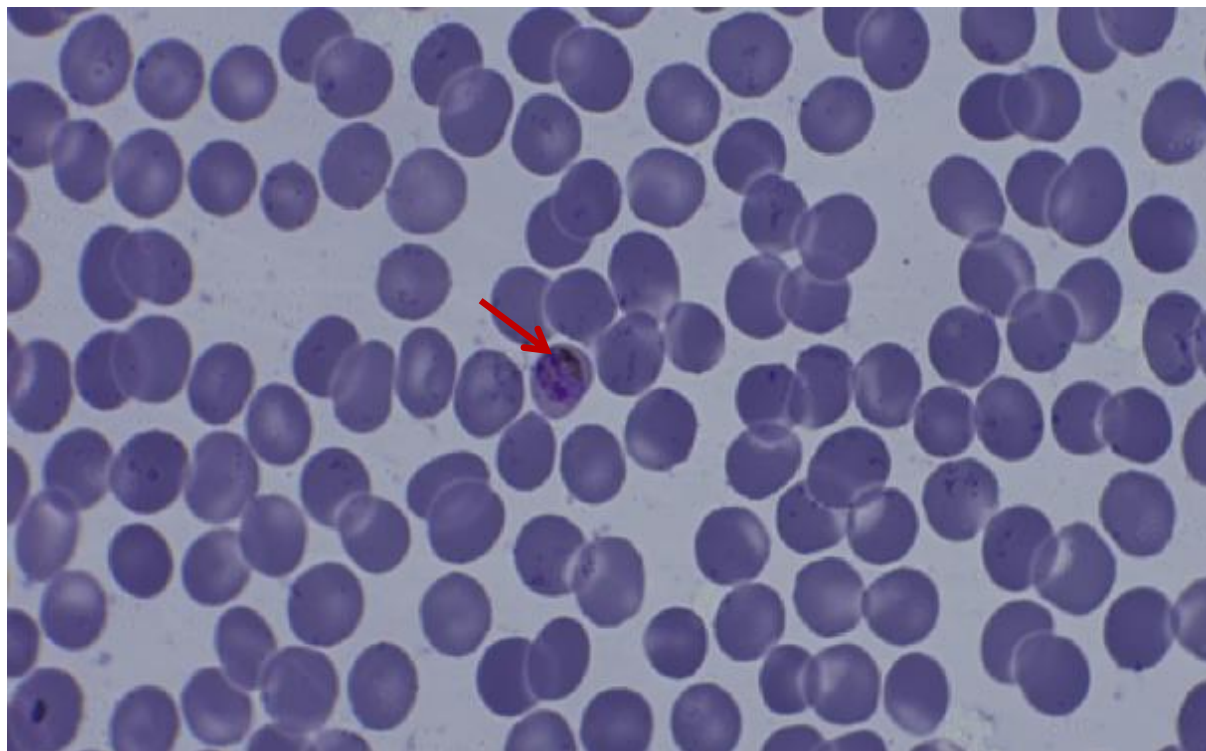


Figure 17: Gamétocyte de *P. malariae*.

[Photo laboratoire de parasitologie HMMI-Meknès].

Chez l'anophèle d'autres aspects microscopiques des principales étapes du cycle sexué sont observés :

**Gamètes :** On distingue le gamète femelle ou ovule, de forme ronde, issu de la maturation du gamétocyte femelle préalablement absorbé par l'anophèle lors d'un repas sanguin sur l'homme et les microgamètes mâles, fusiformes, flagellés et mobiles, issus de la multiplication et la maturation d'un gamétocyte mâle [11,26, 27] .

**Ookinète :** Œuf mobile diploïde mesurant 20µm de long [28]. Il est présent dans la lumière intestinale de l'insecte, issu de la fécondation de l'ovule par le gamète mâle. En 24-72h, elle traverse la paroi de l'estomac pour s'implanter à la surface externe de la paroi gastrique, où elle se différencie en oocyste [29].

**Oocyste :** Œuf immobile diploïde, sphérique, mesurant 6-8 µm [28]. Il siège sous la membrane basale intestinale au contact de la cavité générale de l'insecte. Après maturation, il y a formation d'environ 10 000 sporozoïtes haploïdes à l'intérieur d'un sporocyste de 40-60 µm. 1 à 2 semaines après le début de sporogonie, il y a éclatement et libération de sporozoïtes.

**Sporozoïtes :** éléments fusiformes, allongés et mobiles munis d'un complexe apical et dont le cytoplasme est réduit à un fin filament avec un noyau central. Après la rupture de l'oocyte mature, les sporozoïtes migrent à travers la cavité générale de l'insecte, vers les glandes salivaires. Moins de 25% des ces éléments atteignent les glandes salivaires situées dans le thorax, où ils s'y accumulent [27]. Ce sont les éléments infestants pour l'homme lors de piqûre par l'insecte [28].

### 1-3. Nutrition :

A l'intérieur des globules rouges humains, le parasite du paludisme se met à l'abri du système immunitaire et alimente sa croissance par digestion de l'hémoglobine. Cette dernière est absorbée par pinocytose. Son catabolisme donne



naissance à un pigment noir résiduel (Hémozoïne) dans le cytoplasme du Plasmodium (pigment palustre) [30]. Dans les hépatocytes, les parasites se nourrissent aux dépens des réserves cellulaires.

## 2. Le cycle parasitaire :

Il se caractérise par un cycle biologique où alternent une reproduction sexuée et asexuée d'une part et un parasitisme intracellulaire obligatoire d'autre part. Ce cycle assez complexe nécessite deux hôtes, un définitif (anophèle femelle) et un intermédiaire (l'homme)

### 2-1. Cycle chez l'homme :

#### a)- Schizogonie pré-érythrocytaire :

L'anophèle femelle après son repas sanguin inocule les sporozoïtes, qui resteront une trentaine minutes dans la peau, la lymphe et le sang. Certains parasites (sporozoïtes) effectuent un passage dans les hépatocytes avec multiplication et libération dans un délai variable de mérozoïtes dans la circulation sanguine (10 000 à 30 000 mérozoïtes en fonction des espèces). La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes [17].

Pour les espèces *P. vivax* et *P. ovale*, des formes parasitaires latentes (hypnozoïtes) peuvent persister dans le foie, engendrant des crises itératives lors de libérations ultérieures dans le sang.

#### b)- Schizogonie érythrocytaire :

Les mérozoïtes vont pénétrer dans les globules rouges où ils effectuent des cycles de reproduction asexuée (trophozoïtes, puis schizontes, qui donnent naissance à plusieurs mérozoïtes), ce qui provoque l'éclatement des globules rouges

infectés et l'accroissement de la parasitémie, car chaque mérozoïte va infecter une nouvelle hématie.

La longueur du cycle de maturation intra-érythrocytaire propre à chaque espèce explique la périodicité particulière des poussées de fièvre, du moins dans les accès classiques (24, 48 ou 72 heures). Cette partie du cycle correspond à la phase clinique : la parasitémie s'élève, le sujet devient fébrile, c'est l'accès palustre. En l'absence de traitement, tous les parasites évoluent progressivement au même rythme (on dit qu'ils deviennent synchrones), tous les schizontes érythrocytaires arrivent à maturation au même moment, entraînant la destruction d'un grand nombre de globules rouges de manière périodique, toutes les 24 heures (pour *P. knowlesi*), 48 heures (fièvre tierce de *P. falciparum*, *P. vivax* ou *P. ovale*) ou toutes les 72 heures (fièvre quarte de *P. malariae*) [17].

Les cycles se poursuivent dans le sang, certains mérozoïtes évoluent avec différenciation sexuée et production de gamétocytes non pathogènes, mais caractéristiques.

Lorsqu'un moustique femelle se nourrit du sang d'une personne contaminée, le gamétocyte va entamer dans son organisme un nouveau cycle sexué qui conduira à la production de sporozoïtes transmissibles par nouvelle piqûre à un être humain [17]. Ainsi l'interaction homme-moustique existe pour ce parasite dans les deux sens.

La transmission non vectorielle est possible : par voies transplacentaire et sanguine (partage de seringue, coupure ou exposition accidentelle au sang de professionnels), transfusion sanguine et greffe d'organe ou de tissu dans ce cas la phase hépatique est absente.

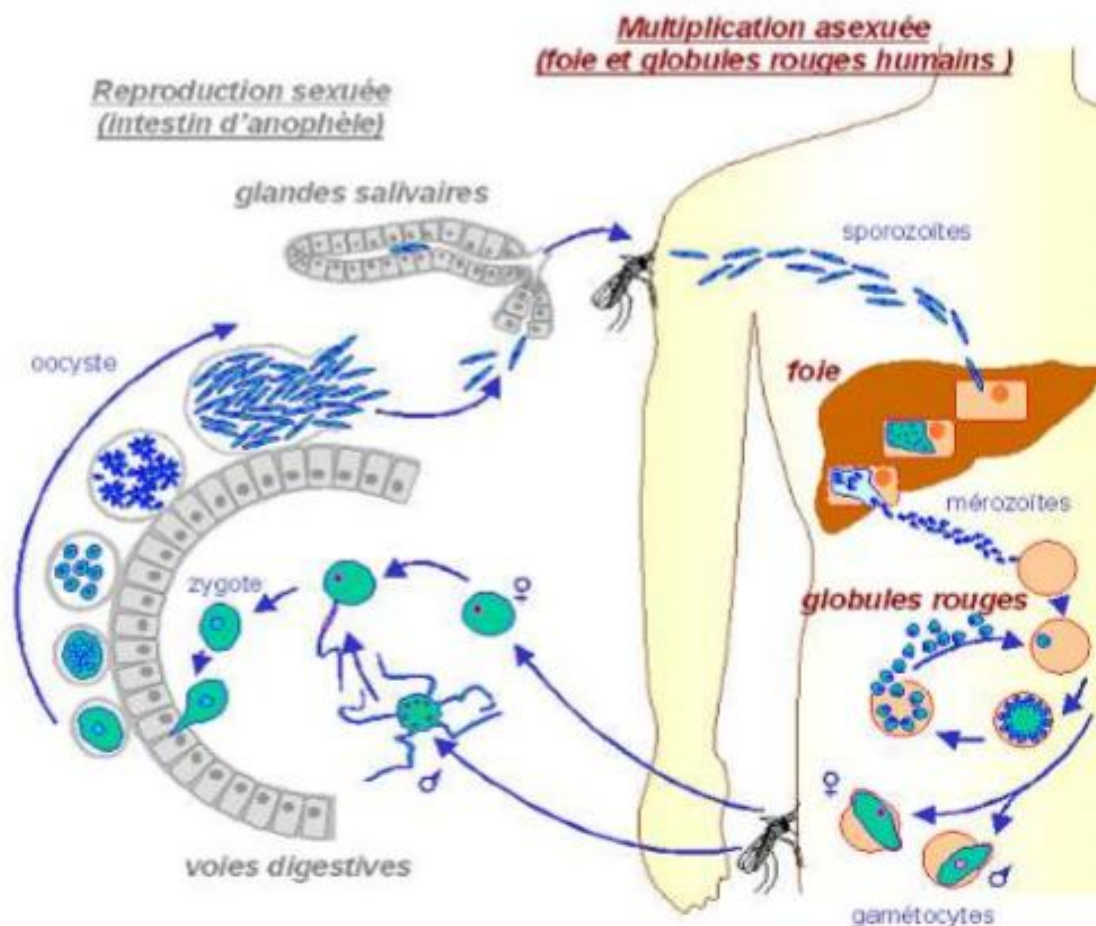


Figure 18: Cycle de *P. falciparum* [31].

### 2-2. Cycle chez l'anophèle:

Chez l'anophèle s'effectue le cycle sexué ou sporogonique [5]. Au cours d'un repas sanguin sur un paludéen, l'anophèle femelle absorbe des trophozoïtes, des schizontes et des gamétocytes.

Seuls les gamétocytes poursuivent le cycle, alors que les autres éléments asexués sont digérés. C'est au niveau de l'intestin du moustique que se déroule la reproduction sexuée. Les gamétocytes mâles vont subir trois divisions successives pour donner 8 microgamètes flagellés qui vont féconder les gamètes femelles afin de donner un œuf mobile, (ookinète), qui va s'arrêter sur la face externe du gastre,

devient oocyste. Après une phase de développement ce dernier se rompt et libère des centaines de sporozoïtes infectieux qui pénètrent et s'accumulent dans les glandes salivaires surtout le lobe moyen rendant ainsi la femelle d'anophèles infectieuse.

Ils seront ensuite injectés à l'homme lors d'une piqure ultérieure.

Chez l'anophèle, l'ensemble de ce cycle se déroule en 10 à 20 jours, suivant la température extérieure et l'espèce plasmodiale en cause [6].

### 3. Vecteur :

Les moustiques sont des arthropodes trachéates :

Classe des Insectes.

Sous classe des *Ptérygotes*.

Ordre des Diptères.

Sous ordre des *Nématocères*.

Famille des Culicidés.

Sous famille des *Anophelinae*.

Genre *Anopheles*, il contient les espèces vectrices de l'agent responsable de paludisme humain. Il existe environ 500 espèces d'anophèles, seule une cinquantaine joue actuellement un rôle dans la transmission, 20 assurant l'essentiel de la transmission dans le monde [33].

Un vecteur n'est pas une simple seringue récupérant un agent pathogène chez un vertébré pour l'injecter à un autre. C'est un point de passage obligatoire pour la diffusion de l'agent pathogène qui va subir à la fois la multiplication et la maturation.

Le développement de l'anophèle est caractérisé par la succession de deux phases. La première est aquatique et recouvre la vie pré-imaginale, c'est-à-dire

l'œuf, les stades larvaires et la nymphe. La seconde est aérienne et concerne l'adulte ou imago. Les mâles et les femelles se nourrissent de jus sucrés, nectars et d'autres exsudats végétaux. Seule la femelle est hématophage.

Les moustiques femelles ne s'accouplent généralement qu'une seule fois et conservent le sperme dans des spermathèques tout au long de leur vie pour féconder tous les lots d'œufs successifs. Elles ont besoin d'un repas sanguin pour porter leurs œufs à maturité. Le premier repas sanguin est pris entre le troisième et le sixième jour. Suivant la disponibilité d'un hôte, une femelle peut parcourir jusqu'à 3 km pour trouver un repas lui convenant. Ce repas sanguin est généralement renouvelé tous les deux à trois jours.

Après chaque repas sanguin, la femelle se réfugie dans un abri, appelé gîte de repos, jusqu'au développement complet des œufs (cycle gonotrophique), cela se fait généralement en 48 heures. Quand les œufs sont prêts, elle se met à la recherche d'une collection d'eau (gîte larvaire). À chaque ponte, 80 à 300 œufs sont déposés un à un à la surface de l'eau [34]. Un œuf d'anophèle mesure environ 0,5 mm de long et est muni de deux flotteurs latéraux remplis d'air. L'œuf est protégé par plusieurs enveloppes particulières qui lui permet de résister à la dessiccation, à la chaleur ou au froid [35].

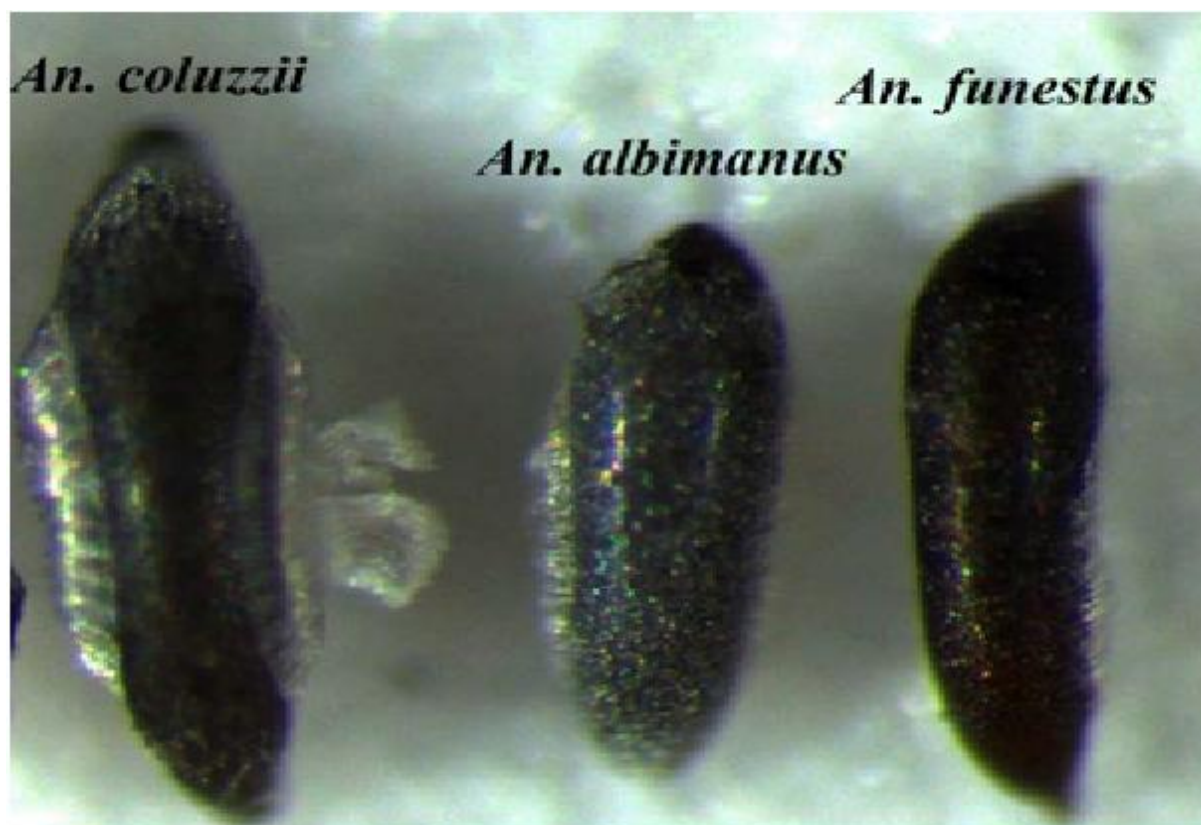


Figure 19 : Aspects morphologiques de trois œufs d'anophèles [36]

Une larve émerge de chaque œuf au bout de deux jours en général et flotte parallèlement à la surface de l'eau pour respirer [34]. Elle se nourrit de particules présentes dans l'eau. Mesurant à peine 1mm, les larves jeunes sont noires et présentent une collerette claire très nette qui persiste jusqu'au 3<sup>ème</sup> stade [37].

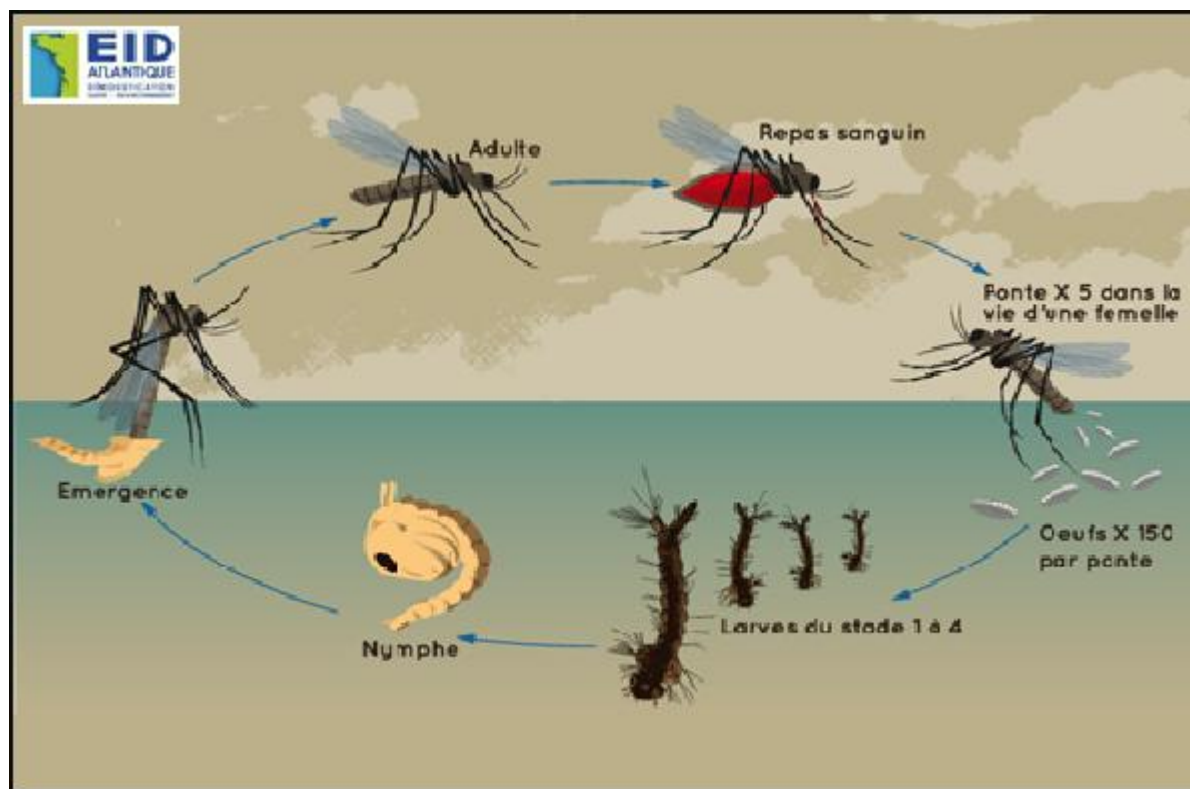


Figure 20: Etapes du cycle de développement de l'anophèle [39].

Après quatre stades larvaires, la larve donnera une nymphe d'où émergera un individu adulte. De l'œuf à l'adulte, il s'écoule entre huit jours (à 31 °C) et 20 jours (à 20 °C). Les femelles sont fécondées après l'émergence puis partent à la recherche d'un repas de sang. Les mâles restent à proximité des gîtes larvaires attendant l'émergence de nouvelles générations de femelles pour les féconder [38].

Le cycle de développement du moustique passe par différentes étapes d'évolution. Il s'accomplit entre 9 et 20 jours pour *An. gambiae s.l* et 3 semaines pour *An. funestus*, à la température de 27°C.

- Cycle trophogonique : Il commence par la piqûre d'un hôte vertébré, se poursuit par la digestion du sang, la maturation des ovocytes et se termine par la ponte dans un gîte larvaire. Il dure en moyenne deux à trois jours.

- Cycle sporogonique : Comme décrit avant, Il ne commence que lorsque le moustique rentre en contact avec le parasite (*Plasmodium*) suite à l'ingestion du

sang d'un porteur de gamétocyte conduisant à la formation et la migration des sporozoïtes vers les glandes salivaires. La durée moyenne de ce cycle est de 11 à 15 jours.

Les femelles piquent dès la tombée de la nuit jusqu'au lever du jour mais les pics d'agressivité varient selon l'espèce et l'endroit. Seules les espèces du sous-genre *Kerteszia* en Amérique du sud ont une activité diurne (*An. cruzii*, *An. bellator*, etc.). Le vol des anophèles est silencieux et la piqûre est décrite comme indolore par opposition aux piqûres beaucoup plus prurigineuses des autres genres de moustiques [16]. Les principaux vecteurs de la maladie en Afrique sont : *An. gambiae s.s.*, *An. arabiensis*, *An. funestus*, *An. nili* et *An. moucheti* [40- 41].

