



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

**UNIVERSITE MOHAMMED V-RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE RABAT**



**ANNEE : 2021**

**THÈSE N° : 166**

**LE PALUDISME D'IMPORTATION CHEZ LES MILITAIRES  
AYANT SEJOURNE EN AFRIQUE SUBSAHARIENNE  
EXPERIENCE DU SERVICE DE PARASITOLOGIE DE  
L'HOPITAL MILITAIRE MY ISMAIL DE MEKNES  
THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2021*

*PAR*

***Mme. MERRAS Karima***

*Née le 11/05/1995 à Tahla*

*De l'Ecole Royale Du Service De Santé Militaire-Rabat.*

***Pour l'obtention du diplôme***

***De Docteur en Médecine.***

**MOTS CLES :** Paludisme d'importation - Militaires – Biologie – chimioprophylaxie – Meknès.

**Membres du jury :**

**Monsieur Lhousaine BALOUCH**

Professeur de Biochimie-Chimie

**Mohammed ER-RAMI**

Professeur en parasitologie

**AOUFI Sarra**

Professeur en parasitologie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَالْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003: Professeur AbdelmajidBELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

***Doyen***

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

***Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines***

Professeur Brahim LEKEHAL

***Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération***

Professeur Toufiq DAKKA

***Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie***

Professeur Younes RAHALI

***Secrétaire Général***

Mr. Mohamed KARRA

***\* Enseignants Militaires***

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne – Clinique Royale

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

Pr. SETTAF Abdellatif

Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne –Doyen de la FMPR

Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO

Pr. BAYAHIA Rabéa

Néphrologie

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Chirurgie Générale

Pr. BENSOUHA Yahia

Pharmacie galénique

Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

Pr. BEZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

#### Méd.Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique \_\_\_

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale Doyen de FMPT

Pr. BENSOUHA Adil

Anesthésie Réanimation

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Gastro-Entérologie

Pr. CHRAIBI Chafiq

Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya

Cardiologie

Pr. JIDDANE Mohamed

Anatomie

Pr. TAGHY Ahmed

Chirurgie Générale

Pr. ZOUHDI Mimoun

Microbiologie

\* *Enseignants Militaires*

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

*Doyen de la FMPA*

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

\* Enseignants Militaires

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Abdesslam Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

**\* Enseignants Militaires**

## Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

## Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
*V-D chargé Aff Acad. Est.*

Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie Dir.-Adj. HMI Mohammed V  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique

\* Enseignants Militaires

Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*  
Pédiatrie

**\* Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

**AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*

Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire.

**Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale

**\* Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhousain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed \*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad \*  
Pr. OUZZIF Ezzohra \*  
Pr. RABHI Monsef \*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TABERKANET Mustafa \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*

Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie

**\* Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamyia  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie- Chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice

**\* Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. RAISSOUNI Maha \*

**Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahti  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSGHIR Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek

Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Cardiologie

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale

**\* Enseignants Militaires**

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

**\* Enseignants Militaires**

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale\*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génécologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Médecine Interne  
Génécologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

**\* Enseignants Militaires**

### **AOÛT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

### **JUIN 2017**

Pr. ABBI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie générale  
Immunologie

### **Mai 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie –Réanimation  
urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Oncologie Médicale

### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

**\* Enseignants Militaires**

## **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq \*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid \*  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah \*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham \*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*  
Pr. CHAFRY Bouchaib \*  
Pr. CHAHDI Hafsa \*  
Pr. CHERIF EL ASRI Abad \*  
Pr. DAMIRI Amal \*  
Pr. DOGHMI Nawfal \*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham \*  
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi \*  
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman \*  
Pr. EL KAOUI Hakim \*  
Pr. EL WALI Abderrahman \*  
Pr. EN-NAFAA Issam \*  
Pr. HAMAMA Jalal \*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib \*  
Pr. HJIRA Naoufal \*  
Pr. JIRA Mohamed \*  
Pr. JNIENE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham \*  
Pr. MAHFOUD Tarik \*  
Pr. MEZIANE Mohammed \*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes \*  
Pr. MOUZARI Yassine \*  
Pr. NAOUI Hafida \*  
Pr. OBTEL Majdouline  
Pr. OURRAI Abdelhakim \*  
Pr. SAOUAB Rachida \*  
Pr. SBITTI Yassir \*  
Pr. ZADDOUG Omar \*  
Pr. ZIDOUH Saad \*

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-orthopédie  
Traumatologie-orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-réanimation  
Pharmacie Galénique  
Virologie  
Gynécologie-obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine Interne  
Physiologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-réanimation  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-réanimation

**\* Enseignants Militaires**

## **2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

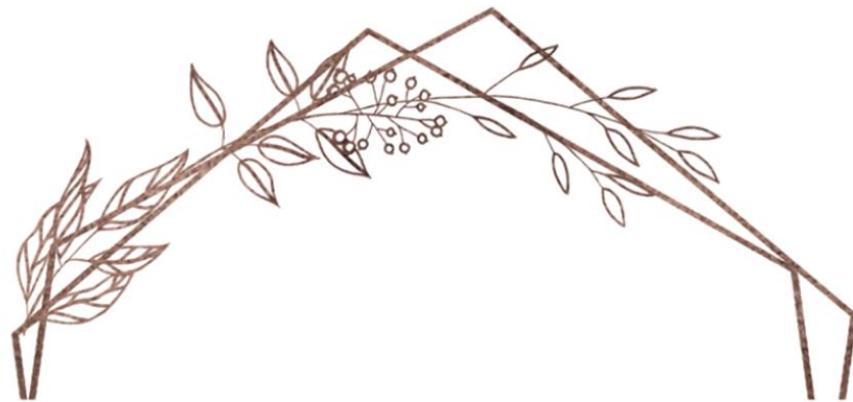
### **PROFESSEURS HABILITES**

Pr BENZID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie-chimie
Pr DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr RAMLI Youssef	Chimie
Pr SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

*Mise à jour le 05/03/2021*

***KHALED Abdellah***

***Chef du Service des Ressources Humaines  
FMPR***



# DEDICACES



*Je dédie cette thèse à...*

**À  
FEU SA MAJESTE LE ROI  
HASSAN II**



*Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.*

**À  
SA MAJESTÉ LE ROIMOHAMED VI  
CHEF SUPRÊME ET CHEF D'ETAT-MAJOR GÉNÉRAL DES FORCES  
ARMÉES ROYALES  
ROI DU MAROC ET GARANT DE SON INTÉGRITÉ TERRITORIALE**



*Qu'Allah le glorifie et préserve son Royaume.*

**À**  
**SON ALTESSE ROYALE**  
**LE PRINCE HÉRITIER**  
**MOULAY EL HASSAN**



*Que Dieu le garde.*

**À**  
**