Deux principales espèces anophéliennes sont rencontrées en République Centrafricaine Il s'agit de :

- *An. funestus*, très prolifique dans les marais herbeux et dont la population atteint un pic à la fin de la saison des pluies et en début de saison sèche. Elle est signalée dans tout le pays.
- *An. gambiae*, opportuniste se reproduisant à la faveur de la moindre accumulation d'eau douce temporaire.

Les vecteurs secondaires de cette espèce sont les *An. arabiensis* dans les zones de savanes sèches et les *An. nili* et *An. paludis* dans les zones de savanes plus humides [42].



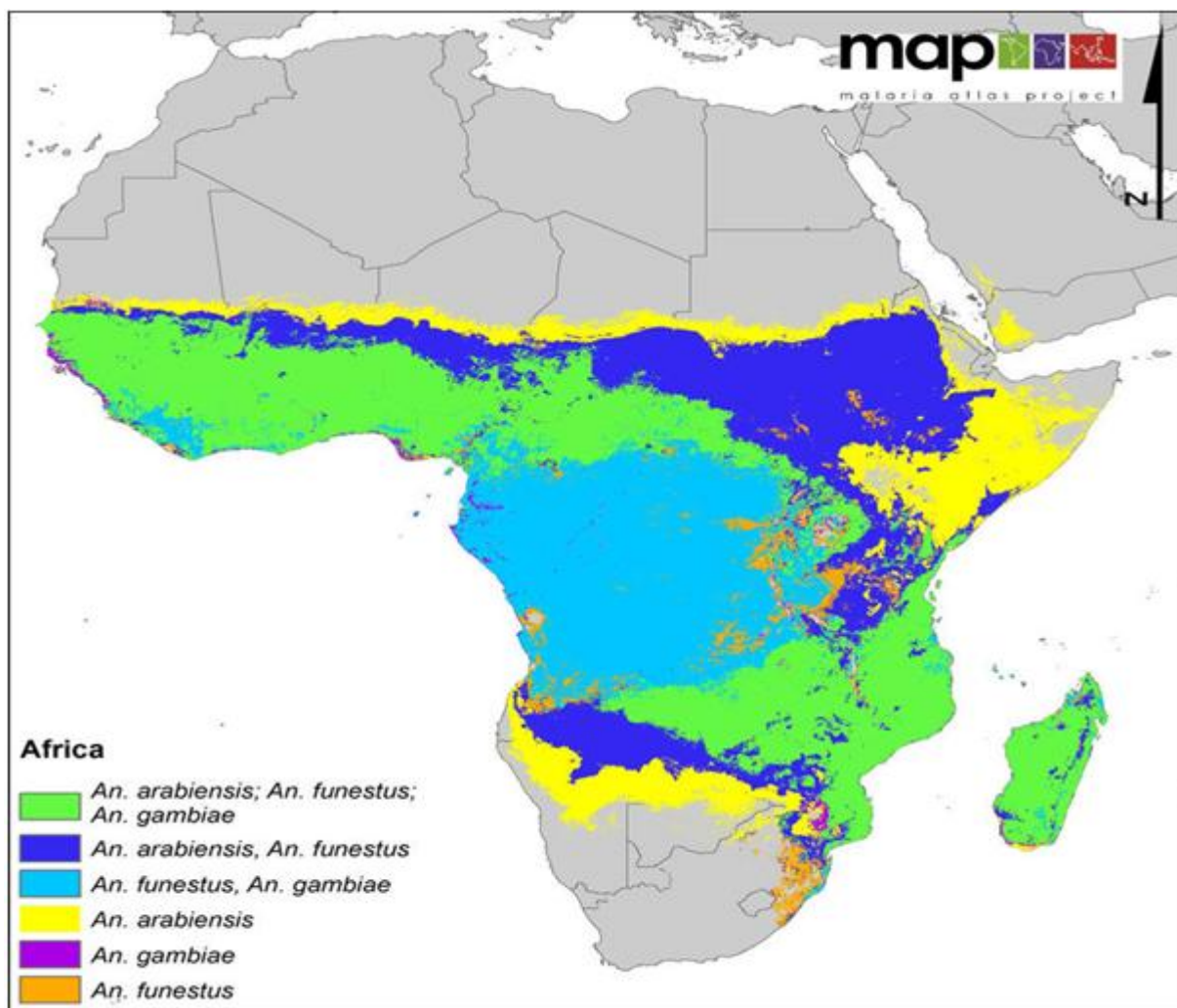


Figure 21: Une carte régionale montrant la distribution des trois principaux vecteurs du paludisme en Afrique [43].

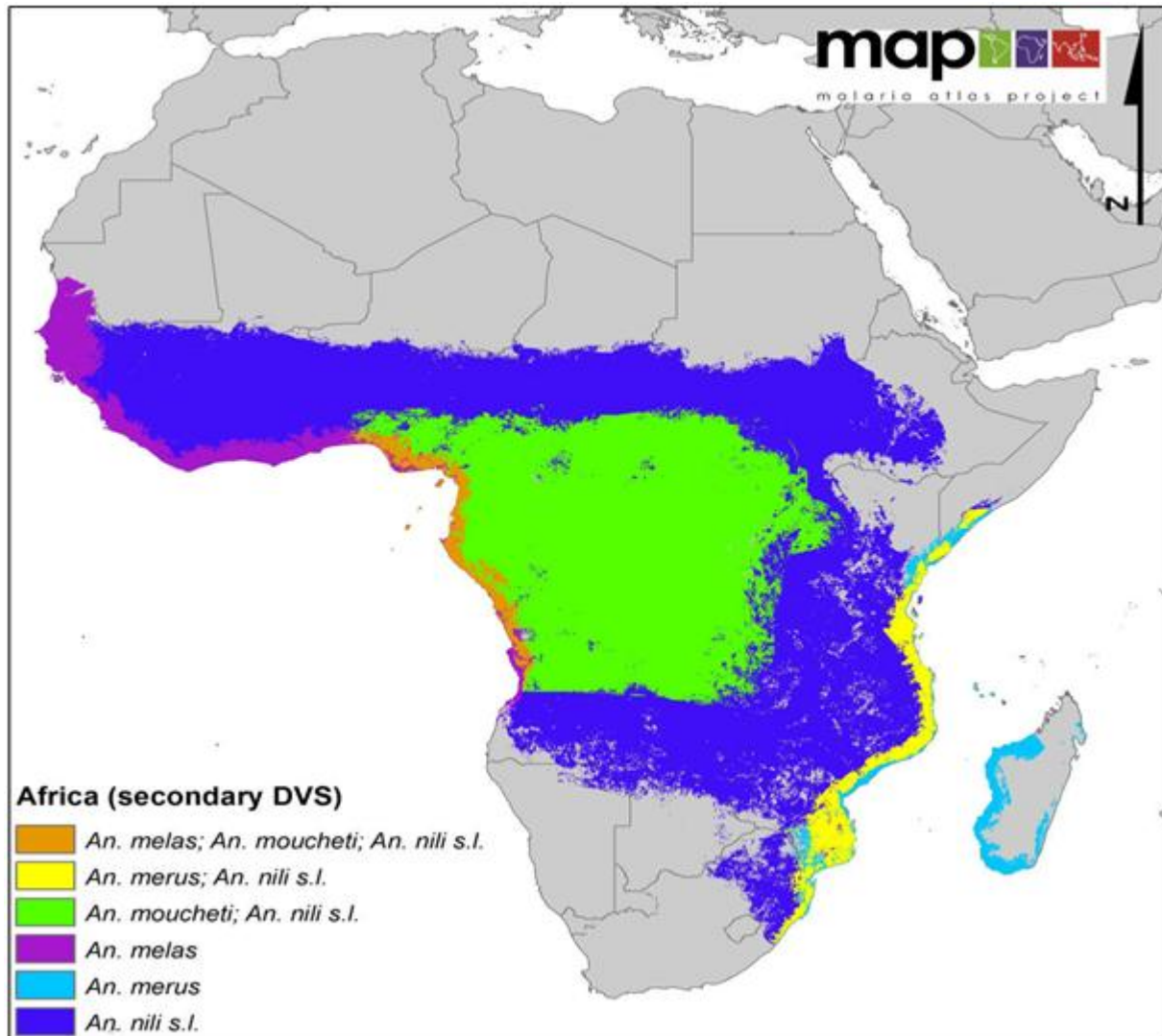


Figure 23 : Une carte montrant la distribution des espèces vectorielles dominantes «secondaires» en Afrique [43].

#### 4. Faciès épidémiologique :

La répartition du paludisme dans le monde dépend en partie des caractéristiques intrinsèques du vecteur et de sa capacité vectorielle [33]. La reproduction des espèces vectrices est conditionnée par la nature des sols, leur pente, régime des pluies, la température, la salinité de l'eau, et la présence de végétation naturelle ou agricole.

Le cycle sporogonique nécessite une température minimale de 22° C pour *P. falciparum* et de 15° C pour *P. vivax* et *P. malariae*. La température optimale se situe autour de 27° C pour *P. ovale*.

Les larves d'*An. gambiae* ont besoin pour se développer d'eau douce, peu chargée en matière organique, calme et ensoleillée[33]. L'eau stagnante dans les traces de pas à la saison des pluies est un gîte classique pour cette espèce. Les larves d'*An. funestus* et d'*An. albimanus* en Amérique ont besoin d'abris végétaux. D'autres se sont adaptées à des eaux courantes plus au moins rapides comme *An. nili* et *An. moucheti* en Afrique et *An. minimus* en Asie du Sud-est.

D'autres espèces supportent les eaux polluées, responsables de cas de paludisme urbain, comme est le cas pour *An. arabiensis* en Afrique de l'ouest, ou *An. stephensi* qui se développe dans les réservoirs d'eau des villes du sous-continent indien [13].

La présence de gîtes favorables détermine la présence des espèces et la répartition du paludisme.

La RCA est située en zone tropicale pluvieuse et connaît trois types de climats :

- Au sud et au sud-ouest, le long de la frontière entre les deux Congo, le climat y est Guinéen, forestier ou équatorial avec une pluviométrie de 1700 mm par an et une courte saison sèche.

- Au centre le climat est intertropical avec une pluviométrie moyenne de 1570 mm par an et une saison humide de mai à octobre.
- Au nord, le climat est sahélo sahélien avec de rares précipitations et une longue saison sèche du mois d'octobre au mois d'avril.

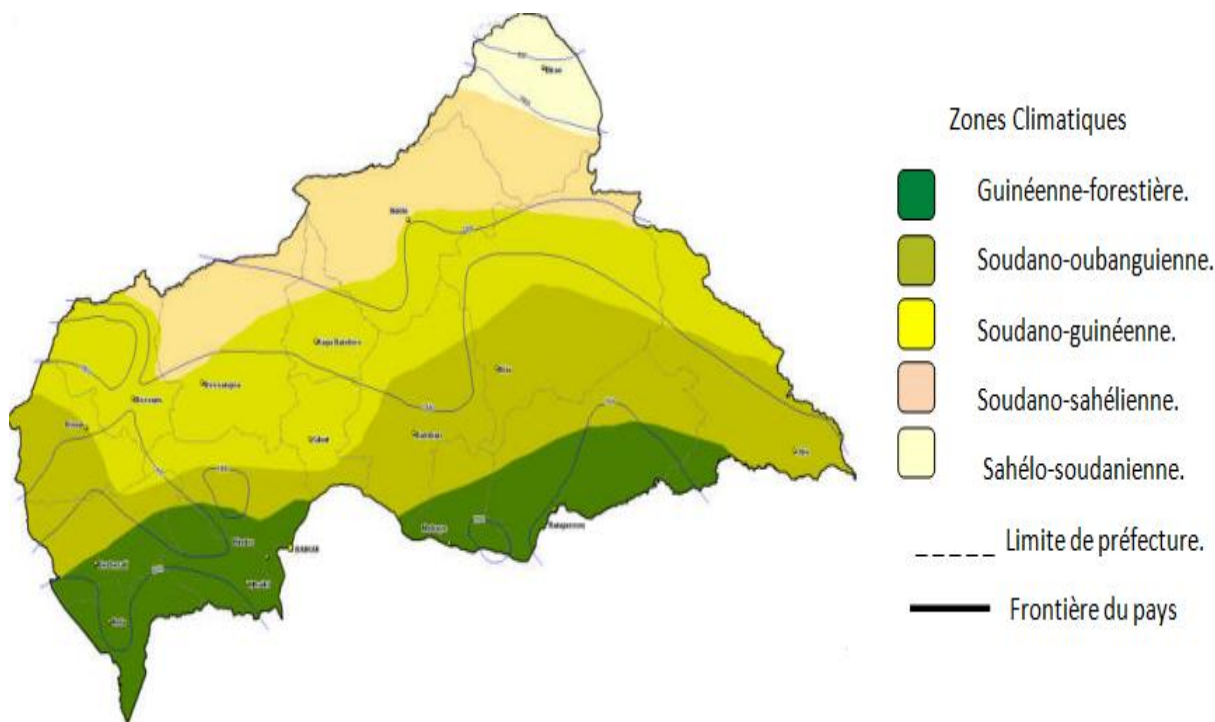


Figure 23 : Carte montrant les zones climatiques en RCA [14].

Du fait de sa position géographique à cheval sur deux zones climatiques, soudano-sahélienne au Nord et équatoriale au Sud, la végétation est diversifiées (coton, palmier à huile, café, etc.)[44]. Une forêt dense et humide d'environ 3,8 millions d'hectares au sud-ouest et 2,4 millions pour la forêt de Bengassou, ainsi qu'une zone de savane boisée au nord. La moyenne annuelle des températures avoisine 26°C, avec des températures qui varient entre 24°C (Bouar) et 36°C (Bira) [48].

Le relief est peu accidenté avec une altitude moyenne qui varie entre 650 et 850 m, son réseau hydrographique est très dense provenant de la dorsale oubanguienne [14].

Sur le plan de l'assainissement, la situation est très préoccupante avec un manque des systèmes d'égouts et de drainage dans les centres urbains ce qui rend les conditions d'hygiène inadéquates. On note qu'au moins 14 à 18% des zones de la ville de Bangui sont inondées de 10 à 20 jours par an créant des gîtes larvaires temporaires pour les anophèles [45].

Ce contexte physique est l'un des facteurs qui favorisent le développement de nombreuses maladies transmissibles dont le paludisme. La situation en latitude et la continentalité agissent sur les éléments du climat et font de la RCA un pays intertropical à climat très diversifié [46].

Compte tenu de sa situation géo climatique, la RCA fait partie des pays d'Afrique subsaharienne où le paludisme est stable, avec une transmission haute (>1 cas pour 1000 habitants) sur toute l'étendue du territoire [43]. La transmission palustre est de type holoendémique avec un pic en saison de pluie entre les mois de mai et octobre. De plus, des risques d'épidémies existent dans les situations d'urgence complexe.

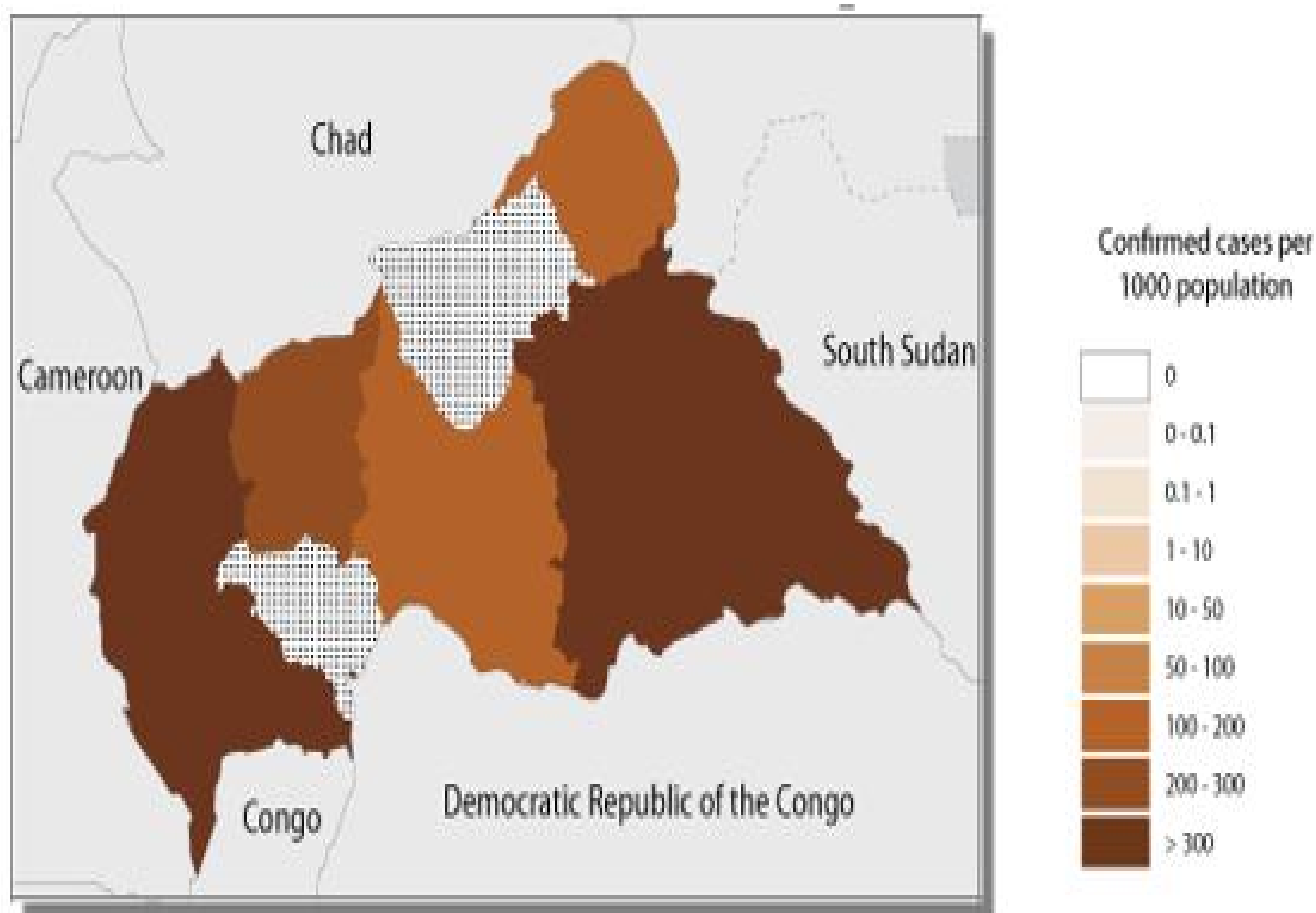


Figure 24: Carte montrant le profil épidémiologique du paludisme en RCA [47].

## 5. Répartition géographique :

Le paludisme est la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde, et un enjeu majeur de santé publique par la fréquence et la létalité de ses formes graves. La moitié de la population mondiale est exposée à ce risque, surtout devant le développement du tourisme, des relations d'affaire et des interventions humanitaires ou militaires qu'a connus le monde entraînant avec lui un déplacement des populations. Ces derniers présentent un risque potentiel de développer à court, moyen, ou long terme des pathologies d'importation, vu qu'ils entrent en contact avec l'environnement d'accueil et cela quel que soit la durée de leur séjour.

D'après le rapport de 2016 sur le paludisme dans le monde, le nombre de cas de paludisme au niveau mondial a été estimé à 216 millions en 2016, contre 211million en 2015 et 237millions en 2010 [1].

La plupart des cas (90 %) ont été enregistrés en Afrique, loin devant la région Asie du Sud-Est (7 %) et la région Méditerranée orientale (2 %)

Au niveau mondial, le nombre de décès dus à cette pathologie, a été estimé à 445 000 en 2016, contre 446 000 en 2015.

En 2016, la plupart de ces décès sont survenus dans la région d'Afrique (91 %), loin devant la région d'Asie du Sud-Est (6 %).

Dans la même année, le paludisme est considéré endémique dans 91 pays et territoires, contre 108 en 2000. Cette progression peut notamment s'expliquer par le déploiement à grande échelle des interventions antipaludiques [1].

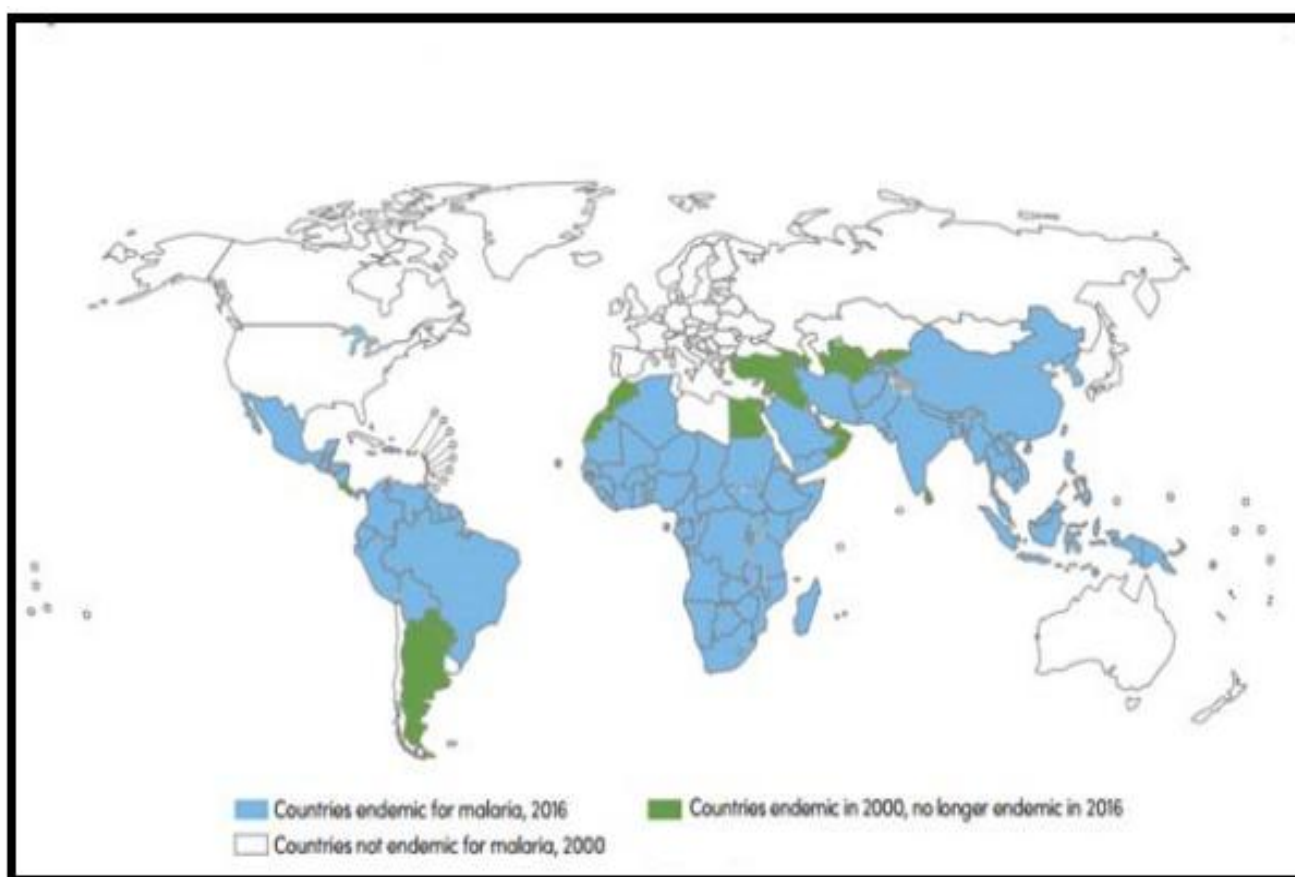


Figure 25: Pays d'endémie palustre en 2000 et 2016 [1]

Le paludisme sévit actuellement dans la ceinture de pauvreté du monde (zones tropicales, intertropicales, à l'état endémique). Il est surtout redoutable en zone tropicale où il existe *P. falciparum*, agent du paludisme grave [4-5]. Les zones impaludées se répartissent ainsi :

Afrique :

En Afrique sub-saharienne le paludisme est très répandu surtout *P. falciparum* qui est nettement prédominant ainsi que *P. ovale*, le *P. malariae* et le *P. vivax* est retrouvé en Afrique de l'est. En Afrique du nord la transmission est faible. L'Ile de la Réunion est indemne, en revanche la transmission est intense à Madagascar [48], ainsi qu'aux Iles Comores [49], où les 4 espèces coexistent.

Asie :

Le *P. falciparum* et *P. vivax* sont répandus avec présence de souches multirésistantes en Asie du Sud-Est, contrairement aux autres régions et la péninsule indienne qui ne présentent pas ce phénomène de multirésistance.

Amérique :

La transmission de *P. vivax* essentiellement se poursuit en Amérique central sauf les Caraïbes, en revanche Haïti et une partie de la République Dominicaine la transmission y est présente. En Amérique du Sud, la transmission est essentiellement due à *P. falciparum* et à *P. vivax*. Le paludisme sévit toujours en Guyane française mais essentiellement sur les fleuves et dans la forêt. La maladie a été éradiquée en Amérique du Nord et aux Antilles françaises.

Océanie :

Il est présent en Nouvelle Guinée, aux îles Salomon. Il est absent en Tahiti, en Nouvelle Calédonie et aux îles Loyauté. Les foyers du Nord-est de l'Australie ont disparu.



Proche et moyen orient :

Toutes les villes sont indemnes du paludisme ainsi que Bahreïn, Jordanie, Liban, Koweït et Qatar. Le risque est faible (*P. vivax*) dans les autres États (Syrie, Turquie, Émirats Arabes Unis et Oman) [48].

Les programmes de lutte contre le paludisme ont fait reculer la maladie dans plusieurs pays notamment en Asie où il est absent en zone urbaine. Cependant en Afrique, où les conditions socio-économiques sont encore précaires, le paludisme urbain persiste dans beaucoup de villes. En zone d'endémie cette parasitose touche beaucoup plus les enfants que les adultes car ces derniers acquièrent au fur du temps une prémunition suite aux expositions répétitives au parasite. Pour les cas issus de régions non endémiques, toutes les tranches d'âge peuvent être concernées. L'absence d'enfants et des sujets très âgés dans notre étude était lié à la nature du service militaire où l'âge des personnes en activité est compris entre 18 et 60 ans.

En RCA en 2016 le paludisme a constitué 59% des causes de recours aux soins dans toutes les tranches d'âge contre 40% en 2001. Les enfants de moins de 5 ans ont fait à eux seuls 52% de ces cas [14]. En 2016, la population féminine représente 50,2 % parmi lesquelles 24,5 % sont en âge de procréer (15-49 ans) [14]. Comme les enfants, les femmes enceintes constituent un groupe vulnérable au paludisme et peuvent faire des accès pernicioeux.

Nos cas étaient tous de sexe masculin, ceci est dû à la non affectation de personnel féminin dans ce type de mission. Ceci a été aussi le cas pour la série de militaires tunisiens d'Ajili. F et *al.* dans laquelle tous les cas étaient de sexe masculin [16]. Dans la série des membres des forces de sécurité Sri-lankaise revenant de missions à l'étranger de Fernando. D et *al.*, les hommes représentaient 98,4% des cas [50].

### III- Physiopathologie :

#### 1. Sang :

La phase de schizogonie érythrocytaire entraîne une hémolyse responsable d'une anémie d'installation progressive, grave chez l'enfant et la femme enceinte. L'hémoglobine libérée par l'hémolyse provoque une surcharge rénale et est partiellement transformée en bilirubine dans le foie. L'excès est éliminé dans les urines entraînant une hémoglobinurie. D' autre part, l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite amène la précipitation dans son cytoplasme de granules de pigment (hémozoïne), dont la libération lors de l'éclatement du globule rouge est en partie responsable de la fièvre. Les plaquettes sont séquestrées par des mécanismes, encore mal précis, probablement immunologiques. La conséquence en est une thrombopénie qui est une perturbation biologique fréquemment observée au cours d'un accès palustre.

#### 2. Rate :

La rate séquestre et détruit les hématies parasitées et celles sensibilisées aux antigènes plasmodiaux. Elle retient et détruit une faible proportion des hématies hébergeant des trophozoïtes jeunes de *P. falciparum*, beaucoup plus efficacement toutes les hématies contenant des formes matures du parasite (trophozoïtes âgés, schizontes). Elle participe donc, d'une part, au contrôle de la parasitémie et d'autre part, peut aggraver l'anémie. En conséquence, la rate s'hypertrophie devient molle et congestive. Sa couleur caractéristique, rouge foncée, parfois brune est due à l'accumulation du pigment internalisé par les phagocytes. Histologiquement, au cours du paludisme viscéral évolutif, la rate est énorme, fibro-congestive et foncée à

la coupe avec une hyperplasie lymphoïde et histiocytaire mais les parasites y sont rares [17].

### 3. Foie :

La schizogonie exo-érythrocytaire ne produit aucune lésion inflammatoire. La destruction par les schizontes d'un certain nombre de cellules parenchymateuses passe inaperçue. On observe une hyperplasie des cellules de Kupffer, chargées de la phagocytose des débris cellulaires et de l'hémozoïne, associée à des dépôts d'hémosidérine. Ultérieurement les dépôts de pigment envahissent les espaces portes au sein d'infiltrats lympho-histiocytaires [17].

### 4. L'accès grave :

Le neuro-paludisme (accès pernicieux = « cérébral malaria » des anglo-saxons) et l'anémie grave sont les complications majeures du paludisme à

*P. falciparum*. Plusieurs théories probablement complémentaires sont actuellement retenues, notamment la séquestration d'hématies parasitées par des formes matures de Plasmodium, adhérant aux cellules endothéliales des microvaisseaux, et l'intervention de cytokines ou autre médiateurs. En effet, les formes âgées de *P. falciparum* (trophozoïtes âgés, schizontes) disparaissent de la circulation sanguine périphérique et sont séquestrées dans les capillaires des organes profonds tels que (le cerveau mais aussi les reins, poumon, placenta pendant la grossesse...). Cette séquestration est due à des phénomènes d'adhésion cellulaire (cytoadhérence) entre les globules rouges parasités et les cellules endothéliales de ces capillaires. Cette cytoadhérence est sous la dépendance d'interactions entre des récepteurs moléculaires présents à la surface des globules

rouges parasités et des récepteurs spécifiques des cellules endothéliales. Elle provoque un ralentissement circulatoire, une anoxie dans les organes concernés et sans doute, des altérations des cellules endothéliales [26]. Il y a production de cytokines et autres médiateurs des cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL1, IL6) ainsi que différents produits métaboliques (acide lactique), en cascade, au cours de l'accès grave. Leurs actions, conjuguées aux conséquences de la séquestration, expliquent la défaillance multiviscérale.

#### IV- Manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques du paludisme sont diverses dans leur expression et leur gravité, tout dépend du parasite (espèce plasmodiale et densité parasitaire) et de son hôte (réceptivité génétique ainsi que l'état immunitaire).

La primo-invasion survient après un délai d'incubation de sept à vingt jours après la piqûre infectante, presque toujours inférieure à deux mois pour

*P. falciparum*, parfois de plusieurs mois ou années pour *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* [7-8].

##### 1. Paludisme de primo-invasion :

Le tableau clinique initial le plus habituel est celui d'une fièvre continue, d'apparition progressive, souvent associée à un syndrome algique (céphalées, myalgies, arthralgies, douleurs abdominales) et à des troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements ou diarrhées). A ce stade, la splénomégalie est absente. Non reconnue ni traitée, cette forme évolue vers des accès périodiques, quelle que soit l'espèce plasmodiale en cause, ou vers l'aggravation d'emblée si *P. falciparum* en est responsable [51].

**Tableau 5 : Tableau comparatif des signes cliniques observés dans notre série à celles rapportées dans d'autres études.**

Signes cliniques	Notre série (n=97)	Série de Anouti. MA et <i>al.</i> (n=260)	Série de Samy. J et <i>al.</i> (n=32)	Série de El Wartiti et <i>al.</i> (n=956)	Série de Barrau M et <i>al.</i> (n=108)
Fièvre	99,1%	93,4%	96,8%	83,4%	97%
Céphalées	85,6%	60,3%	15,6%	71,7%	53%
Troubles digestifs	43,2%	28,7%	21,8%	41,2%	68,5

La fièvre est un signe clinique très évocateur du paludisme après retour d'une zone d'endémie. Dans notre série, elle était présente chez presque tous nos patients (99,15%). Des fréquences assez similaires de ce signe ont été observées par Samy J et *al.* chez des militaires français ayant séjourné en Côte d'Ivoire (96,8%) [53]. Dans deux séries marocaines de paludisme importé, Anouti et *al.* et El Wartiti et *al.* ont rapporté ce symptôme respectivement chez 93,6% et 83,4% des cas [52,54].

Les céphalées étaient présentes chez 85,6% de nos cas, un peu plus de ce qui a été observé par El Wartiti et *al.* (71,7%) et Anouti MA et *al.* (60,3% de cas) [52,54]. Dans les séries françaises de Barrau et *al.* et de Samy et *al.* ce symptôme était présent respectivement chez 53%et 15,6% des cas [53,55].

Les troubles digestifs observés dans notre série (43,2%) étaient moins fréquents que ceux observés dans la série française de Barrau et *al.* (68,5%) [55]. Cependant ils étaient plus fréquents que ceux rapportés dans les séries de Samy et *al.* et Anouti et *al.* qui étaient respectivement observés chez 21,8% et 28,7% des cas [53-54].

## 2. Accès intermittents :

Ils correspondent à la rechute schizogonique pour *P. falciparum* et *P. malariae*, ils peuvent survenir directement après une primo-infection chez le *P. falciparum*. Pour les autres espèces, ils se manifestent plusieurs semaines, mois ou années après la primo invasion, alors qu'un accès initial a été « oublié », est passé inaperçu, ou ne s'était pas déclaré [7].

Ces accès correspondent aussi au réveil d'hypnozoïtes intra hépatiques pour *P. vivax* et *P. ovale*. Chaque accès se déroule d'une manière rythmée, mieux identifié que l'accès de la primo-invasion, car il est caractérisé par la succession de trois stades (frissons, chaleur, sueurs) et leur répétition selon un rythme régulier.

\*Stade de frissons : qui dure une heure environ et se manifeste par un tremblement violent et une sensation de froid intense. La fièvre atteint 39°C, la pression artérielle baisse et la rate s'hypertrophie.

\*Stade de chaleur : dure 3 à 4 heures. Les frissons disparaissent, la peau devient sèche et brûlante. La température atteint 40 à 41°C, la rate diminue de volume mais reste palpable.

\*Stade des sueurs : dure environ 2 à 4 heures, avec sueurs abondantes, la température baisse alors que la pression artérielle remonte.

## 3. Paludisme viscérale évolutif :

Il survient en zone d'endémie chez des enfants âgés entre 2 et 5 ans, non encore prémunis, ou chez des sujets ne se soumettant pas à la chimioprophylaxie, soumis à des infestations massives et répétées. La plupart des cas sont dus à *P. falciparum*, rarement à d'autres espèces plasmodiales. C'est une fébricule qui s'accompagne d'une altération de l'état général dont l'amaigrissement est le principal symptôme. Sa caractéristique essentielle est la présence d'une volumineuse

splénomégalie sensible, constante chez l'enfant. L'examen clinique retrouve des signes en faveur d'une anémie : pâleur, dyspnée, tachycardie, œdème des membres inférieurs. Non traité, ce type de paludisme évolue vers un tableau de « cachexie palustre » avec amaigrissement, retard staturopondéral, et l'anémie peut se décompenser à tout moment [56].

#### 4. Paludisme grave et neuropaludisme.

Apanage de *P. falciparum*, le neuropaludisme, stade évolutif grave d'un accès palustre, qu'on peut retrouver à tout âge, quel que soit le sexe. Le paludisme grave peut apparaître de manière brutale avec fièvre, des convulsions et coma ce qui constitue la triade symptomatique caractéristique. L'évolution dépend du délai et de la qualité de la prise en charge. En absence de traitement la mort survient en deux jours environ.

Les personnes les plus à risque de développer cette forme grave de paludisme sont les jeunes enfants jusqu'à 5 ans, les femmes enceintes, les personnes âgées, immunodéprimées, les personnes splénectomisées [57], ainsi que les adultes ne vivant pas en zone d'endémie et/ou ayant voyagé en zone d'endémie [58].

« Critères majeurs du paludisme grave selon l'OMS en 2000 »

\* Signes neurologiques :

Un score de Glasgow inférieur ou égal à 8 définissant un neuropaludisme chez l'adulte, ou score de Molyneux inférieur à 2 chez l'enfant.

\* Un œdème pulmonaire

\* Une insuffisance rénale

Avec un débit urinaire inférieur à 400mL chez l'adulte, ou 12mL/Kg/24h chez l'enfant ne s'améliorant pas après réhydratation, associé à une créatininémie

supérieure à 265  $\mu\text{mol/L}$  ( $> 30 \text{ mg/L}$ ). Fréquente chez la femme enceinte et le jeune enfant et souvent associée à d'autre signe de gravité (défaillance circulatoire) [59].

\* *Une anémie sévère :*

Anémie normocytaire avec hémocrite inférieur à 15 %, ou concentration d'hémoglobine inférieure à 5 g/dL et parasitémie supérieure à 10000/ml.

\* *Une hypoglycémie :*

Glycémie est inférieure à 2,2 mmol/L ( $< 0,4 \text{ g/L}$ ).

\* *Des saignements spontanés :*

Au niveau du nez, des gencives, et du tube digestif, avec ecchymoses et hématomes et/ou une coagulation intravasculaire disséminée [60].

\* *Des convulsions généralisées répétées :*

Plus de deux en 24 heures malgré la réfrigération suivies d'un coma postcritique dépassant 30 minutes. Ce critère est assez rare chez l'adulte [59] et impose de rechercher une hypoglycémie, surtout chez la femme enceinte

\* *Une hémoglobinurie macroscopique.*

\* *Une acidémie :*

Un pH inférieur à 7,25 et/ou une acidose métabolique avec une concentration de bicarbonates plasmatiques inférieure à 15 mmol/L.

Le paludisme grave est défini par la présence dans le sang de forme asexué de *P. falciparum*, et un ou plusieurs des dix critères majeurs prédéfini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [61].

« Critères mineures » :

Un score de Glasgow  $\leq$  à 8 chez l'adulte, et score de Molyneux  $\leq$  à 2 chez l'enfant[62], une hyperparasitémie supérieure à 5 %, un ictère détecté cliniquement ou défini biologiquement par une bilirubinémie supérieure à 50  $\mu\text{mol/L}$  (30 mg/L), une fièvre avec température rectale supérieure à 40 °C, sont des critères dont la



présence ne permet pas de porter un diagnostic de paludisme grave, mais qui sont toujours synonymes de gravités [7-8].

Tableau 6: Indicateurs de l'état de conscience chez l'adulte et L'enfant [7-8].

<b>Adulte</b> <b>Score de Glasgow</b>	<b>Enfant</b> <b>Score de Molyneux</b>
<b>Ouverture des yeux</b>	<b>Mouvements oculaires</b>
Spontanée .....4	Bien adaptés. ....1
Au bruit .....3	Inadaptés .....0
À la douleur .....2	
Pas de réponse .....1	
<b>Réponse verbale</b>	<b>Réponse verbale</b>
Orientée .....5	Cri adapté .....2
Inappropriée .....3	Gémissement ou cri inadapté .....1
Incompréhensible .....2	Pas de réponse .....0
Pas de réponse .....1	
<b>Réponse motrice</b>	<b>Réponse motrice à la douleur</b>
Aux ordres .....6	Localise le stimulus douloureux. ....2
À la douleur .....5	Écarte le membre .....1
Adaptée avec retrait .....4	Inadaptée ou pas de réponse .....0
Inadaptée en flexion .....3	
Inadaptée en extension .....2	
Pas de réponse .....1	
<b>Score total : de 3 à 15</b>	<b>Score total : de 0 à 5</b>

## 5. Cas particuliers :

### 5-1. Paludisme à *P. knowlesi* :

Toute la difficulté face à ce nouveau risque malarique s'explique par les ressemblances entre *P. knowlesi* et *P. malariae*. La totalité des cas avérés de paludisme à *P. knowlesi*, rapportés dans la littérature, ont contracté la maladie en Asie et l'infection a initialement été considérée à tort au début comme étant due à *P. malariae*.

Les éléments cliniques de l'accès restent, quel que soit l'espèce en cause, communes aux descriptions classiquement décrites [7-9].

### 5-2. Paludisme de la femme enceinte :

Chez la femme enceinte, le paludisme présente une forte morbidité (morbidité maternelle/ avortement, retard de croissance, anémie élevée, faible poids de naissance et mort-nés), probablement reliée à une immunité diminuée [63]. Une des caractéristiques pour *P. falciparum* est que les parasites sont séquestrés dans le placenta, échappant aux systèmes de défense habituels [64].

En zones endémiques, l'intensité des symptômes diminue chez une femme contaminée avec le nombre de grossesses [65]. Le risque de paludisme congénital du nouveau-né, issue d'une mère contaminée est compris entre 8 et 33%. La contamination se fait soit in utero, soit au moment de l'accouchement. Elle est plus élevée chez la primipare, car la semi-immunité s'affaiblit durant la grossesse chez la femme enceinte non immune. Les deuxième et troisième trimestres sont les plus critiques [66].

Une chimioprophylaxie doit être systématique chez la femme enceinte en zone d'endémie [7].

### 5-3. Paludisme chez l'enfant :

En Afrique subsaharienne, le paludisme représente une des premières causes de morbidité et de mortalité chez l'enfant [66]. En zone d'endémie, les accès sont rares chez les nourrissons de moins de 3 mois, protégés par les anticorps maternels, ensuite ils deviennent plus fréquents jusqu'à l'adolescence, où les survivants sont prémunis [4-5]. Chez le jeune enfant non immun, les signes de gravité sont d'installation rapide, les convulsions hyperpyrétiques étant parfois inaugurales. Il faut noter la présence des signes digestifs et notamment de la diarrhée qui s'observe dans plus de 50 % des cas [9].

## V- Diagnostic biologique :

Le diagnostic biologique du paludisme est une urgence. Il peut être symptomatique ou asymptomatique, juste par la présence de plasmodies dans le sang à l'examen microscopique, sans signes cliniques.

La gravité et l'évolution de l'accès palustre dépendent de l'espèce plasmodiale impliquée, de la charge parasitaire mais aussi de l'âge du patient, ses caractéristiques génétiques, son état d'immunité et de nutrition, ainsi que son état de santé général [67].

### 1. Diagnostic de présomption :

La suspicion du paludisme doit être évoquée devant toute fièvre après séjour dans une zone d'endémie palustre. En plus certaines modifications de l'hémogramme sont très évocatrices de la maladie.

**Tableau 7 : Tableau comparatif des perturbations hématologiques observées dans notre série avec celles d'autres auteurs**

Perturbations hématologiques	Notre série (n=97)	Série de El Wartiti MA et <i>al.</i> (n=956)	Série de Anouti MA et <i>al.</i> (n=260)	Série de Samy J et <i>al.</i> (n=32)
Anémie	30,5%	43,9%	35%	18,5%
Thrombopénie	87,3%	73,7%	72,7%	74,1%
Leucopénie	8,7%	0%	22,8%	0%

La thrombopénie est une anomalie qui est fréquente au cours du paludisme à *P. falciparum* (60 à 85% des cas) [9]. Dans la série de De Laval et *al.* elle était présente chez 77% des cas d'infection à *P. ovale* [70]. Dans notre série elle a été observé chez 87,3% des cas. Selon l'étude de El Wartiti M. et *al.*, la thrombopénie était notée chez 73,2% [52]. Ce signe hématologique a une grande valeur prédictive positive dans le diagnostic du paludisme.

Lors du paludisme, une leucopénie modérée peut être observée. Elle serait due à l'augmentation du pool marginal et la réduction du pool circulant [68]. D'habitude l'amélioration clinique s'accompagne d'un retour à la normale de ce taux, il peut être utilisé pour la surveillance clinique [69]. Dans notre série une leucopénie a été retrouvée chez 8,7% de cas, inférieure à ce qui a été observé dans la série d'Anouti et *al.* (22,8%) [54]. Cependant aucun cas de leucopénie n'a été observé dans la série de Wartiti et *al.* ni celle de Samy J et *al.* [52-53].

L'anémie due à l'hémolyse des hématies et dépend du stade évolutif de la maladie. Dans notre série ce signe clinique était présent chez 30,5% par rapport à 43,9% de la série de de El Wartiti M. et *al.* [52].

D'autres paramètres peuvent être également perturbés comme la C protéine réactive (CRP) qui peut s'élever lors des accès palustres, ou la bilirubine peut aussi augmenter suite à une hémolyse intravasculaire [6,72].

## 2. Diagnostic spécifique :

Il est important de confirmer le diagnostic par la mise en évidence des hématozoaires, car aucun signe du tableau clinique n'est spécifique de l'infection. Ce diagnostic repose sur la recherche directe du parasite par l'examen microscopique d'une goutte épaisse et/ou d'un frottis sanguin. Toutefois leur sensibilité et leur fiabilité dépendent du seuil de la parasitémie chez le sujet infecté ainsi que l'expérience du microscopiste [73].

### 2-1. Goutte épaisse :

Une technique mise au point par Ronald Ross en 1903, permet la concentration du parasite sur une surface de moins de 1 cm<sup>2</sup> (la lame). Le prélèvement est réalisé au niveau de l'annulaire, la goutte de sang est par la suite étalée sur la lame. Des mouvements d'étalement circulaires doivent être répétés plusieurs fois pour défibriner la préparation si le prélèvement est capillaire [74]. Si le prélèvement est veineux, il doit être recueilli dans un tube contenant l'anticoagulant, de préférence l'EDTA. Dans ce cas il suffit d'étaler la goutte du sang sans la défibriner par les mouvements circulatoire.

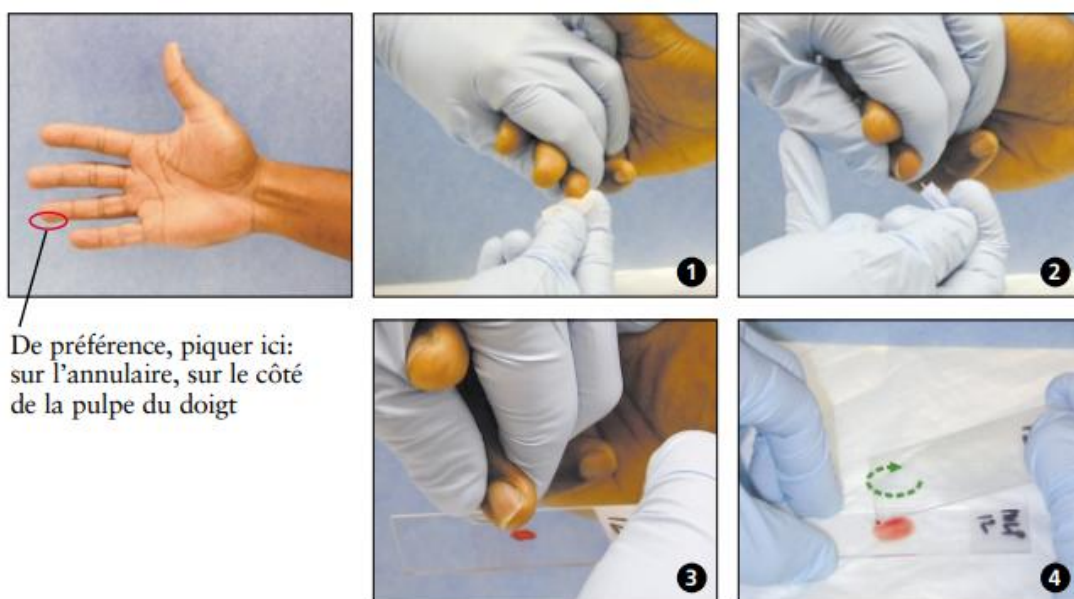


Figure 26: [Prélèvement et confection des gouttes épaisses \[75\].](#)

Après séchage, la lame est trempée dans un flacon contenant l'eau ou mieux une solution hémolysante et fixante à base de saponine, de méthanol et de formaldéhyde. Cette solution permet une déshémoglobination rapide sans qu'il y ait un détachement de la couche fine blanchâtre qui persiste sur la lame et qui est censée contenir d'éventuels éléments parasitaires. La coloration se fait par le Giemsa ou May-Grünwald Giemsa (MGG) et la lecture se fait à l'huile à immersion au grossissement x1000 [76].

Le seuil de détection est de 10 à 20 parasites/microlitre et la sensibilité de l'ordre de 85 à 95%.

Dans les infections à *P. falciparum*, les trophozoïtes et les gamétocytes sont les deux stades présents dans la circulation; les schizontes ne s'y observent qu'exceptionnellement. Quelquefois, on voit des leucocytes avec du pigment: ceci signale une infection récente ou actuelle [75].

Pour les autres espèces de Plasmodium : *P. malariae*, *P. ovale* et *P. vivax*, tous les stades (trophozoites, schizontes et gamétocytes) peuvent se retrouver dans la circulation.

### 2-2. Frottis sanguin :

Consiste tout d'abord à étaler une petite goutte de sang sur une lame.

Après séchage, comme pour la goutte épaisse, la coloration se fait par le Giesma ou MGG. Des kits de coloration rapides permettent d'obtenir la coloration en quelques minutes.

La sensibilité de cette technique est de 100 à 300 parasites par microlitre, moins bonne que celle de la goutte épaisse. Cependant elle présente l'avantage de ne pas lyser les hématies, ce qui permet d'observer leur aspect qui est fondamentale pour l'identification de l'espèce plasmodiale. Le frottis sanguin permet aussi de calculer le taux de parasitémie en pourcentage : nombre des hématies parasitées parmi 100 hématies.

Dans notre Série la parasitémie moyenne était de 0,3% et les valeurs variaient entre 0,01% et 5%. La parasitémie était inférieure ou égale à 1% chez 94% des cas (n=111), et dans un 6% des cas (n=7) elle était supérieur ou égale 2%. Deux cas ont présenté une parasitémie à 5%. Ces résultats étaient comparables avec les série marocaines d'Anouti et al. dans laquelle 76,92% des cas avaient une parasitémie  $\leq 1\%$  [54] et celle de Tlamçani I. et al. dans laquelle 90% des patients avait une parasitémie  $\leq 1\%$  [77].

## 3. Autres techniques

### 3-1. Le test de diagnostic rapide TDR:

Les TDR sont des tests immunochromatographiques qui combinent les propriétés immunologiques basées sur la reconnaissance anticorps-antigènes et la

chromatographie sur un test de diagnostic. Les antigènes parasites recherchés sont présents dans le sang des personnes infectées, que l'infection soit récente ou non.

Le test diagnostique rapide signale leur présence par un changement de couleur sur une bandelette de nitrocellulose. Certains de ces tests ne peuvent détecter qu'une seule espèce (*P. falciparum*), habituellement en repérant la protéine riche en histidine (Histidin Rich protein II) HRP-2 spécifique du *P. faciparum* ou la lactate-déshydrogénase (pLDH) spécifique au parasite [78].

D'autres tests mettent en évidence à la fois les antigènes spécifiques à *P. falciparum* et ceux des autres espèces plasmodiales. Pour ces dernières la sensibilité des tests serait moindre que pour les antigènes de *P. falciparum*.

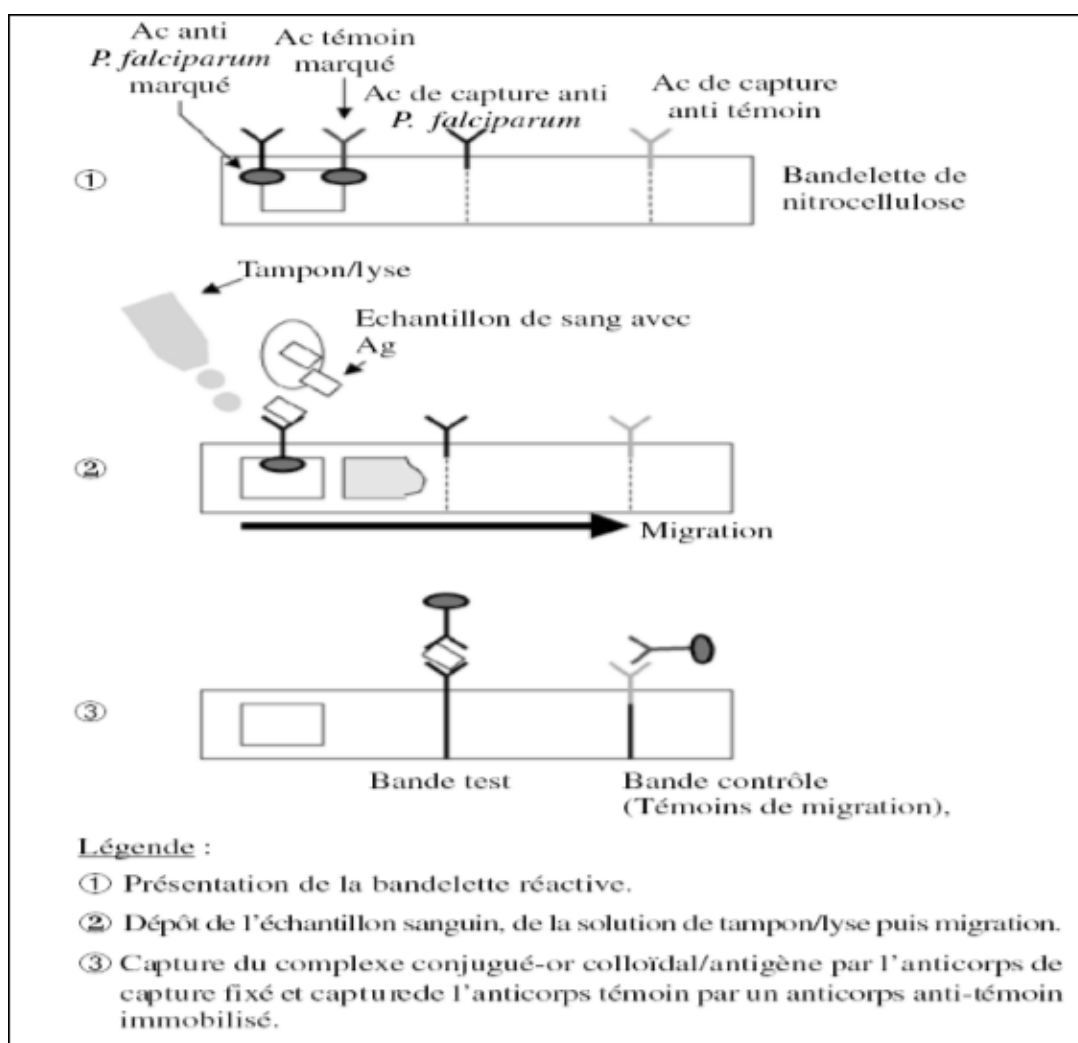


Figure 27: Principe d'un test de détection antigénique [79].



Ce test a beaucoup d'avantages comme la facilité d'utilisation : simple ponction digitale, lecture facile et résultat en 15 minutes, exigences moindres en matière de formation, et qualité de fabrication garantie par la certification ISO 13485:2003 avec pour objectif une sensibilité supérieure à 95% et un seuil de détection de l'ordre de 100 parasites/ $\mu$ L de sang. L'OMS préconise en pays d'endémie, l'utilisation des recherches de l'antigénémie pour des enquêtes de masse ou pour pallier un manque d'équipement ou d'entraînement des personnels chargés de réaliser un frottis et/ou goutte épaisse [80]. Toutefois une étude réalisée dans une zone reculée des Philippines montre que le test de diagnostic rapide a été bien accepté par les bénévoles de la communauté, qui l'ont appliqué avec précision après une formation de courte durée. Il a nettement amélioré la prise en charge thérapeutique du paludisme et a répondu à un désir qu'avait la communauté de disposer d'un diagnostic sanguin rapide [74]. Ce test présente toutefois des inconvénients qui se limitent à une incapacité à distinguer une infection de novo d'une infestation déjà traitée, du fait de la persistance de certains antigènes cibles (HRP-2) dans le sang jusqu'à trois semaines après un traitement efficace, une possibilité de faux positifs en particulier lorsque l'immunité de l'hôte est élevée, et une sensibilité imprévisible sur le terrain du fait de la variabilité d'une région à l'autre pour la densité parasitaire et le degré d'immunité, mais également de la thermo sensibilité des différents tests [81].



**Figure 28:** Test rapide détectant les quatres espèces de Plasmodium  
[Photo laboratoire de parasitologie HMMI-Meknès].

### 3-2. Polymerase Chain reaction (PCR) :

Décrites pour la première fois en 1984 [82]. Les techniques de PCR proprement dites datent de 1990 et n'ont cessé d'évoluer depuis [83]. Les tests de diagnostic par PCR sont des techniques d'amplification génomique du Plasmodium, elles sont les plus utilisées dans le domaine de recherche. Ces techniques détectant l'ADN ou l'ARN parasite sont très spécifiques et très sensibles et détectent les parasites en dessous des niveaux de microscopie de seuil correspondant à des parasitemies aussi basses que 0,01 à 1 parasite /  $\mu\text{l}$  de sang [84]. Les techniques d'amplification génomique pour la détection des Plasmodiums sont nombreuses : Nested ou heminested PCR, PCR avec marquage à la digoxigénine (PCR-DIG), PCR en temps réel (Real-Time PCR), multiplex PCR ligase Détection, Reverse Transcriptase-

PCR.... Les cibles de l'amplification sont elles aussi variables [85-86]. À l'avenir, les techniques de PCR devraient permettre aussi de différencier les parasites vivants des parasites morts. Par ailleurs, un certain nombre de patients présente des inhibiteurs de la PCR et sont d'évaluation difficile. Le risque de mutation de la cible d'ADN, pouvant occasionner de faux négatifs de l'examen est à craindre. Mais la complexité de la technique et l'absence de sa standardisation rendent difficile son utilisation en pratique courante [87].

### 3-3. Quantitative Buffy Coat (QBC) test:

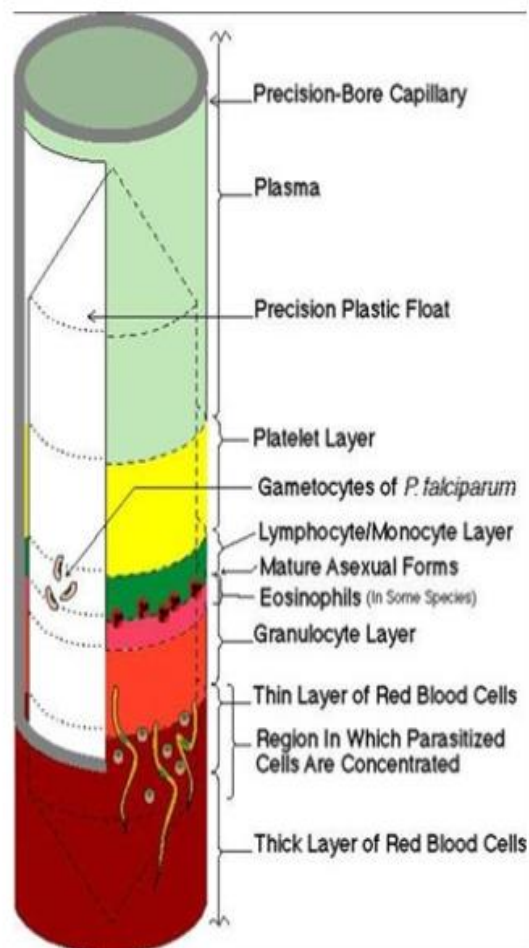
Méthode proposée par la firme Becton-Dickinson et fondée sur une centrifugation différentielle et le fait que l'acridine orange (un fluorochrome) a la propriété de colorer les cellules contenant du matériel nucléaire. En résumé, 50µl de sang sont recueillis dans un tube à hématocrite contenant de l'acridine orange et un anticoagulant, qui est soumis à une centrifugation (à 12.000g pendant 5 minutes). L'acridine orange, après excitation par une source lumineuse appropriée induit chez les parasites qui contiennent de l'ADN une coloration métachromatique différentielle entre l'ADN (vert pomme à jaune vert) et l'ARN (vert à rouge orangé) [88]. Elle révèle la présence des parasites sur le fond sombre des hématies dépourvues de structures nucléiques systématisées. D'apprentissage facile et de réalisation rapide, le QBC test nécessite un matériel et des réactifs coûteux ayant limité son utilisation. De même, il ne permet pas de différencier les espèces plasmodiales ni de renseigner sur la densité parasitaire [89]. Baird et al. qui ont comparé la microscopie au QBC test sur le terrain ont démontré que ce dernier était plus contraignant et moins sensible [90].

**LA METHODE QBC  
( Quantitative Buffy Coat (QBC)  
Test)**

55-65 microlitres de sang.

**Pour le test QBC, le sang recueilli sur un tube à hématocrite contenant de l'acridine orange (tube QBC) est ensuite centrifugé à 12000 t/mn pendant 5 mn puis l'identification est faite par lecture au microscope à fluorescence**

**Les globules parasités occupent la partie la plus haute de la colonne de cellules rouges**



**Figure 29: La méthode Quantitative Buffy Coat Test (QBC) [91].**

**3-4. Tests sérologiques:**

Diverses techniques existent pour mettre en évidence les anticorps, développés contre le Plasmodium :

- Immunofluorescence.
- Electrosynérèse.
- Méthodes immunoenzymatiques ELISA (*Enzymes-linked-immuno-sorbent assay*).

Du fait de l'apparition tardive des Ac anti-Plasmodium, postérieure de 10 jours en moyenne à la crise aiguë, la recherche des Ac, IgM comprises, n'a pas d'intérêt en situation d'urgence [58]. Par contre leur intérêt repose sur:

- La confirmation des formes chroniques de paludisme chez un patient originaire de zone d'endémie (paludisme viscéral évolutif chez adulte ou enfant, splénomégalie palustre hyperimmune chez l'adulte) et permettre l'instauration d'un traitement d'éradication approprié. Il s'agit en particulier de confirmer des infections à *P. vivax* et d'initier un traitement pour éliminer les hypnozoïtes [92]. Dans le paludisme viscéral évolutif, des IgG retrouvées à des taux élevés signent la chronicité de l'infection.
- Les enquêtes épidémiologiques de zones impaludées [93-94].
- Les dons de sang, de cellules et d'organes [95].

Les tests immuno-enzymatiques actuels ne permettent pas de distinguer les infections récentes et anciennes [93,96].

## VI. Traitement

Les antimalariques sont classés en fonction des stades parasitaires sur lesquels ils agissent. On distingue :

### 1. Schizonticides :

La plupart des antimalariques (antipaludiques) sont des schizonticides. Ils ont une action sur les formes asexuées endo-érythrocytaires. Ils suppriment (traitement curatif) ou préviennent (prophylaxie suppressive) l'apparition des symptômes [4-5]. Ils comprennent un antipaludique naturel, la quinine et de nombreux antipaludiques de synthèse. Ce sont des lysomotropes, des anti métabolites et des antibiotiques. On distingue :

\*Les schizonticides sanguins : Ils attaquent directement les schizontes dans la circulation générale, empêchant ainsi l'infection des nouveaux globules rouges.

\*Les schizonticides tissulaires : Ils agissent surtout pendant la phase hépatique et peuvent de ce fait être utilisés en prophylaxie pour prévenir l'invasion sanguine des parasites [97].

## 2. les lysosomotropes :

Ces drogues agissent sur les enzymes de la vacuole digestive du parasite érythrocytaire. Ils interfèrent avec le processus de digestion et inhibent la dégradation de l'hémoglobine en hémozoïne, substance toxique qui caractérise la présence du Plasmodium dans l'organisme.

### 3. Sporontocides :

Bloquent le cycle sporogonique chez le moustique, mais sans effet direct sur les gamétocytes présents dans le sang humain [97].

Famille des antipaludiens	Molécule	Mode d'action	Posologie	Effets indésirables	Présentation
Amino-alcools	<b>Quinine</b>	action schizonticide qui s'exerce principalement sur les trophozoïtes matures en cours de développement	24mg/kg/jour en 3 doses pendant 3, 7 ou 10 jours	hypoacousie, sensations vertigineuses, phosphènes, céphalées, nausées, et même hypoglycémie	<b>Quinoforme®</b> (formiate de quinine) : en ampoules injectables de 2 ml dosées à 0.5g <b>Quinimax®</b> comprimés sécables et pelliculés de 125 et 500 mg et en solution injectable à 125mg/1ml ; 250mg/2ml et 500mg/4ml [98-99]. <b>Arsiquinoforme®</b> (acétarsolate de quinine+ formiate de quinine) : comprimés à 150mg (acétarsolate) plus 75mg (formiate)
	<b>Méfloquine</b>	Elle agit principalement sur les trophozoïtes âgés de toutes les espèces plasmodiales [6]. Bloque, entre autre, la dégradation enzymatique de l'hémoglobine.	25mg/kg en 3 prises 3cp puis 2cp ensuite 1 cp espacés de 8 heures	on observe généralement des nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, diarrhées, ataxie, vertiges, céphalées, troubles du sommeil [101]	<b>Lariam®</b> (chlorhydrate de méfloquine) : en comprimé sécable de 250 mg et 500mg [98-100]. <b>Fansimef®</b> en association avec sulfadoxine, comprimé à 250mg (méfloquine) [94].
	<b>Halofantrine</b>	L'halofantrine un schizonticide ayant le même spectre d'activité que la méfloquine, mais intrinsèquement plus active	24mg/kg en 1 jour en 3 prises à 6 heures d'intervalle	Toxicité cardiaque (allongement du QT) [102-104]. Troubles digestifs, il est contre indiqué chez les enfants moins de 10 kg et de 3 mois.	<b>Halfan®</b> (chlorhydrate d'halofantrine) en comprimé sécable à 250 mg et en suspension buvable de 100mg/5ml [100-101].

	<b>Luméfanztrine</b>	Se concentre dans les vacuoles du parasite jeune, Activité schizonticide	24mg/kg en trois prises à 6h d'intervalle, une deuxième prise est recommandée à J7	nausées, inconfort abdominal, maux de tête, vertiges et ne peut pas être distingués des symptômes du paludisme grave [102]	<b>Riamet®</b> et <b>Coarten®</b> : en association dans un comprimé dosé à 20mg d'artémether et 120 mg de luméfanztrine [104-105].
<b>Amino-4-quinoléines</b>	<b>Chloroquine</b>	Bloque la dégradation enzymatique de l'hémoglobine	25mg/kg en 3 jours	Signes cutanés (prurit sur peau à phototype foncé, pigmentation ardoisée des phanères), digestifs (nausées, vomissements ou diarrhée), Voire de rares cas de troubles de l'humeur ou d'un syndrome cérébelleux. L'utilisation chronique (> 5 ans usage continu en prophylaxie) entraîne des troubles visuels, avec kératopathie et rétinopathie	<b>Nivaquine®</b> (sulfate de chloroquine) : en comprimé pelliculé de 300mg, comprimé sécable de 100mg, en ampoules de 50 et 100mg/ml et en sirop de 25mg/5ml [99,105]. <b>Savarine®</b> En association avec l'Amodiaquine, comprimé pelliculé dosé à 200mg de sulfate d'amodiaquine et 100mg de chloroquine [99].
	<b>Amodiaquine</b>	Cet antipaludique se révèle plus efficace que la chloroquine en matière de chloroquinorésistance. Mais sa toxicité hépatique et hématologique n'autorise pas son utilisation en prophylaxie [100, 106].	10mg/kg/j en une prise pendant 3 jours	Les effets secondaires de l'amodiaquine sont semblables à ceux de la chloroquine	<b>Flavoquine®</b> (chlorhydrate d'amodiaquine) : comprimé sécable dosé à 200mg [6,100]



<b>Dérivés de l'artémisinine</b>		Les mécanismes d'action attribués à l'artémisinine et ses dérivés comprennent notamment une interférence avec les protéines de transport du parasite, une perturbation de la fonction mitochondriale du parasite, une modulation de la fonction immunitaire de l'hôte et une inhibition de l'angiogénèse. L'activité est rapide et entraîne la lyse des parasites [99].	20 mg /kg à J1, 10mg/kg de J2 à J6	L'artémisinine et ses dérivés sont sans risque et remarquablement tolérés. On a rapporté des légers troubles gastro-intestinaux, sous forme de nausées, vomissements et diarrhée, vertiges, réticulocytopenie, neutropénie [107]. Des anomalies de l'électrocardiogramme, y compris bradycardie et allongement de l'espace QT	Il est disponible sous la forme orale, parentérale et rectale. Des comprimés et capsules contenant 250mg d'artémisinine et des suppositoires contenant 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, ou 500g d'artémisinine
	<b>Artémisinine</b>		4 mg/kg à J1, 2mg/kg de J2 à J5		<b><i>Paluther®</i></b> solution huileuse en ampoule de 40 mg (0.5ml) ou 80 mg (1ml) pour injection intramusculaire [6]. <b><i>Coartem®</i></b> 20 mg/120mg 40 mg/240 mg 80 mg/480 mg <b><i>Riamet®</i></b>
	<b>Arténusate</b>		4 mg/kg/j en une prise pendant 3 jours		En association avec luméfántrine Des comprimés contenant 50mg ou 200 mg d'arténusate de sodium ; des ampoules en injection intramusculaire et intraveineuse contenant 60mg d'acide arténusique anhydre avec une ampoule de 5% de solution de bicarbonate de sodium [8].

#### 4. Les antimétabolites:

Substances qui inhibent la voie de synthèse des pyrimidines, donc celle de l'ADN (acide désoxyribonucléique) indispensable pour la croissance des Plasmodiums. Ils agissent en inhibant soit :

- La dihydroptéroate synthétase (DHPS), ce sont les antifoliques.
- La dihydrofolate réductase (DHFR), ce sont les antifoliniques.

Antifoliques	<b>Sulfadoxine</b>	Inhibe la dihydroptéroate synthétase (DHPS) en prenant la place de son substrat, l'acide para-amino-benzoïque. Actif sur les schizontes érythrocytaires, inactif sur les gamétocytes et les formes pré érythrocytaires.	Utilisé en association	Des nausées, vomissements, anorexie et diarrhées peuvent avoir lieu. Des rares hématuries et oliguries. Des manifestations cutanées incluant les prurits, des réactions de photosensibilité, urticaires, rash, nécrose toxique épidermique et syndrome de Stevens Johnson ou syndrome de Lyell souvent mortel [6, 8].	associé avec pyriméthamine sur <b>Fansidar®</b> Comprimés contenant 500mg de sulfadoxine et 25mg de pyriméthamine. Ampoules contenant 500mg de sulfadoxine et 25mg de pyriméthamine dans 2.5 ml d'une solution injectable pour une utilisation intramusculaire [6, 8, 108].
	<b>dapsone</b>	Agit de la même manière que les sulfamides, inhibition de la DHPS	Utilisé en association	L'hémolyse et de méthémoglobinémie ont été fréquemment rapportés chez des patients prenant une dose quotidienne de 200 mg de dapsone. Une dose journalière de 100mg ne cause pas une hémolyse significative, mais des patients présentant un déficit en G6PD sont affectés avec une dose supérieure à 50mg par jour [105,108]. En prophylaxie, l'utilisation de dapsone avec pyriméthamine, en particulier selon une administration de deux fois par semaine, provoque une agranulocytose	<b>Lapdap®</b>
Antifoliques	<b>pyriméthamine</b>	antifolinique d'action lente, inhibant la déhydrofolate réductase (DHFR)	la pyriméthamine n'est jamais utilisée en monothérapie au cours du paludisme, mais toujours en association. Son activité antiplasmodiale est potentialisée par l'association d'un sulfamide, en général la sulfadoxine [8, 99,105].	Des éruptions cutanées et une réaction d'hypersensibilité peuvent se produire. A forte dose, on peut observer des troubles gastro-intestinaux, des effets hématologiques (anémie mégalo-blastique, leucopénie, thrombocytopenie et pancytopenie)	<b>Fansidar®</b> <b>Fansimef®</b> est une triple association, comprimés dosés à 500mg de sulfadoxine, 25mg de pyriméthamine et à 250mg de méfloquine. Elle est utilisée en Asie de Sud-est [6, 9]. <b>Maloprim®</b> comprimés dosés à 12,5 mg de pyriméthamine et 100 mg de dapsone. Il est disponible au Royaume Unie [8].
	<b>Proguanil</b>	Actif sur les stades hépatiques et érythrocytaires. Inhibition de la DHFR	200 mg/jour en association avec la chloroquine	Aphose buccale et une alopecie, douleurs abdominales, diarrhée. Les biguanides doivent être utilisés avec prudence chez des patients avec une insuffisance rénale et la dose doit être réduite en fonction du degré de l'insuffisance rénale [105]	<b>Paludrine®</b> , comprimé sécable dosé à 100mg de chlorhydrate de proguanil ; <b>Malarone®</b> en association avec atovaquone, comprimé pelliculé dosé à 250 mg d'atovaquone et 100 mg de chlorhydrate de proguanil ou à 62.5 mg/25 mg. <b>Savarine®</b> en association avec la chloroquine, comprimé pelliculé dosé à 200 mg de chlorhydrate de proguanil et 100 mg de chloroquine [5, 8, 99, 105].

## 5. Les gamétocytocides:

Leur action consiste à inhiber la transformation des gamétocytes du sang humain en gamètes chez le moustique, ils sont partiellement actifs sur les parasites intra-hépatiques. Les gamétocytocides actuellement connus sont des amino-8-quinoléines, toutes toxiques, toutes peu employées [8, 105].

Primaquine, qui est utilisée, à forte dose de 15mg par jour, pour prévenir les reviviscences schizogoniques dues à *P. vivax* et *P. ovale* [109]. Sa posologie est de 0,25 mg/kg de J1 à J14 et présente sous forme de comprimé dosé à 5.0 mg ; 7.5 mg ou 15.0 mg de primaquine base. Il est disponible en France par Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative [8, 105].

Plusieurs effets indésirables ont été constatés lors de l'utilisation de cette molécule la plus importante demeure l'anémie hémolytique survenant chez des malades déficitaires en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G-6-PD) [9, 105]. Ce médicament expose à un risque de méthémoglobinémie et de douleurs abdominales quand il est administré sur un estomac vide. Les effets rarement observés sont une anémie légère et une leucocytose.

Tafénoquine :

En réponse aux défauts de la primaquine, la tafénoquine a été synthétisée. Cette dernière est dotée de la plus grande activité à la fois contre les étapes sanguines et hépatiques du Plasmodium [110]. Comme traitement curatif et prophylactique, la tafénoquine s'est montrée beaucoup plus efficace que la primaquine contre le paludisme [111- 113].

Chez l'Homme, les études ont montré que la tafénoquine est bien tolérée avec seulement des légers effets gastro-intestinaux même avec une durée longue de 6 mois [112-113]

## 6. Les antibiotiques :

Les antibiotiques sont aussi bien employés en monothérapie pour la chimioprophylaxie que dans le traitement curatif en association à la quinine.

Les cyclines : (doxycycline, tétracycline) sont des schizontocides sanguins et tissulaires, avec une posologie de 100mg /j.

Leur effets secondaires sont dermatologiques et entraînent une photodermatose par phototoxicité. La doxycycline est contre indiquée chez la femme enceinte et allaitante, ainsi que l'enfant de moins de 8ans.

Les lincosamides : (clindamycine) a une action semblable aux cyclines, active sur les stades exoérythrocytaires. Elle est utilisée en association avec la quinine par voie parentérale [109].

Ses effets secondaires : diarrhée, neutropénie, thrombopénie.

La clindamycine est contre indiquée chez l'enfant de moins de 3ans, en cas d'allergie et ne doit pas être associée aux antispasmodiques (colitiques).

## VII. SCHEMAS THERAPEUTIQUES :

Après avoir retenu le diagnostic de l'infestation palustre, la prise en charge doit être rapide et efficace, et ce, en accord avec les recommandations en vigueur en matière de traitement. Ce traitement doit être administré soit en milieu hospitalier pour les cas graves, soit en ambulatoire pour les accès simples sous surveillance du personnel de la santé.

Le choix du médicament antipaludique doit dépendre : [1]

- Des médicaments disponibles, de leurs contre-indications et effets indésirables possibles.
- Du terrain (femme enceinte, jeune enfant, antécédents du malade,

intolérances antérieures aux antipaludiques...)

- De la présence de vomissements ou de troubles de la conscience au moment de la prise en charge.
- De la prise récente par le malade d'un traitement antipaludique à visée prophylactique ou thérapeutique.

Le paludisme est une maladie à déclaration obligatoire (arrêté ministériel n°683-95 du 30 Chaoual 1415 correspondant au 31 mars 1995).

La déclaration du cas, quand il est confirmé, doit se faire immédiatement par téléphone, fax ou e-mail aux :

- Direction régionale de la santé concernée (Service Régional de Santé Publique et de la surveillance épidémiologique).
- Service des maladies parasitaires (DELM).

La fiche de déclaration doit être remplie et envoyée dans un délai de 48 heures, qui suivent la déclaration par téléphone, à la direction régionale et à la DELM [114]. Ceci pour les cas diagnostiqués dans les hôpitaux civils. Pour les hôpitaux militaires, la déclaration au service de veille sanitaire de l'Inspection du Service de Santé Militaire.

## 1. Schéma thérapeutique recommandé chez l'adulte en cas d'accès simple.

### 1-1. Paludisme à *P. falciparum*.

Le traitement de première intention dans ce cas fait appel à l'association

Artémether-Luméfantrine (*Coartem*<sup>®</sup>): chaque comprimé contient 20 mg d'Artemether et 120 mg de Lumefantrine. C'est un traitement de 3 jour selon l'âge, le poids et avec un schéma prédéfini :

- La 1ère prise : administrée dès la confirmation du diagnostic (H0).
- La 2ème prise : administrée 8 heures après la première prise (H8).

- Le 2ème et 3ème jour : le Coartem® est administré matin et soir (à H24,
- H36, H48 et H60) [114].

Tableau 8: Dosage de l'association Arthémether-Luméfantrine Coartem® selon l'âge et le poids [114].

Poids en Kg	Age en année	Nombre de comprimés à administrer					
		J1		J2		J3	
		0h	8h	matin	soir	matin	Soir
5 - 14	Moins de 3 ans	1	1	1	1	1	1
15 - 24	3 - 9 ans	2	2	2	2	2	2
25 - 34	10 - 14 ans	3	3	3	3	3	3
Plus de 35	Plus de 15 ans	4	4	4	4	4	4

Le traitement de deuxième intention fait appel à l'atovaquone-proguanil Malarone® : comprimé dosé à 250 mg/ 100 mg. Ce traitement est administré pendant trois jours à raison de quatre comprimés par jour au cours du repas chez des patients avec un poids supérieur à 40 Kg, il est relativement bien toléré.

Le traitement de troisième intention est à base de la Quinine associée à des antibiotiques soit : **10mg /Kg trois fois par jour** toutes les huit heures de la Quinine sans dépasser 2,5 gramme par jour+**3,5mg/Kg/jour** de la Doxycycline pendant 7 jour. Ou **10mg/Kg** de la Quinine+ **10 mg/kg** de la Clindamycine deux fois par jour pendant 7 jours. Ce traitement n'est instauré qu'en absence de contre-indication des différentes molécules telles que : (enfant de moins de 8 ans pour la Doxycycline et moins de 3ans pour la Clindamycine, femme enceinte ou allaitante, antécédents d'hypersensibilité, fièvre bilieuse hémoglobinurique ...)

L'OMS recommande aussi la prise unique de la primaquine le premier jour afin d'éliminer les gamétocytes matures à dose de 0,25mg/Kg au milieu du repas. Dans notre contexte, en l'absence de transmission autochtone, la prise de la primaquine paraît être non nécessaire, cependant un traitement pendant 14 jours par cette molécule semble être utile pour les cas ayant une infection à

*P. ovale* afin d'éradiquer les hypnozoïtes responsables de rechutes à condition que le malade ne présente pas de déficit en G6PD.

1-2. Paludisme à *P. vivax* et *P. ovale* :

Ces deux espèces sont traitées selon le même protocole, et en présence d'un personnel de la santé si possible. Le traitement consiste à administrer une association de deux médicaments : chloroquine et primaquine selon le schéma suivant :

- Chloroquine (NIVAQUINE®)

\* 10 mg/kg/j de poids le 1er et 2ème jour  
\* 5 mg/kg/j de poids le 3ème jour

} sans dépasser 600 mg/jour

- Primaquine : 0,25 mg/kg de poids du 1er au 14ème jour, qui doit être prise en milieu du repas



Tableau 9 : Dosage de la chloroquine et de la primaquine selon l'âge [114].

Jours	Produits		Dosage en mg				
	Base	Nom Commercial	-1an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	15 ans et +
1	Chloroquine Primaquine	Nivaquine Primaquine	75 mg 0	150 mg 3mg	300 mg 5 mg	400 mg 10 mg	600 mg 15 mg
2	Chloroquine Primaquine	Nivaquine Primaquine	75 mg 0	150 mg 3mg	300 mg 5 mg	400 mg 10 mg	600 mg 15 mg
3	Chloroquine Primaquine	Nivaquine Primaquine	50 mg 0	100 mg 3 mg	150 mg 5 mg	200 mg 10 mg	300 mg 15 mg
4 à 14	Primaquine	Primaquine	0	3 mg	5 mg	10 mg	15 mg

1-3. Paludisme à *P. malariae* :

Le traitement de ce type de paludisme repose sur la chloroquine seulement selon le schéma suivant :

CHLOROQUINE (*NIVAQUINE*<sup>®</sup>):

- \*10 mg/kg/j de poids les 1er et 2ème jours
  - \*5 mg/kg/j de poids le 3ème jour
- } sans dépasser 600 mg/jour

Tableau 10 : Dosage de la chloroquine selon l'âge [114].

Jour	Produits		Dosage en mg				
	Base	Nom Commercial	-1an	1 - 4 ans	5 - 9 ans	10 -14 ans	15 ans et +
1 <sup>er</sup>	Chloroquine	Nivaquine	75 mg	150 mg	300 mg	400 mg	600 mg
2 <sup>ème</sup>	Chloroquine	Nivaquine	75 mg	150 mg	300 mg	400 mg	600 mg
3 <sup>ème</sup>	Chloroquine	Nivaquine	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg	300 mg

## 2. Schéma thérapeutique chez la femme enceinte.

Chez la femme la femme enceinte le traitement dépend de l'âge gestationnel. En cas de forme simple à *P. falciparum* ou *P. vivax*, le risque d'avortement, de mortinai-ssance et de faible poids à la naissance est accru, d'où la nécessité d'hospitaliser la patiente afin d'assurer une surveillance obstétricale.

Parmi les antipaludiques disponibles considérés comme sûrs au cours du premier trimestre de la grossesse (quinine, chloroquine, proguanil), la quinine peut être utilisée pendant toute la grossesse vu sa parfaite innocuité. Selon certaines études l'association atovaquone-proguanil n'est pas contre indiquée mais seulement non recommandée pendant la grossesse, sauf s'il n'y a pas d'autres alternatives [114]. La méfloquine à dose préventive ne présente aucun risque, ce qui n'est pas le cas lorsqu'il s'agit de dose curative. Un risque accru de mortalité a été observé lors d'une étude en Thaïlande [105] c'est pour cela qu'il est préférable de ne pas l'utiliser chez la femme enceinte. La clindamycine est également sûre, mais les deux médicaments (clindamycine et dérivés de l'atémisinine) doivent être administrés pendant 7 jours. La primaquine et les tétracyclines sont proscrits.

Le traitement est instauré selon le schéma suivant :

- Au premier trimestre :

- Quinine cp 10 mg/kg trois fois par jour + Clindamycine 10 mg/kg deux fois par jour pendant 7 jour

Ou

- L'atovaquone-Proguanil : comprimé dosé à 250 mg/ 100 mg

Ou

- L'association artéméther-luméfantrine si échec des traitements précédents, et si le rapport bénéfice/risque est important, l'administration sans aucun retard du Coartem® est indiquée.

- Au deuxième et troisième trimestre :

- Coartem® (l'association Artémether-Luméfantrine)

Ou

- Artésunate injectable 2,4mg /Kg à H0, H12, H24, puis une fois/jour jusqu'à passage à la voix orale+ Clindamycine 10mg/kg deux fois par jour pendant 7 jours ;

Ou

- Quinine cp 10 mg/kg trois fois par jour toutes les huit heures +

Clindamycine 10 mg/kg deux fois par jour pendant 7 jours.

### 3. Schéma thérapeutique du paludisme grave:

#### 3-1. Paludisme grave à *P. falciparum* :

##### a) Paludisme grave chez l'adulte :

Le paludisme grave est principalement dû à une infestation par *P. falciparum*, bien que *P. vivax* et *P. knowlesi* puissent aussi provoquer des accès sévères. Le risque est accru en cas de traitement tardif d'un épisode palustre simple dû à ces espèces. Le diagnostic et le traitement rapides du paludisme simple ont donc une importance cruciale.

Devant un accès pernicieux la prise en charge générale comprend :

- Une évaluation clinique rapide, en s'intéressant surtout à l'état général, l'état de conscience, tension artérielle, fréquence respiratoire, et pâleur.
- Hospitalisation du malade dans un service spécialisé ou dans une unité de soins intensifs.
- Contrôler rapidement la glycémie à l'admission, corriger une éventuelle hypoglycémie et surveiller fréquemment ce paramètre.
- Traitez les convulsions par une benzodiazépine (diazépam, midazolam ou lorazépam en injection intraveineuse). Si la crise convulsive persiste plus de

10 minutes après la première dose, administrer une seconde dose d'une benzodiazépine. En cas de persistance des crises administrer de la phénytoïne à la dose de 18 mg/kg de poids corporel en intraveineuse, ou du phénobarbital à 15 mg/kg en intraveineuse ou en intramusculaire si c'est la seule option disponible.

- Si la confirmation parasitologique du paludisme ne peut pas être obtenue immédiatement, faire une goutte épaisse ou un frottis et démarrer le traitement de paludisme grave sur la base du tableau clinique [114].
- Le traitement se fait par voie parentérale, il fait appel en première intention à l'artésunate injectable vu qu'il est rapidement absorbé et tue les jeunes parasites en circulation d'où la négativation rapide de la parasitémie, en comparaison avec la quinine.

L'artésunate est administré selon le schéma suivant:

2,4 mg /Kg en intraveineuse ou en intramusculaire à H0, H12, H24, puis une fois /jour jusqu'à passage à la voie orale.

En cas d'indisponibilité ou de contre-indication à l'artésunate, la quinine injectable constitue une alternative thérapeutique. Ce traitement doit être administré en milieu hospitalier (réanimation) en administrant une dose de charge de 20 mg /kg de sel de quinine (17 mg/kg de quinine base) en perfusion continue pendant 4 heures suivi d'une dose de 10 mg /kg de sel de quinine (8 mg de quinine base) toutes les 8 heures en perfusion lente (le débit de perfusion ne doit pas dépasser 5 mg /Kg/h de sel de quinine) dans du sérum glucosé 10 % en raison du risque d'hypoglycémie, tant que le malade est inconscient.

Ce protocole à l'artésunate ou à la quinine injectable doit être poursuivi tant que le malade est inconscient et/ou incapable d'avaler des comprimés sans dépasser 7 jours.

Si l'on ne peut pas administrer la quinine en perfusion IV, on peut pratiquer une injection IM à la même posologie sur la face antérieure de la cuisse. Chaque dose pour l'injection IM doit être diluée dans un soluté salé isotonique à une concentration de **60-100mg de sel/ml** puis injectée en deux sites afin d'éviter un trop grand volume au niveau d'un seul site.

Une fois le malade reprend conscience la poursuite du traitement se fera par voie orale jusqu'à obtention de sept jours complets de traitement, ce qu'on le traitement de relai et qui consiste :

En première intention:

\* Coartem® à raison de deux prises par jour (matin et soir) pendant 3 jours le protocole mentionné dans le tableau n°1.

En deuxième intention par:

- La Quinine comprimé de **10 mg/kg trois fois/jour** toutes les huit heures, associée à:

- La Doxycycline **3.5 mg/kg/jour**,

Ou

- La Clindamycine **10 mg/kg deux fois/jour** chez l'enfant et la femme enceinte chez qui la Doxycycline est contre indiquée.

NB : Une dose unique de primaquine à **0,75 mg/kg** est à prescrire obligatoirement.

b) - Paludisme grave chez la femme enceinte:

L'artésunate injectable constitue le traitement de choix par aux autres médicaments du paludisme grave chez la femme enceinte quel que soit l'âge gestationnel selon le protocole **2,4mg /Kg** à H0, H12, H24, puis une fois /jour

jusqu'à passage à la voie orale. Les antipaludiques sont administrés aux femmes enceintes quel que le stade de la grossesse et sans réduire les doses.

Quinine injectable : est administré selon le même schéma cité ci-dessus.

Le traitement de relai est à base de :

\*Quinine cp 10 mg/kg trois fois/jour toutes les huit heures + Clindamycine 10 mg/kg deux fois/jour pendant 7 jours.

Ou

\* *Coartem*<sup>®</sup> si deuxième et troisième trimestre de grossesse.

### c) - Paludisme grave chez l'enfant :

L'enfant est particulièrement vulnérable et exige une surveillance clinique soigneuse en raison du risque potentiel d'évolution rapide vers une forme grave. L'hospitalisation est indiquée chez le jeune enfant, particulièrement s'il n'est pas en mesure d'avaler correctement les antipaludiques et en cas de vomissements.

L'artésunate à raison de 2,4 mg/kg de poids corporel en intraveineuse ou en intramusculaire administré dès l'admission (temps zéro), puis au bout de 12 et 24 heures et ensuite une fois par jour, constitue le traitement recommandé.

L'artéméther ou la quinine sont des options acceptables, si l'on ne dispose pas d'artésunate injectable :

L'artéméther à la dose de 3,2 mg/kg poids corporel en intramusculaire dès l'admission, puis 1,6 mg/kg de poids corporel par jour.

La quinine : 20 mg de sel/kg de poids corporel dès l'admission (en perfusion intraveineuse ou répartie en plusieurs injections intramusculaires), puis à raison de 10mg/kg de poids corporel toutes les 8 h, le débit de la perfusion ne doit pas dépasser 5mg de sel/kg de poids corporel et par heure.

### 3-2. Paludisme grave à *P. ovale* et *P. vivax*:

Paludisme à *P. vivax* peut causer un paludisme grave (neuropaludisme, anémie sévère, ictère, rupture de rate) dont les signes cliniques sont similaires au paludisme grave à *P. falciparum*.

La prise en charge doit être précoce et identique à celle d'un paludisme grave à *P. falciparum* pour les deux espèces. En cas de paludisme à *P. vivax* chloroquinorésistant (Asie du sud Est notamment en Indonésie et en Océanie), le traitement se fait par le Coartem® associé à la primaquine, selon un schéma identique à celui du traitement de l'accès simple du paludisme à *P. falciparum*.

#### Cas particuliers :

\*Traitement prophylactique :

Envisager un traitement radical de 14 jours par la primaquine pour les voyageurs qui ont passé un séjour de 3 mois ou plus dans une zone d'endémie du *P. vivax*, qui veulent s'installer dans des zones à risque au Maroc, malgré la négativité de l'examen parasitologique direct.

Ce traitement a pour but d'éliminer les formes hypnozoïtes possibles et diminuer le risque de la réintroduction de la transmission.

### 4. Contrôle post-thérapeutique :

La surveillance de l'évolution d'un accès palustre sous traitement est à la fois clinique et biologique. Elle est nécessaire pour s'assurer de la bonne évolution immédiate, clinique et parasitologique mais aussi, de l'absence de survenue de rechute.

Dans le cadre de l'initiative de l'OMS Tester, Traiter et Suivre (TTS), un système de surveillance rigoureux en temps opportun de tout cas de paludisme est nécessaire pour le suivi pharmacologique du traitement et de son efficacité.

Un suivi parasitologique post thérapeutique doit être systématique pour tout cas de paludisme confirmé à J3, J7 et J28 afin d'évaluer la parasitémie, diagnostiquer une rechute et détecter une éventuelle chimiorésistance.

Pour le paludisme à *P. falciparum*, la parasitémie doit être inférieure à 25% à J3 et négative à J7 et à J28.

## VIII- PROPHYLAXIE DU PALUDISME:

### 1- Principe :

Aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale. Il convient donc d'insister sur la nécessité de l'observance simultanée d'une protection contre les piqûres de moustiques associée à la chimioprophylaxie. La prévention du paludisme est basée sur trois axes complémentaires les uns des autres, et qui œuvrent, d'une part, à réduire la transmission en réduisant le nombre de piqûres d'anophèles, à indiquer une chimioprophylaxie, et d'autre part, à appliquer au besoin un traitement présomptif d'urgence (ou de réserve).

Les objectifs sont de diminuer la morbidité et la mortalité de façon à ce qu'il ne soit plus un problème de santé publique dans les pays à endémicité moyenne ou basse, d'éliminer le paludisme des pays où la transmission a été interrompue ou possédant encore quelques foyers résiduels, ainsi de prévenir la réintroduction du paludisme dans les pays indemnes de paludisme comme le Maroc.

La prévention est basée sur 3 mesures :

- la protection contre les piqûres de moustiques ou Protection Personnelle AntiVectorielle (PPAV).
- la chimioprophylaxie (CP) adaptée au risque selon le type de voyage (destination, période,...) et ses conditions de déroulement.



- La connaissance du risque d'accès palustre au retour : cela impose d'envisager en urgence le diagnostic de paludisme devant toute fièvre.

Selon une étude menée par Cobelens et *al.*, l'observance varie en fonction de la destination, elle est plus élevée pour le continent africain et indien par rapport à celui américain avec 78% en Afrique de l'Est, 52% en Afrique de l'Ouest et 60% dans le sous-continent indien, contre 45% en Amérique du Sud [115].

Une autre étude a démontré que l'observance était faible chez les personnes voyageant pour des raisons professionnelles (59%), et chez ceux qui restaient principalement dans les villes (64 %) [116].

## 2- Prophylaxie d'exposition :

En matière de prophylaxie d'exposition aux piqûres d'anophèle, les deux principales interventions sont les suivantes :

- La réduction du nombre de piqûres par utilisation de moustiquaires à imprégnation durable d'insecticides.
- La lutte anti-vectorielle qui vise les anophèles adultes et surtout les stades larvaires.

### 2-1. Réduction du nombre des piqûres :

C'est la première ligne d'action indispensable et parfois suffisante qui doit être menée au moment de l'activité des anophèles adultes (du coucher du soleil à l'aube). La protection contre les piqûres de moustiques consiste à :

- Se loger si possible dans un bâtiment bien construit et bien entretenu, et fermer les portes et fenêtres au coucher du soleil.
- Placer une moustiquaire autour du lit en la fixant sous le matelas et en s'assurant qu'elle n'est pas trouée et qu'aucun moustique n'a été retenu à l'intérieur. Si les moustiques peuvent pénétrer dans la chambre, il est

préférable d'utiliser des moustiquaires imprégnées de perméthrine ou de deltaméthrine, méthode d'une très grande efficacité pour un faible coût.

- Porter des vêtements longs, les imprégner avec les toiles de tente.
- Appliquer les répulsifs ou insectifuges sur les parties nues du corps, il peut être nécessaire de répéter l'application de l'insectifuge toutes les trois à quatre heures, surtout sous les climats chauds et humides. Les recommandations de fabricants doivent être scrupuleusement respectées et la dose ne doit pas être dépassée, en particulier lorsqu'il s'agit de jeunes enfants.

Une étude menée en 2014 dans 7 districts à Bangui avait montré que la population d'*An. funestus* avait une forte résistance métabolique au malathion, au DDT et aux pyréthroïdes (deltaméthrine, lambda-cyhalothrine et perméthrine) [117].

Cette résistance métabolique d'*An. funestus* aux pyréthroïdes et au DDT est très répandue dans la région afrotropicale, en particulier au Mozambique [118], en Ouganda [119], en Afrique australe [120], au Bénin [121] et au Ghana [122]. Des signes de résistance au DDT et aux pyréthrinoïdes ainsi qu'une émergence précoce de la résistance aux carbamates ont été détectés parmi les moustiques *An. gambiae* de Bangui, principale vecteur du paludisme en Afrique [123]. Il est important de fournir des informations sur la résistance aux insecticides vecteurs du paludisme afin d'aider à mettre en œuvre des programmes de lutte efficaces et de prévoir des stratégies de gestion de la résistance appropriées [124-125], en particulier à la lumière des tensions politiques en RCA depuis 2013. Cette coexistence de ces mécanismes de résistance chez *An. gambiae* et *An. funestus*, ainsi que le climat politique peut constituer un sérieux obstacle au succès futur des programmes de lutte antipaludique dans cette région.

a)- Vêtements protecteurs :

Les vêtements peuvent assurer une protection contre les piqûres d'insectes s'ils sont suffisamment épais et d'une texture qui s'oppose à la pénétration de l'aiguillon ou des pièces buccales. Les insectes sont généralement moins attirés par les couleurs claires que par les teintes foncées. Le port de bottes ou de chaussures montantes permet de se protéger les chevilles. Certains insectes parviennent toutefois à piquer à travers l'étoffe d'un vêtement et des chaussettes en particulier, pour se prémunir contre ce risque, on peut traiter les vêtements avec un insecticide ou un répulsif [126].

b)- Moustiquaires :

La moustiquaire imprégnée d'insecticide s'est affirmée en quelques années comme un outil privilégié de lutte contre le paludisme. Bien que les moustiquaires non traitées soient depuis longtemps utilisées pour se protéger des piqûres de moustiques, l'avènement de moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII) a considérablement augmenté leur efficacité [126], ajoutant à l'effet de barrière physique [127], un effet répulsif et létal vis-à-vis des moustiques. Cette idée a vu jour en 1980, au Burkina Faso où l'équipe de Pierre Carnevale, de l'ORSTOM (nommé aujourd'hui Institut de recherche pour le développement, ou IRD), pressentit qu'une association insecticide-moustiquaire serait utile contre les moustiques et leurs piqûres [128]. Au bout d'un quart de siècle la moustiquaire est passée du simple statut d'objet de confort à celui de composante clef des stratégies de lutte contre le paludisme.

L'efficacité des moustiquaires imprégnées varie en fonction d'un certain nombre de paramètres, en particulier le comportement de piqûre de l'insecte vecteur (certains moustiques ne piquent préférentiellement qu'en fin de soirée, d'autres au milieu de la nuit, d'autres encore au lever du jour). Toutefois, les

résultats restent cohérents et l'on admet que les moustiquaires imprégnées réduisent d'environ 50 % la fréquence des accès palustres et d'environ 20 % la mortalité générale infanto-juvénile. Et l'on estime à 370 000 le nombre annuel de décès dus directement au paludisme qui pourraient être évités si, en Afrique subsaharienne, chaque enfant bénéficiait d'une telle protection [128].

Si elles sont utilisées à l'échelle d'une communauté, avec une couverture supérieure à 80 % « effet de masse » [129], elles entraînent une diminution de la transmission palustre en réduisant la densité vectorielle, la durée de vie du moustique, ainsi que les indices sporozoïtiques [130-131]. De nombreuses études ont permis de montrer que l'utilisation des MII permet de réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme [132] parfois même dans les zones où les moustiques sont devenus fortement résistants aux pyréthrinoïdes [133]. En Avril 2000, le sommet d'Abuja organisé par le programme de l'OMS "Faire Reculer le Paludisme" avait adopté une résolution stipulant qu'au moins 60% des femmes enceintes et enfants âgés de moins de 5 ans devrait dormir sous moustiquaire imprégnée d'insecticide de longue durée d'action (MIILD) [134]. Dès l'an 2005 l'OMS a réévalué ce seuil de couverture préventif à 80% [135].

En RCA la proportion de la population à risque estimée avoir accès à une MII dans leur ménage a dépassé 50% en 2015 [14]. Le PNLP veut promouvoir l'utilisation des MII comme protection individuelle par toute la population afin d'assurer un accès universelle.

Les moustiquaires disponibles sur le marché sont le Long Lasting Nets\* (LLN), *l'Olyset\** et le *Permanet\** et présentent l'avantage de ne nécessiter aucun retraitement durant la durée de vie de la moustiquaire (estimée à 4 ou 5 ans) [136]. L'utilisation de rideaux imprégnés peut également constituer une méthode complémentaire aux moustiquaires imprégnées. Au Burkina Faso, l'utilisation de 95

rideaux imprégnés de perméthrine a par exemple permis de réduire significativement la transmission du paludisme. En revanche, des résultats mitigés ont été obtenus sur les hauts plateaux de Madagascar par l'utilisation de rideaux de porte et de fenêtre imprégnés de Deltaméthrine [128]. Le choix de la MII utilisée dans les pays doit être fait par un comité d'experts sur la base de la préqualification OMS et en tenant compte de la sensibilité des vecteurs aux insecticides dans les pays cibles.

c)- Les répulsifs cutanés :

Sous forme de lotion, crèmes, ou d'aérosols appliqués directement sur la peau, les vêtements, ou autre types de tissu comme les moustiquaires. Leurs actions diffèrent de celle des insecticides qui visent à tuer ou à étourdir. Les répulsifs cutanés ont pour but d'empêcher le contact entre l'Homme et l'insecte, ils peuvent tenir les moustiques éloignés pendant 15 minutes à 10 heures.

Les principales matières actives répulsives cutanées de synthèse sont, par ordre chronologique de mise sur le marché:

- Le diméthylphtalate [années 1920, d'origine nord-américaine].
- L'éthyl-hexanediol (EHD) [années 1930, d'origine nord-américaine].
- Le diéthyl-toluamide (DEET) [années 1950, d'origine nord-américaine].
- L'éthyl-butyl-acétyl-amino-propionate (IR 3535) [années 1970, d'origine allemande].
- L'icaridine ou hydroxyléthyl-isobutyl pipéridine carboxylate (HIPC ou KBR 3023) [années 1990, dérivé de la pipéridine d'origine allemande].
- Le citriodiol ou p-menthane diol (PMD) ou Mosiguard [années 1990, d'origine anglaise [137].

**Tableau 11: Liste des produits répulsifs cutanés et leurs posologies recommandées pour la protection contre les piqûres d'arthropodes (moustiques) [138].**

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

Le DEET a fait l'objet d'une évaluation au niveau européen et cette substance a été autorisée au 1er août 2012, avec une restriction d'usage émise chez l'enfant de moins de 2 ans. Cependant, en cas de risque élevé de transmission d'une maladie vectorielle, il est utilisable sur une période courte en respectant scrupuleusement le nombre d'applications maximum admis et les conditions pratiques d'usage chez l'enfant.

## 2-2. lutte anti larvaire :

La lutte anti larvaire s'effectue au niveau des gites et consiste à détruire les larves ou empêcher qu'elles ne deviennent des adultes capables de transmettre la maladie. Elle peut se faire soit par :

\* Elimination ou modification des biotopes où les larves peuvent se développer par recours à des moyens de génie sanitaires comme les travaux de drainage et l'hygiène péri-domestique.

\* Introduction de prédateurs dans les gites qui consiste à utiliser des gambusies (*Gambusia affinis*), petits poissons prédateurs des larves de moustiques. Il est recommandé d'exploiter les potentialités de cette espèce de poisson en tant qu'agent de lutte biologique dans certains gites larvaires d'anophèles (lacs collinaires, puits, carrières abandonnés, bassins d'irrigation, oueds et cours d'eau...) [138]. Ainsi que l'application de bio insecticides, ou l'usage des inhibiteurs de croissance qui sont à base d'analogues de l'hormone juvénile bloquant le développement du moustique au niveau de la phase aquatique, et les empêchent d'atteindre le stade adulte .

\* Utilisation de larvicides en les répartissant uniformément et périodiquement sur la surface de l'eau qui abrite des gites larvaires, et d'exposer ainsi les larves à une dose létale déterminée.

\* Modification du patrimoine génétique des moustiques afin de réduire la densité de leur population. Elle consiste essentiellement à lâcher des mâles stériles dans certaines régions bien délimitées [128].

Depuis son indépendance en 1960 de la France la République Centrafricaine (RCA) reste un pays en proie à la violence et à l'instabilité politique [139]. Avant les années 80, la lutte se faisait par la fumigation et la chloroquinisation.

En 1998, la RCA a souscrit à l'initiative *ROLL BACK MALARIA* ce qui a permis la rédaction et la mise en œuvre de trois plans stratégiques nationaux notamment pendant les périodes respectives de 2001-2005, 2007-2011, 2012-2016, le dernier plan a été mis à jour pour couvrir la période de 2015-2017 [14].

Vue la situation politique fragile, le pays avait connu plusieurs coups d'état depuis son indépendance [140]. Le plus récent en mars 2013, cette crise politico-sécuritaire a transformé les conditions sociales et le développement humain déjà précaires en RCA en crises sociales et humanitaires graves. Les affrontements fréquents et violents entre groupes rebelles forcent régulièrement les gens à fuir leurs foyers vers des campements temporaires ou des camps avec un surpeuplement et des abris rudimentaires, une eau et un assainissement inadéquats, avec une exposition accrue aux vecteurs de maladies [141]. Plus de 360 000 Centrafricains ont été déplacés, plus de 460 000 d'entre eux se sont réfugiés dans les pays voisins, et plus de 65 000 nationaux d'États tiers ont été évacués [142]. Ces conflits armés ont entraîné la destruction de la plupart des infrastructures sociales (santé et éducation) aussi bien à Bangui qu'à l'intérieur du pays [45]. On estime que 72% des établissements de santé du pays sont actuellement non fonctionnels [142]. Ce qui a conduit à une détérioration des conditions de vie et à une augmentation de l'exposition aux maladies infectieuses [143]. Tout cela rend difficile l'application des stratégies de LAP dans ce pays.

### 3. Chimio prophylaxie (CP):

La chimio prophylaxie est le complément des mesures de protection contre les moustiques. Elle se fait par l'utilisation de médicaments antipaludéens de manière régulière afin de prévenir le développement de la maladie en cas d'infection [139]. Aucun médicament ne permet actuellement de prévenir le paludisme dans 100% des



cas, et aucun parmi eux n'est exempt d'effets indésirables [107]. Le choix de la chimioprophylaxie est en fonction :

- ✚ De la zone visitée : en effet les pays ont été classés par groupes (groupe 1, 2, 3) selon la fréquence de la résistance à la chloroquine et au proguanil, c'est-à-dire de la prévalence de la souche plasmodiale dans la région et de sa sensibilité aux antipaludiques.
- ✚ De la durée du séjour.
- ✚ Des antécédents médicaux et d'intolérance aux médicaments antipaludiques.
- ✚ Des mesures de protection appliquées.
- ✚ De l'âge et le poids du voyageur.
- ✚ De l'existence ou non d'une grossesse ou d'un allaitement.

La prophylaxie devrait commencer, en fonction de la molécule, dix jours avant le départ ou pour certaines molécules la veille du départ. Elle doit bénéficier d'une bonne observance tout au long du séjour dans la zone comportant un risque palustre, et être poursuivie quatre semaines après le retour de cette zone selon les molécules.

Les pays ont été classés en 3 groupes :

- ✚ Groupe 1: zone sans chloroquinorésistance.
- ✚ Groupe 2: zone avec chloroquinorésistance.
- ✚ Groupe 3: zone à prévalence élevée de chloroquinorésistance et de multirésistance.

Tableau 12 : Schéma de la chimioprophylaxie selon les zones de chloroquinorésistance.

Groupe de chimiorésistance	Adulte	Femme enceinte	Enfant
Groupe 1	Chloroquine ( <i>Nivaquine</i> ®) 100 mg/jour Séjour + 4 sem après		Chloroquine ( <i>Nivaquine</i> ®) 1,5 mg/kg/jour Séjour + 4 sem après
Groupe 2	Chloroquine + proguanil 100 mg/jour+ 200 mg/jour ( <i>Nivaquine</i> ® + <i>Paludrine</i> ®) ou ( <i>Savarine</i> ®) Séjour + 4 sem. après		Chloroquine+proguanil 1,5 mg/kg/j + 3 mg/kg/j ( <i>Nivaquine</i> ®) ( <i>Paludrine</i> ®) Séjour + 4 sem. après
Groupe 3	Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg ( <i>Malarone</i> ®) 1 cp/jour Séjour + 1 sem. Après	Atovaquone 250 mg + proguanil 100 mg Peut être envisagée si nécessaire	*Si < 11 kg : idem ci-dessus *Si ≥ 11 kg et < 40 kg : atovaquone 62,5 mg + proguanil 25 mg ( <i>Malarone enfant</i> ®) 1 cp/10 kg/j Séjour + 1 sem. après
	Méfloquine 250 mg ( <i>Lariam</i> ®) 1 cp/semaine 10 jours avant + séjour + 3 sem. Après		Si > 15 kg : Méfloquine ( <i>Lariam</i> ®) 5 mg/kg/sem. 10 j avant + séjour + 3 sem. Après
	<i>Doxycycline</i> (monohydrate de doxycycline) 100 mg/jour Séjour + 4 sem. Après		Si > 8 ans : <i>doxycycline</i> (monohydrate de doxycycline) 50 mg/jour si < 40 kg séjour + 4 sem. Après

Le Center for Disease Control and Prevention des États-Unis (CDC) considère que l'ensemble de la RCA présente un risque élevé de paludisme et recommande comme chimioprophylaxie la doxycycline, la méfloquine ou l'atovaquone-proguanil [144]. Cependant, il y a des rapports d'échec de doxycycline dans la RCA [145]. Chez nos militaires la chimioprophylaxie était à base de méfloquine 250 mg un comprimé

par semaine, débuté dix jours avant départ puis poursuivi jusqu'à trois semaines après le retour, associé aux autres mesure préventives (répulsifs cutanés, MII, etc...). Même si les militaires ont été sensibilisés sur les risques sanitaires du paludisme et les mesures préventives avant le départ, une mauvaise observance au cours du séjour a été rapportée par deux cas. En plus, les deux cas blessés et rapatriés, n'ont pas pris la chimioprophylaxie après leur retour. Cette mauvaise observance de la CP serait souvent due aux conditions de travail sur le terrain pouvant être à l'origine de l'oubli de prise de certaines doses à temps. Une mauvaise observance a été aussi rapportée chez des militaires Sri-lankais, qui utilisait la doxycycline, dont les prises doivent être quotidiennes [146]. Selon les études, l'observance de la doxycycline reste critique vu sa prise quotidienne durant le séjour et 4 semaines après le retour elle a été estimée entre 54,7% et 63,4% chez des militaires français ayant séjourné en Côte d'Ivoire [150].

Toutes les mesures prophylactiques, physiques et chimiques doivent être utilisées afin d'assurer une protection optimale. Une étude menée au niveau de l'armée française déployée en RCA, avait démontré qu'une conformité à la CP était positivement associée aux mesures anti-moustiques [147].

Ceci indique que le respect d'une mesure de prévention est multifactoriel, impliquant trois facteurs : la connaissance, le savoir-faire et la motivation.

Deux autres études ont signalé que la conformité à la CP était positivement associée aux mesures anti-moustiques [148-149]. Dans une étude de cohorte, le manque de respect des mesures prophylactiques était le deuxième facteur le plus important qui déterminait le taux d'incidence du paludisme chez les voyageurs non immuns [151]. Plusieurs études ont montré que la plupart des cas de paludisme grave surviennent chez des patients n'ayant adopté aucune mesure préventive contre les piqûres de l'anophèle et/ou n'ayant pas reçu de chimioprophylaxie

adaptée [152,153], ou bien une chimioprophylaxie inadéquate (médicament inadapté pour le pays visité, arrêt trop précoce) [154, 155].

Au cours des missions de combat le commandement s'assurait que les militaires respectent les recommandations en matière de prophylaxie, afin de préserver leur capacité opérationnelle, pour cela on notait une bonne adhérence aux moyens préventifs. Chez les civils, les femmes et les sujets âgés serait plus compliants [156].

## IX- VACCINS ANTIPALUDEENS :

Pendant plusieurs années on a cherché à développer un vaccin contre le paludisme. Mais beaucoup de facteurs font que le développement de ce vaccin est difficile et se transforme en véritable défi.

La taille et la complexité génétique du parasite signifient que chaque infection présente des milliers d'antigènes face au système immunitaire humain. Le *P. falciparum* possède un grand génome exprimant 5268 protéines putatives. Beaucoup de ces protéines exposent une variation allélique entre les espèces, ou un polymorphisme antigénique aux sites reconnus par l'anticorps ou par les lymphocytes T. Jusqu'à présent, seulement une poignée des 5300 antigènes cibles potentiels exprimés par *P. falciparum*, représentant moins de 0,3 % du génome, a été choisie comme cible vaccinale [157].

Le parasite passe par plusieurs stades dans un même cycle de vie, et chez l'hôte humain, il présente un sous-ensemble de molécules différentes pour combattre le système immunitaire à chacune de ces étapes. Pour cela le développement des vaccins anti paludéens s'est donc concentré sur le ciblage d'une des étapes de développement du parasite, telle que le stade pré-érythrocytaire (sexuée) ou le stade érythrocytaire (étape asexuelle).

Les stratégies de vaccin pré-érythrocytiques aspirent à produire une réponse en anticorps capable de neutraliser les sporozoïtes en les empêchant d'envahir le foie, aussi bien que mettre à jour une réponse immune à médiation cellulaire capable d'interférer avec le cycle de multiplication intra-hépatique du parasite en tuant les hépatocytes infectés [158]. Le RTS, S fait partie de ce groupe [159-160]. Le candidat RTS, S/AS01 est évalué auprès de 6 000 nourrissons de 5 à 17 mois dans 11 centres d'Afrique subsaharienne. Il a réduit de 56% le risque de développer un accès palustre et de 47% le risque de développer une forme sévère de paludisme [158,161]. Il serait idéal pour des voyageurs parce qu'il empêcherait l'apparition de n'importe quelle forme de maladie clinique.

Quant aux vaccins qui ciblent l'étape sexuelle du parasite, ils n'aspirent pas à empêcher la maladie ou l'infection chez l'individu vacciné, mais à empêcher ou diminuer la transmission du parasite à de nouveaux hôtes. On peut voir ce vaccin « bloqueur de transmission » comme un vrai vaccin altruiste [160]. PvS25 pour *P. vivax* et PfS25 pour *P. falciparum* sont les candidats vaccins pour ce type de stratégie [158].

Le parasite a développé une série de stratégies qui lui permet de se confondre, de se cacher et de détourner le système immunitaire humain. Il est possible d'avoir de multiples infections du paludisme, non seulement d'espèces différentes, mais également de souches différentes en même temps [162].

Des découvertes spécifiques indiquent la faisabilité de développer un vaccin contre le paludisme. Chez les gens vivant dans des zones endémiques du paludisme, une protection naturelle s'installe graduellement. L'immunité contre les formes non compliquées s'acquière plus lentement, après un grand nombre d'infections. Ce long apprentissage reflète probablement la nécessité pour le système immunitaire de contrôler un grand nombre de souches [163].

Des expériences ont démontré l'efficacité de transfert passif d'immunité : un transfert passif d'immunoglobulines prélevées chez des individus semi-immuns a permis le traitement du paludisme clinique [164]. Ce faisceau d'arguments rend raisonnable l'espoir de mettre au point des vaccins.

# CONCLUSION

Entre 2013 et 2017, le nombre de cas de paludisme importé de la République Centrafricaine était de plus en plus croissant. Cette période a été caractérisée par une détérioration de la situation sécuritaire dans ce pays avec un relâchement des programmes de lutte contre le paludisme.

L'exercice de la mission de maintien de paix par les militaires, nécessitant souvent l'organisation de patrouilles nocturnes, augmenterait l'exposition au vecteur de la maladie. Les changements des sites de déploiements des militaires marocains qui ont eu lieu pendant cette période pourraient aussi expliquer cette ascension de l'incidence de la maladie.

Même si, le *P. falciparum* était l'espèce prédominante dans ce pays, le *P. ovale* était le plus incriminé dans notre série. Ceci serait dû à la prise de la chimioprophylaxie qui est d'ailleurs moins efficace sur le *P. ovale* comparativement au *P. falciparum*.

Le renforcement des moyens de lutte par des mesures prophylactiques visant à se protéger contre le moustique vecteur permettra de réduire cette incidence.



# RESUME

## RESUME

Le paludisme est une maladie parasitaire due au développement et la multiplication en intra-érythrocytaire de protozoaires du genre *Plasmodium*. La transmission à l'homme se fait habituellement par piqûre d'un insecte du genre *Anopheles*.

Au Maroc, cette parasitose a été éradiquée depuis 2005, et fut certifiée par l'OMS comme pays indemne de cette maladie depuis 2010. Malgré cela il reste menacé par un autre genre de paludisme dit « d'importation » qui concerne les voyageurs se rendant dans les régions endémiques soit dans un but touristique ou professionnel. A ce titre, Les militaires marocains appelés à servir dans des missions de maintien de paix en Afrique subsaharienne sont particulièrement exposés à ce risque d'infection palustre.

Nous avons essayé à travers une série de 97 cas de paludisme importé, diagnostiqués au service de parasitologie et hospitalisés aux services des urgences et de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès entre Janvier 2014 et Décembre 2017, d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et préventives de cette affection parasitaire et de mettre le point sur les recommandations nationales et internationales.

Nous avons colligé au total 97 militaires ayant séjourné en République Centrafricaine et qui ont fait un total de 118 accès palustres. Un cas a été enregistré en 2014, 7 cas en 2015, 43 cas en 2016 et 67 en 2017. L'âge moyen des patients était de  $35,5 \pm 7,3$  ans (23-54), tous de sexe masculin. La durée de séjour en zone d'endémie était d'une moyenne de 6 mois. 17,5% des patients (n=17) ont présenté des rechutes. Tous nos cas prenaient une chimioprophylaxie à base de méfloquine. Une mauvaise observance au cours du séjour a été rapportée par deux cas, deux

autres cas blessés et rapatriés n'ont pas pris la chimioprophylaxie après leur retour. Le tableau clinique était dominé par la fièvre qui était présente dans 99,15% des accès (n=117), suivie des céphalées dans 85,59% des accès (n=101) et les troubles digestifs dans 43,22% des accès (n=51). Sur le plan hématologique, la thrombopénie a été observée dans 87,29% des accès (n=103) et l'anémie dans 30,51% des accès (n=36). 82,20% des accès palustres (n=97) étaient dus à *Plasmodium ovale* et 16,95% étaient dus à *P.falciparum*(n=20). Un cas d'association *P. falciparum* + *P. ovale* a été également observé (0,85%). Le taux de parasitémie moyen était de 0,3% et les valeurs variaient entre 0,01% et 5%. Sur le plan thérapeutique tous nos cas ont été traités par l'association arthemeter (40mg) – luméfantrine (240) (Lumate forte®), deux comprimés par jour pendant trois jours. L'évolution était favorable pour tous les patients.

Entre 2013 et 2017, le nombre de cas de paludisme importé de la République Centrafricaine était de plus en plus croissant. Même si, le *P. falciparum* est l'espèce prédominante dans ce pays, le *P. ovale* était le plus incriminé dans notre série. Ceci serait dû à la prise de la chimioprophylaxie qui est d'ailleurs moins efficace sur le *P. ovale* comparativement au *P. falciparum*. Le renforcement des moyens de lutte par des mesures prophylactiques visant à se protéger contre le moustique vecteur permettra de réduire cette incidence.

Mots clés : Paludisme d'importation - Armées- Maroc- République Centrafricaine.

## ABSTRACT

Malaria is a parasitic disease due to the development and multiplication of protozoa of the genus Plasmodium in intra- erythrocyte. Transmission to humans is usually by the bite of an insect of the genus Anopheles. In Morocco, this parasitosis has been eradicated since 2005, and has been certified by the WHO as free from this disease since 2010. Despite this it remains threatened by another kind of malaria called "import" which concerns travelers in endemic areas for tourism or professional purposes. As such, Moroccan military personnel serving in peacekeeping missions in sub-Saharan Africa are particularly vulnerable to this risk of malaria infection.

We have tried through a series of 97 cases of imported malaria, diagnosed in the parasitology department and hospitalized in the emergency and internal medicine departments of the Moulay Ismail military hospital in Meknes between January 2014 and December 2017, to analyze the characteristics epidemiological, diagnostic, therapeutic and preventive of this parasitic disease and to update national and international recommendations.

We collected a total of 97 soldiers who had stayed in the Central African Republic and who made a total of 118 malaria attacks. One case was recorded in 2014, 7 cases in 2015, 43 cases in 2016 and 67 in 2017. The average age of the patients was  $35.5 \pm 7.3$  years (23-54), all of them male. The length of stay in the endemic area was an average of 6 months. 17.5% of patients (n = 17) had relapses.

All our cases took achemoprophylaxis based on Mefloquine. Poor compliance during the stay was reported by two cases, two other cases injured and repatriated did not take chemoprophylaxis after their return. The clinical picture was dominated by fever that was present in 99.15% of accesses (n = 117), followed by headache in

85.59% of accesses (n = 101) and digestive disorders in 43.22% of accesses. (n = 51). Hematologic thrombocytopenia was observed in 87.29% of access (n = 103) and anemia in 30.51% of access (n = 36). 82.20% of malaria attacks (n = 97) were due to *Plasmodium ovale* and 16.95% were due to *P. falciparum* (n = 20). A case of association *P. falciparum* + *P. ovale* was also observed (0.85%). The mean parasitaemia rate was 0.3% and the values ranged from 0.01% to 5%. Therapeutically all our cases were treated by the combination arthemeter (40mg) - lumefantrine (240) (Lumate forte®), two tablets a day for three days. The evolution was favorable for all patients. Between 2013 and 2017, the number of malaria cases imported from the Central African Republic was growing. Although *P. falciparum* is the predominant species in this country, *P. ovale* was the most incriminated in our series. This is due to chemoprophylaxis, which is less effective on *P. ovale* compared to *P. falciparum*. Strengthening the means of control by prophylactic measures to protect against the vector mosquito will reduce this incidence.

Key words: Import malaria - Armies- Morocco- Central African Republic.

## مطى

إن الملاريا مرض طفيلي ينتج عن ظهور تكاثر الوباء ونيزوا من نوع بلاسميديوم داخل كريات الدم الحمراء لتوقها عن نقلها لنسبنا عن طريق وخزه من طرف أنثى البعوض (*Anopheles*)

و في المغرب لم قضاء عليه ذا المرض الطفيلي منذ 2005، و تم الاعتراف بذلك من طرف منظمة الصحة العالمية كتم قضاء فيه عليه ذا المرض منذ 2010.

ورغم ذلك بقليل نسبنا مهندبا نوع آخر من الملاريا "مستورد" عن طريق مسافر من إلى المنطلق و بوءة من ألبانيا حدة وألعمل.

لوهذا السبب فإن الجيش المغربي الذي دعي في ذات لحفظ السلام في إفريقيا جنوب الصحراء غالباً يكونون معرضين للإصابة بالمرض.

و قد أولدنا من خلال سلسلة 97 حالة من الملاريا المستوردة المشخصة في صلالة علم الطفيليات والموضوعات حثمة مراقبة في صلالة المستشفيات و صلالة الطب الداخلي للمستشفى العسكري في مولاي عبد العزيز كذا اسمها بينه يناير و جندير 2017، لتشخيص الخليل و تبائية، التشخيصية العلاجية لوقائهم زاطعة مطع بالحق توصيل لتأطوية والدولية في ذلك.

و قد رسدنا في المجموع 97 جنديقاً موما في جمهورية أفريقية الوسطى ولانين ثلوا 18 حالة تبائية. و قد سجلت الأوقات حدة في 2014، 7 حالات في 2015، 43 حالة في 2016 و 67 حالة في 2017.

معدل العموع نلص ما بين 7.5 + 35.5 سنة (23-55)، جميع من جنس ذكري، وكانتم للإقامة في ظل قلة باعد معدل 6 أشهر. 17.5% من المصابين عانت إلى الامتداد كاسة جميل حلالتمع الجفانتت أول أدوية و قاية الكيفية حدها «Mefloquine» و قلة حذرة سوا قبالع تعليم التوقائية عائل الإقامة في الوتينحالتان لجنبيين جريد حين أعيدوا إلى الوطن دون تعمدالوقاية الكيمياء.

كانت الصدورة السوبريمية مثلبة الدمى في 99.15% (n=117) تبوعبة حالات الصداع مع اضطرابات تصببب نسبة 85.9% (n=101).

وعلى صعيد الاضطرابات الدموية لوظة التصفيحت في 87% مللحالات و فرق الدم في 30.51%

82.20% من الجانبلو بائي كسلن بهما «*P. ovale*» و 16.95% بسبب «*P. falciparum*» و سجلت الاجتماع في الولة حدة «*P. ovale + P. falciparum*» متوسط معدل تسمم الدم هو 0.3% وكانتم القيم تراوح ما بين 0.01% و 5%.

وعلى الصعيد العلاجي جميع الحالات التي وقفنا عليها عولجت عن طريق

*Arthemeter(40mg) + Lumefautrire(240)*

قصد ان في اليوم مدة 3 أيام وكانت نرجس تجا بة للعلاج ابيدة عند جميع المرضى  
كان عدد الالات المطرية المطلد تورد ة من جمة هوريل ة فوي قيا الوسطى في تزايد مسد تومر ما بين  
2013 و 2017

رغم أن « *P. falciparum* » هو النوع الماغي في هذال بلاد، كان « *P. ovale* » هو  
لأكثر تولجدا سفلسل تزارو بمه هذال جتمع ناول أدويا فوقه ليالكيمياء ائية التي ما نتجدوا ه نلسييا  
على « *P. ovale* » ل نة مع « *P. falciparum* » .  
إن قويدتس الملى حرابته ذال بالهدتعمال طوقوا ائية ترمي إلي حمة اية مره ذاله حشرة  
القا تلمت نذال من التوصل إلي تقلال مره ذال داء.

# REFERENCES



1- WHO. 2016 World Malaria Report

[http://www.who.int/malaria/publications/world - malaria - report - 2016/en/](http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/en/)

2- Berman E, Lombard N.

La République centrafricaine et les armes légères: une poudrière régionale. Small Arms Survey 2008.

[ <http://www.smallarmssurvey.org/fileadmin/docs/D-Book-series/book-07-CAR/SAS-Central-African-Republic-and-Small-Arms.pdf> ].

3- Maiga Y, Yatim D, Guillon B.

Neuropaludisme d'importation. Rev Neurol 2005;161:122-12.

4- Golvan YJ.

Eléments de parasitologie médicale. 2è édition. Paris : Flammarion ;1974. p. 81-108.

5- Gentilini M, Lagardere B, Richard-Lenoble D, Brucker G, Mouchet J, Rosenneim J.

Médecine tropicale. Paris : Flammarion médecine-sciences ;1986.p . 289-325.

6- Imbert P, Banerjee A.

Paludisme de l'enfant. Encyclopédie Médicochirurgicale, Pédiatrie 4-320-A-20, Maladies infectieuses 8-507-A-30, 2002 : 24p.

7- Saïssy JM.

Le paludisme grave ; Encyclopédie Médicochirurgicale, Anesthésie Réanimation, 36-984-B-10, 2001 : 12p.

8- Malvy D, Djossou F, Thierbaut R, Lebras M.

Plasmodies – Malaria, formes cliniques, diagnostic, Encyclopédie Médicochirurgicale, Maladies infectieuses, 8-507-A-20, 2000 : 16p.

9- Zerhounouni A.

Le paludisme à la province de Kenitra (état actuel 1990-1996). Thèse N° 157 année 1998, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

10- El Mahdi RIH.

Le paludisme : revue épidémiologique, aspects immunologiques et vaccination. Thèse N° 84 année 1997, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

11- Mouchet J, Carnevale P, Coosemans M, Julvez J, Manguin S, Richard Lenoble D et *al.*

Biodiversité du paludisme dans le monde. Paris :John Libbey Eurotext;2004. p.428

12- World Health Organization, Regional Office for the Eastern Mediterranean Morocco. Ministry of Health.

Le paludisme au Maroc: une lutte sans relâche, une perspective d'élimination  
Disponible en ligne : <http://www.who.int/iris/handle/10665/116539>

13- Del Prado IGR, Hernan GC, Moreno C L et *al.*

Malaria in developing countries. J Infect Dev Ctries 2014;8:001-004

14- Politique nationale de lutte contre le paludisme de la RCA.

Programme national de lutte contre le paludisme. BOALI, Octobre 2016.

[https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/documents/files/msp-rca\\_politique\\_pnlp\\_version\\_finale.pdf](https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/documents/files/msp-rca_politique_pnlp_version_finale.pdf)

15- Fernando SD, Booso R, Dharmawardena P, Harintheran A, Raviraj K, Rodrigo C et *al.*

The need for preventive and curative services for malaria when the military is deployed in endemic overseas territories: a case study and lessons learned. Mil Med Res. 2017 juin 6; 4: 19. doi: 10.1186 / s40779-017-0128-3. eCollection 2017.

16- Ajili F, Battikh R , Laabidi J , Abid R , Bousetta N , Jemli B et *al.*

Paludisme chez le personnel militaire tunisien après son retour d'une opération extérieure. *Malar Res Treat.* 2013; 2013: 359192. doi: 10.1155 / 2013/359192.

Epub 2013 23 mai.

17- Association française des enseignants de parasitologie et mycologie. Paludisme.

Lille: Université Médicale Virtuelle Francophone; 2014

18- Baird JK , Hoffman SL.

Primaquine therapy for malaria. *Clin Infect Dis* 2004;39 :1336-45

19- Halichidis S.

Imported Malaria. *J Trop Dis* 2013;1:e104

20- Barnadas C.

Epidémiologie moléculaire et résistance de *Plasmodium vivax* aux antipaludiques à Madagascar, Thèse de Médecine-Université Claude Bernard – Lyon1 N° 108-2008, Lyon.

21- Ben Daoud L.

Paludisme à *plasmodium ovale*: Expérience du service de médecine interne de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech Thèse N° 018 année 2018, faculté de médecine et de pharmacie-Marrakech.

22- Houzé S, Hubert V, Argy V , Joste V, Thellier MC.

Du CNR du Paludisme: Comparaison des accès à *Plasmodium ovale curtisi* et à *Plasmodium ovale wallikeri* dans le paludisme d'importation en France Métropolitaine 2016.

23- Velut G, Dia A, Briolant S, Javelle E, Pommier de Santi V, Bergera F et *al.*

Le paludisme: toujours d'actualité dans les armées françaises. *médecine et armées* 2018;46:1013-026.

24- Bronner U, Divis PC, Färnert A, Singh B.

Swedish traveller with Plasmodium knowlesi after visiting Malaysian Borneo. Malar J 2009;8:15.

25- Christian D.

Les parasites sanguicoles. Paludisme. [http://www.cytologie-sanguine.com/html/sang\\_patho.php](http://www.cytologie-sanguine.com/html/sang_patho.php)

26- Moulinier C.

Parasitologie et mycologie médicales : élément de morphologie et de biologie. Paris : Edition Médicales internationales;2003.p.796.

27- Werry M, Paskoff S.

Protozoologie médicale. Bruxelles : De Boeck Université ;1995. p.276.

28- Valeix N.

Parasitologie, mycologie : préparation pour le concours de l'internat en pharmacie. Belgique : Louvain-la Neuve : De Boeck Supérieur;2016. p.411.

29- Rodriguez MH and L. Hernandez-Hernandez F.

Insect-malaria parasites interactions: the salivary gland Insect Biochem Mol Biol 2004;34:615-24.

30- Association française des enseignants de parasitologie et mycologie.

Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Issy-les-moulineaux :edition elsevier masson ;2013. p.472.

31- Billker O, Miller AJ, Sinden RE.

Determination of mosquito bloodmeal pH in situ by ionselective microelectrode measurement : implications for the regulation of malarial gametogenesis. Parasitology 2000;120:547-51.

32- : Ones CM, Lee Y, Cuisine A, Collier T, Pringle JC, Muleba M, irlandais S et *al.*

Complete *Anopheles funestus* mitogenomes reveal an ancient history of mitochondrial lineages and their distribution in southern and central Africa. *Sci Rep* 2018;8:9054

33- Harbach RE.

Review of the internal classification of the genus *Anopheles* (Diptera : Culicidae). The foundation for comparative sytematics and phylogenetic research. *Bull Entomol Res* 1994;84:331-42.

34- Bates M.

The natural history of mosquitoes. New York: Macmillan Co;1949. p. 369.

35- Rodhain F, Bruce-Chwatt L, Perez C.

Précis d'entomologie médicale et vétérinaire : notions d'épidémiologie des maladies à vecteurs. Paris : Maloine ;1985. p. 459.

36- Ming L, Akbari O, and White BJ

Highly Efficient Site-Specific Mutagenesis in Malaria Mosquitoes Using CRISPR. *G3 : Genes, Genomes, Genetics* February 2018;vol. 8:2653-58.

37- Holstein M.

Etude sur l'anophélisme en AOF, Soudan Français, Bamako. *Bull Soc Path* 1949;42:374-8.

38- Yaro AS, Dao A, Adamou A, Crawford JE, Ribeiro JM, Gwadz R et *al.*

The distribution of hatching time in *Anopheles gambiae*. *Malar J* 2006;5:19.

39- Établissement interdépartemental pour la démoustication du littoral atlantique.

Le cycle de vie du moustique

<http://www.eidatlantique.eu/page.php?P=144>

40- Wilson DB, Boyd MF.

Malariology, Philadelphia : Saunder Ed, 1949. p. 800-09.

41- De Meillon B.

The Anophelini of the Ethiopian Geographical Region. Pub Sth air inst Med Res  
1947;49.

42- Politique nationale de lutte contre le paludisme en RCA-

[https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/documents/files/msp-rca\\_politique\\_pnlp\\_version\\_finale.pdf](https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/documents/files/msp-rca_politique_pnlp_version_finale.pdf).

43- Sinka ME, Bangs MJ, Manguin S, Rubio-Palis Y, Coetzee M, Mbogo CM et *al.*

A global map of dominant malaria vectors, Parasit Vectors 2012 Apr 4;5:69.

44- République Centrafricaine.

SUIVI DES OBJECTIFS DU MILLENAIRE POUR LE DEVELOPPEMENT. RAPPORT FINAL  
2015.

45- République Centrafricaine.

Plan Stratégique national faire reculer le paludisme 2007-2011.

46- Compte -rendu de la réunion de coordination su cluster santé.

Bulletin Humanitaire République Centrafricaine Avril 2016.

[https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/car\\_bulletin\\_humanitaire10.pdf](https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/car_bulletin_humanitaire10.pdf).

47- Rapport mondial sur le paludisme OMS 2016.

Profil de la République Centrafricaine 2016.

[http://www.who.int/malaria/publications/country-profiles/profile\\_caf\\_en.pdf?ua=1](http://www.who.int/malaria/publications/country-profiles/profile_caf_en.pdf?ua=1)

48- A.N.O.F.E.L.: Association Française des Enseignants et des Praticiens Hospitaliers Titulaires de Parasitologie et Mycologie Médicales, le paludisme,

2006:[http://www.uvp5.univparis5.fr/campus%2Dparasitologie/cycle2/default.asp?](http://www.uvp5.univparis5.fr/campus%2Dparasitologie/cycle2/default.asp?frame=sommaire)

frame=sommaire: consulté le 05/02/2008

49- Parola P, Minodier P, Soula G, Jaffré Y, Badiaga S, Retornaz S et *al.*

Le paludisme d'importation à l'Hôpital Nord de Marseille en 2001–2003 : étude prospective de 352 cas. *Med Mal Infect* 2005;35:482–88.

50- Fernando SD, Dharmawardana P, Semege S, Epasinghe G, Senanayake N, Rodrigo C et *al.*

The risk of imported malaria in security forces personnel returning from overseas missions in the context of prevention of re-introduction of malaria to Sri Lanka.

*Malar J* 2016 Mar 8;15:144. doi: 10.1186/s12936-016-1204-y.

51- Pagesa F, Orlandi-Pradinesb E, Corbelc V.

Vecteurs du paludisme : biologie, diversité, contrôle et protection individuelle

*Médecine et maladies infectieuses*, volume 37.issue 3 :2007 153-61.

52- El Wartiti MA.

Paludisme d'importation a l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat : données épidémiologiques (2000 – 2009). Thèse n°42 année 2010. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat

53- Samy J, Aigle L, Chinelatto M, Woloch A.

Paludisme d'importation au retour de l'opération « Licorne » : à propos de 32 cas survenus au 2e Régiment étranger de parachutistes. *Médecine et armées*

2010;38:83-87.

54- Anouti MA.

Le Paludisme d'Importation : Expérience de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech. Thèse N°:211. Présentée et soutenue publiquement le 29/11/2017.

55- Barrau M.

Evaluation du délai diagnostique du paludisme d'importation au CHU de Nantes de 2014 à 2015. Thèse N° : 085. Année 2017. Université de Nantes FACULTE DE

MADECINE ;

56- Malaria diagnostics technology and market landscape. Geneva: WHO; 2014

Bourée P. Aspects actuels du paludisme. Revue Francophone des Laboratoires, septembre-octobre 2006;385:25-38.

57- Deluot AM, Levillayer H, Poirot JL.

Diagnostic parasitologique du paludisme. Dévelop Santé [en ligne] 2008;189.

58- 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.

59- Camara B, Diouf S, Diagne I, Fall L, Ba A, Ba M et al.

Le paludisme grave de l'enfant en milieu hospitalier sénégalais. Med Mal Infect 2003;33:45-8.

60- Le Hesran J-Y.

Revue générale sur les particularités du paludisme chez l'enfant. Med Trop 2000;60:92-8.

61- Maitland K, Newton Charles RJC, Pollard AJ, Williams TN, Nadel S, Levin M.

Prise en charge du paludisme grave chez l'enfant: proposition de lignes directrices pour le Royaume-Uni. BMJ 2005;331(7512): 337-43.

62- Comité OMS d'experts du paludisme, Vingtième rapport. [http://www.who.int/malaria/docs/ecr20fr\\_2.htm](http://www.who.int/malaria/docs/ecr20fr_2.htm): consulté le 05/02/2008

63- Centers for Disease Control and Prevention.

Treatment of Malaria (Guidelines for clinicians). Atlanta: CDC; 2013.

<https://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/clinicalguidance.pdf>

64- Haute autorité de santé.

Évaluation des actes de diagnostic biologique des infections à Plasmodium Service évaluation des actes professionnels / décembre 2016.

65- Organisation mondiale de la santé.

Rapport 2015 sur le paludisme dans le monde.



66- Bursaux.

- La recherche antipaludéenne : un parent très pauvre de la recherche biomédicale.

Med Sci 1997;13:683-84.

67- Méah T.

Plan nationale de lutte contre le paludisme- Cote d'Ivoire. Directives de prises en charge du paludisme, 2013. <http://www.invest.gov.gn/document/plan-strategique-national-de-lutte-contre-le-paludisme-2013-2017>

68- Chagnon A.

Contribution de certaines anomalies biologiques au diagnostic du paludisme. Med Mal Infect 1999;29:302-6.

69- De Gentile L.

Diagnostic biologique du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. Méd Mal Infect 1999;29:187-203

70- De Laval F, Simon F, Bogreau H, Rapp C, Wurtz N, Oliver M et al.

Emergence of *Plasmodium ovale* malaria among the French armed forces in the Republic of Ivory Coast : 20 years of clinical and biological experience. CID 2014;58:122-28.

71- Vaubourdoulle M.

Infectiologie. 3ème édition. France : Wolters Kluwer;2007.p.103.

72- Casalino E.

Paludisme ; Encyclopédie Médico-Chirurgicale 24-135-B-10, 2004; 8p.

73- Marks M, Gupta-Wright A, Doherty JF, Singer M, Walker DM

Malaria in the intensive care unit. Br J Anaesth 2014;113:910-21.

74- Makler M, Palmer CJ, Ager AI.

A review of practical techniques for the diagnosis of malaria. Ann Trop Med Parasitol 1998;92:419-33.

75- République Démocratique du Congo Ministère de la Santé Programme National de Lutte Contre le Paludisme

Diagnostic microscopique du paludisme (3 planches).

[https://www.cdc.gov/dpdx/resources/pdf/benchAids/malaria/Congo\\_Bench\\_Aid\\_vF.pdf](https://www.cdc.gov/dpdx/resources/pdf/benchAids/malaria/Congo_Bench_Aid_vF.pdf)

76- Delaunay P, Estran-Pomares C, Marty P.

Diagnostic du paludisme : frottis sanguin, goutte épaisse et tests antigéniques. *Med Mal Infect* 2008;38:S121-S123.

77- Tlamçani I, Benjelloun S, Yahyaoui G, Benseddik N, Moudden MK, Er-rami M et al.

High imported malaria incidence at a Moroccan military hospital *Journal of Microbiology and Infectious Diseases* 2014; 4 (2): 44-49.

78- Chiodini PL, Bowers K, Jorgensen P, Barnwell JW, Grady KK, Luchavez J et al  
The heat stability of Plasmodium lactate dehydrogenase-based and histidine-rich protein 2-based malaria rapid diagnostic tests. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:331-37.

79- Hance P, Garnotel E, De Pina JJ, Vedy S, Ragot C, Chadli M et al

Test ImmunoChromatographiques rapides de détection du paludisme, principes et stratégies d'utilisation. *Med Trop* 2005;65:398-93.

80- WHO. The role of laboratory diagnosis to support malaria disease management. Report of a WHO Technical Consultation, 25-26 october 2004.

<http://malaria.who.int/docs/ReportLABdiagnosis-web.pdf>: consulté le 05/02/2008.

81- Organisation Mondiale de la Santé (OMS/WHO)

Directives pour le traitement du paludisme – 2e édition, 2011, 201 p. Consultable sur [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789242547924\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789242547924_fre.pdf)

82- Franzen T, Westin G, Shabo R, Aslund L, Perlmann H, Personn T, et al.

Analysis of clinical specimens by hybridization with probe containing repetitive DNA from *P. falciparum*. A novel approach to malaria diagnosis. *Lancet* 1984;1:525-8.

83- Berry A, Fabre R, Benoit-Vical F, Cassaing S, Magnaval JF.

Contribution of PCR-based methods to diagnosis and management of imported malaria. *Med Trop* 2005;65:176-83.

84- Berry A, Fabre R, Benoit-Vical F, Cassaing S, Magnaval JF.

Contribution of PCR based methods to diagnosis and management of imported malaria. *Med Trop* 2005;65:176-83

85- Ndao M, Bandyayera E, Kokoskin E, Gyorkos TW, MacLean JD, Ward BJ.

Comparison of blood smear, antigen detection, and nested-PCR methods for screening refugees from regions where malaria is endemic after a malaria outbreak in Quebec Canada. *J Clin Microbiol* 2004;42:2694-700.

86- Bharti AR, Letendre SL, Patra KP, Vinetz JM.

Malaria diagnosis by a Polymerase Chain Reaction based assay using a pooling strategy. *Am J Trop Med Hyg* 2009;81:754-57.

87- : Minodier P.

Dépistage du paludisme : tests rapides. *Journal de pédiatrie et puériculture* 2005;18:386-38.

88- : Lecamus JL, Raphenon G.

Diagnosis of malaria in the field by fluorescence microscopy using QBC capillary tubes. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992;86:460.

89- Chotivanich K, Silamut K, Day NPJ.

Laboratory diagnosis of malaria infection-a short review of methods. *Aust J Med Sci* 2006;27:11-15.

90- Baird JK, Purnomo, Jones TR.

Diagnosis of malaria in the field by fluorescence microscopy of QBC capillary tubes. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1992;86:3-5.

91- Gaye O, Laughlin GMC, Diouf M, Diallo S.

Etude comparative de cinq methods de diagnostic biologique du paludisme: la goutte épaisse, la method QBC, la sonde à ADN, la PCR et le parasight f test.

Médecine d'Afrique Noire 1998;45:4.

<http://slideplayer.fr/slide/468244/>

92- Organisation mondiale de la santé. Programme mondial de lutte antipaludique.

Note d'orientation sur le diagnostic du paludisme dans les contextes de faible transmission. Genève: OMS; 2014.

<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/policybrief-diagnosis-low-transmission-settings/fr/>

93- Kobayashi T, Gamboa D, Ndiaye D, Cui L, Sutton PL, Vinetz JM.

Malaria diagnosis across the international centers of excellence for malaria research: Platforms, performance, and standardization. Am J Trop Med Hyg 2015;93:99-109.

94- World Health Organization.

WHO evidence review group on Malaria diagnosis in low transmission settings. WHO Headquarters, Geneva, 16-18 December 2013. Genève: WHO; 2014.

[http://www.who.int/malaria/mpac/mpac\\_mar2014\\_diagnosis\\_low\\_transmission\\_settings\\_report.pdf](http://www.who.int/malaria/mpac/mpac_mar2014_diagnosis_low_transmission_settings_report.pdf).

95- Castelli F, Dutoit E, Manca N.

Plasmodium species. Dans: Société française de microbiologie, Cornaglia G, Courcol R, Hermann JL, Kahlmeter G, Peigne-Lafeuille H, et al., ed. European manual of clinical microbiology. Paris: SFM; 2012. p. 389-96.

96- Bourlet T, Courol R, Hermann JL, et al.

Paludisme. Chapitre 110 dans: Société française de microbiologie, Société française de mycologie médicale, Société française de parasitologie. Rémic 5.1 - Référentiel en microbiologie médicale. Paris: SFM; 2015. p.803.

97- La lettre du CEDIM 11e année. Bulletin d'information pharmacothérapeutique du bourkina Faso.

ISSN 0796-7802 volume 9, 2006;29:33-48.

98- Malvy D, Djossou F, Receveur MC, Le Brass M.

Plasmodies: traitement, prévention. encyclopédie Médicochirurgicale Maladies infectieuses, 8-507-A-25, 2000 ; 17p.

99- : Dictionnaire Vidal 2007.

100- Taoufik J.

Précis de chimie thérapeutique. Collection MEDIKA, la référence médicale

101- Dubos F, Dellatre P, Demar M, Carme B.

Efficacité et tolérance de la méfloquine dans le traitement du paludisme à *P. falciparum* du nourrisson et de l'enfant. Archives de pédiatrie 2003;10:25-30.

102- Bourchaud O, Bruneel F, Schiemann R, Peytavin G.

Severe Cardiac Toxicity due to Halofantrine: Importance of Underlying Heart Disease.

J Travel Med 2002;9:214-15.

94- Lavallée I, Marc E, Moulin F, Treluyer JM, Imbert P, Gendrel D.

Troubles du rythme et allongement de l'espace QT sous halofantrine. Archives pédiatriques 2001;8:795-800.

104- Aika A, Omari, Gamble C, Garner P.

Artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria: a systematic review. Tropical Medicine and International Health volume 9 2004;2:192-9.

105- World health organization.

Guidelines for treatment of malaria.

<http://www.who.int/malaria/docs/TreatmentGuidelines2006.pdf>: consulté le 15/02/2006

106- Edwards G, Biagini GA.

Resisting resistance: dealing with the irrepressible problem of malaria. Br J Clin Pharmacol volume 61 2006;6:690-3.

107- Golenser J, Waknine JH, Krugliak M, Hunt NH, Grau GE.

Current perspectives on the mechanism of action of arthemisinins. Inter J Parasitol 2006;36:1427-44.

108- Winstanley P.

Chlorproguanil-dapsone (LAPDAP) for uncomplicated falciparum malaria. Tropical Medicine and International health volume 6 2001;11:2791-5.

109- Kitchener S, Nasverld P, Bennett S, Torresi J.

Adequate primaquine for Vivax Malaria. J Travel Med 2005;12:133-5.

110- Edstein MD, Kocisko DA, Brewer TG, Walsh DS, Eamsila C, Charles BG.

Population pharmacokinetics of the new antimalarial agent tafénoquine in Thai soldiers. Blackwell Science Ltd Br J Clin Pharmacol 2001;52:663-70.

111- Shanks GD, Oloo AJ, Aleman GM, Ohrt C, Klotz FW, Braitman D et al

A New Primaquine Analogue, Tafenoquine (WR 238605), for Prophylaxis against *Plasmodium falciparum* Malaria. Clin Infect Dis 2001;33:1968-74.

112- Walsh DS, Eamsila C, Sasiprapha T, Sangkharomya S, Khaewsathien P, Supakalin P, Tang DB et al .

Efficacy of Monthly Tafenoquine for Prophylaxis of Plasmodium vivax and Multidrug-Resistant P. falciparum Malaria. J Infect Dis 2004;190:1456-63.

113- Hale BR, Owusu-Agyei S, Fryauff DJ, Koram KA, Adjuik M, Oduro AR et *al.*

A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of tafenoquine for weekly prophylaxis against *plasmodium falciparum*. Clin Infect Dis 2003; 36(5): 541-549.

114- Ministère de la Santé Publique du Maroc.

Guide de prise en charge thérapeutique du paludisme importé 2014

115- Cobelens FG, Leentvaar-Kuijpers A.

Compliance with malaria chemoprophylaxis and preventative measures against mosquito bites among Dutch travellers. Trop Med Int Health 1997 Jul;2(7):70513.

116- : Huzly D, Schonfeld C, Beuerle W, Bienzle U.

Malaria Chemoprophylaxis in German Tourists : A Prospective Study on Compliance and Adverse Reactions. J Travel Med 1996 Sep 1;3(3):148155.

117- : Sangba ML, Deketramete T, Wango SP, Kazanji M, Akogbeto M, Ndiath MO.

Insecticide resistance status of the *Anopheles funestus* population in Central African Republic: a challenge in the war. Parasit Vectors. 2016 Apr 25;9:230. doi:

10.1186/s13071-016-1510-9.

118- Cuamba N, Morgan JC, Irving H, Steven A, Wondji CS.

High level of pyrethroid resistance in an *Anopheles funestus* population of the Chokwe District in Mozambique. PLoS One 2010;5(6):e11010. doi:

10.1371/journal.pone.0011010.

119- Morgan JC, Irving H, Okedi LM, Steven A, Wondji CS.

Pyrethroid resistance in an *Anopheles funestus* population from Uganda. PLoS One. 2010;5(7):e11872. doi: 10.1371/journal.pone.0011872

120- Brooke BD, Kloke G, Hunt RH, Koekemoer LL, Temu EA, Taylor ME et *al*

Bioassay and biochemical analyses of insecticide resistance in southern

African *Anopheles funestus* (Diptera: Culicidae). Bull Entomol Res. 2001;91(4):265-72.

121- Djouaka R, Irving H, Tukur Z, Wondji CS.

Exploring mechanisms of multiple insecticide resistance in a population of the

malaria vector *Anopheles funestus* in Benin. PLoS One. 2011;6(11):e27760. doi:

10.1371/journal.pone.0027760.

122- Okoye PN, Brooke BD, Koekemoer LL, Hunt RH, Coetzee M.

Characterisation of DDT, pyrethroid and carbamate resistance in *Anopheles*

*funestus* from Obuasi, Ghana. Trans R Soc Trop Med Hyg 2008;102(6):591-8. doi:

10.1016/j.trstmh.2008.02.022.

123- Olé Sangba ML, Sidick A, Govoetchan R, Dide-Agossou C, Ossè RA, Akogbeto

M et *al*.

Evidence of multiple insecticide resistance mechanisms in *Anopheles gambiae*

populations in Bangui, Central African Republic. Parasit Vectors.

2017Jan13;10(1):23. doi: 10.1186/s13071-016-1965-8.

124- Enayati A, Hemingway J.

Gestion du paludisme: passé, présent et futur. Annu Rev Entomol 2010;55:569-

91. doi: 10.1146 / annurev-ento-112408-085423.

125- Ranson H, Lissenden N.

Résistance aux insecticides chez les moustiques africains *anophèles*. Une situation

qui s'aggrave et qui nécessite une action urgente pour maintenir le contrôle du

paludisme Tendances Parasitol. 2016; 32 (3):187-96. doi:10.1016/j.pt.2015.11.010



126- : OMS Genève 1999.

La lutte antivectorielle - Méthodes à usage individuel et communautaire - Sous la direction de Jan A. Rozendaal. <http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/who/lutte.pdf>: consulté le 25/02/2008.

127- Guillet P, N'Guessan R, Darriet F, Traore-Lamizana M, Chandre F, Carnevale P. Combined pyrethroid and carbamate 'two-in-one' treated mosquito nets: field efficacy against pyrethroid-resistant *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus*. *Med Vet Entomol* 2007;15:105-12.

128- : Hougard JM.

Les moustiquaires imprégnées. *Pour la science* - N° 366 avril 2008.

[https://mivegec.ird.fr/images/stories/PDF\\_files/1058.pdf](https://mivegec.ird.fr/images/stories/PDF_files/1058.pdf)

129- : Pages F, Orlandi-pradines E, Corbel V.

Revue générale. Vecteurs du paludisme : biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. *Méd Mal Infect* 2007;37:153-61.

130- : Charlwood JD, Alc^antara J, Pinto J, Sousa CA, Romp~ao H, Gil V et al .

Do bednets reduce malaria transmission by exophagic mosquitoes? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005;99:901-4.

131- Sreehari U, Razdan RK, Mittal PK, Ansari MA, Rizvi MMA, Dash AP.

Impact of Olyset® Nets on malaria transmission in India. *J Vect Borne Dis* 2007;44:137-44.

132- Curtis CF et Mnzava AEP

Lutte antipaludique : comparaison entre les pulvérisations domiciliaires et l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide. *Bulletin of the World Health Organization*, 2000, 78 (12): 1389-400.

133- Henry MC, Assi SB, Rogier C, Dossou-Yovo J, Chandre F, Guillet P, et al.

Protective efficacy of lambda-cyhalothrin treated nets in Anopheles gambiae pyrethroid resistance areas of Cote d'Ivoire. Am J Trop Med Hyg 2005; 73: 859- 64.

134- World Health Organization.

The Abuja Declaration and the plan of action. An extract from the African Summit on Roll Back Malaria 25 April 2000.

135- World Health Organization.

The World Health Report 2005 - make every mother and child count.

136- Guillet P, Alnwick D, Cham MK, Neira M, Zaim M, Heymann D, et al.

Longlasting treated mosquito nets: a breakthrough in malaria prevention. Bulletin of the World Health Organ 2001; 79: 998

137- Minodier P, Noël G, Laporte R.

Chimioprophylaxie du paludisme. Journal de Pédiatrie et de Puériculture 2011;24:244-52.

138- Guide de paludisme en Tunisie (2016) - Ministère de la santé.

<http://www.santetunisie.rns.tn/images/anisdoc/gp842016.pdf>

139- Berman E, Lombard N.

La République centrafricaine et les armes légères: une poudrière régionale. Small Arms Survey 2008.

[ <http://www.smallarmssurvey.org/fileadmin/docs/D-Book-series/book-07-CAR/SAS-Central-African-Republic-and-Small-Arms.pdf> ].

140- OIM.

Les dimensions migratoires de la crise en République centrafricaine: considérations à court, moyen et long terme. Document de travail 2014. Département des opérations et des situations d'urgence. Organisation internationale pour la migration, Genève, Suisse.

[ <https://www.iom.int/files/live/sites/iom/files/Country/docs/Migration-Dimensions-of-the-Crisis-in-CAR.pdf> ].

141- Gayer. M , Legros. D , Formenty. P, et A. Connolly. M.

Conflit et maladies infectieuses émergentes.

142- Central African Republic | Médecins Sans Frontières (MSF) International

[ <http://www.msf.org/central-african-republic> ].

143- Gayer M, Legros D, Formenty P, Connolly MA.

Conflit et maladies infectieuses émergentes. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1625-31. doi: 10.3201 / eid1311.061093.

144- Health Information for Travelers to Central African Republic

[<http://wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/traveler/none/central-african-republic>].

145- Madamet M, Gaillard T, Velut G, Ficko C, Houze P, Bylicki C, et *al.*

Malaria prophylaxis failure with doxycycline, Central African Republic, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(8):1485-6.

146- Fernando. SD, Booso. R, Dharmawardena. P, Harintheran. A, Raviraj. K, Rodrigo. C et *al.*

The need for preventive and curative services for malaria when the military is deployed in endemic overseas territories: a case study and lessons learned. *Mil Med Res.* 2017 Jun 6;4:19.

147- Créach. MA, Velut. G, de Laval. F, Briolant. S, Aigle. L, Marimoutou C et *al.*

Factors associated with malaria chemoprophylaxis compliance among French service members deployed in Central African Republic. *Malar J* 2016 Mar 17;15:174.

148- Legros F, Bouchaud O, Ancelle T, Arnaud A, Cojean S, Le Bras J et *al*

Facteurs de risque du paludisme à *Plasmodium falciparum* mortel importé , France, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 2007;13:883-8.

149- Mali S, Steele S, Slutsker L, Premier ministre Arguin.

Surveillance du paludisme - États-Unis, 2006. *MMWR Surveill Summ.* 2008; 57:24-39.

150-Ollivier L, Michel R, Carlotti MP, Mahé P, Romand O, Todesco A et *al*.

Chemoprophylaxis compliance in a french battalion after returning from malaria endemic area. *J Travel Med* 2008;15:355-7

151- Machault V, Orlandi-Pradines E, Michel R, Pages F, Texier G, Pradines B et *al*.

Remote sensing and malaria risk for military personnel in Africa. *J Travel Med* 2008;15:216-20.

152- Lewis SJ, Davidson RN, Ross EJ et *al*.

Severity of imported *falciparum* malaria: effect of taking antimalarial prophylaxis. *BMJ* 1992 ; 305 : 741-3.

153- Danis M, Legros F, Gay F, Brousse G, Bricaire F, Gentilini M.

Paludisme d'importation en France (Paris, France). *Méd Mal Infect* 1999;Vol(29),(Suppl 3):257-73.

154- Corne P, Amalric-diop A, Basset D et *al*.

Paludisme grave chez l'adulte : étude rétrospective de 29 cas. Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse, Paris 2003 ; 84/15c.

155- 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;167:684-9.

156- Rebbani H:

Le paludisme d'importation dans les armées à propos de cas ayant séjourné en Ex-Zaire et en Côte d'Ivoire. Thèse N°133/14. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat 2014.

157- Doolan DL, Martinez A.

Immune response to pre-erythrocytic stages of malaria parasite, In *Current Molecular Medicine* 2006;169-185.

158- Rogier C, Orlandi-Pradines E, Fusai T, Pradines B, Briolant S, Almeras L.

Vaccins contre le paludisme : perspectives et réalité. *Med Mal Infect* 2006;36:414-22.

159- Roitt IM, Brostoff J, Male D.

*Immunologie*. Bruxelles : Boeck 2002.p.277-84.

160- Barry AE, Arnott A.

Strategies for designing and monitoring malaria vaccines targeting diverse antigens. *Front Immunol* 2014;5:359.

161- Sirima S B, Consens S, Druilhe P.

Protection against malaria by MSP3 candidate vaccine. *N. Engl. J. Med.*, 2011;365:1062-4.

162- Kieny MP.

Vaccins contre le paludisme : état d'avancement, In *Médecine tropicale* 2003;63:245-6.

163- Puijalon O, 2002.

Vaccin contre le paludisme : un long chemin semé d'embûches, In Annales de l'institut Pasteur 2002;79-104.

164- Genton B.

Malaria vaccines : development of new technologies to protect populations, In Médecine des voyages 2001;2348:7-14.

## ANNEXES N°1

Date :

Nom :

Prénom :

Age :

Profession :

Lieu de séjour :

Du ..... /...../..... au ...../...../.....

Chimioprophylaxie : oui  non

Nature :

régulièrement suivie

mal suivie

Chimioprophylaxie après le retour : oui  non

ATCD paludisme : oui  non

Signes cliniques :

Fièvre

Céphalées

Troubles digestifs

Troubles respiratoires

Troubles neurologiques

Traitement en cours :

Bilan biologique : GB :..... Hb :..... PLT :.....

Espèce :

Parasitémie :

## ANNEXE N°2

Répartition géographique des zones de chloroquinorésistance pour le traitement prophylactique (selon l'OMS) :

<p><b>ZONE I</b> Pas de chloroquinorésistance</p>	<p>Algérie, Argentine(Nord), Arménie, Azerbaïdjan, Belize, Iles du cap vert, Chine(Nord-est), Corée du sud, Costa Rica, Egypte(Fayoum), Guatemala, Haïti, Honduras, Irak, Mexique, Nicaragua, Panama , Paraguay(Est),Nouvelle-Guinée, Pérou, République dominicaine, El Salvador, Syrie,Tadjikistan, Turquie, Venezuela</p>
<p><b>ZONE II</b> Chloroquinorésistance présente</p>	<p>Burkina-Faso, Colombie (Hors Amazonie), Emirats arabes unis, Gambie, Inde, Indonésie, Iran, Madagascar, Mali, Mauritanie, Népal, Niger, Oman, Iles salamon, Sri Lanka, Tadjikistan, Tchad, Vanuatu</p>
<p><b>ZONE III</b> Chloroquinorésistance</p>	<p>Afghanistan, Afrique du sud (Nord), Angola, Arabie saoudite, Bangladesh,Benin, Bhoutan, Bolivie(Amazonie), Botswana, Brésil (Amazone), Burundi,Cameroun, Chine (yunnan, hainan), Colombie (Amazonie), Comores,Congo, Cote d'ivoire, Djibouti, Equateur, Erythrée, Ethiopie, Gabon, Ghana, Guinée, Guinée-Bissau, GuinéeEquatorial, Guyana, Guyana française, Inde (Assam), Indonésie (Irian jaya), Kenya, Laos, Liberia, Malaisie, Malawi , Mayotte, Mozambique Myanmar, Namibie, Nigeria, Ouganda, Pakistan, Papouasie, Nouvelle-Guinée, Pérou (Amazonie), Philippines, République centrafricaine, République démocratique du Congo (ex Zaire), Rwanda, Sao Tomé et Príncipe, Sénégal, Sierra Léone, Somalie, Soudan, Surinam, Swaziland, Tanzanie, Thaïlande, Timor oriental, Togo, Venezuela, Vietnam, Yémen, Zambie, Zimbabwe .</p>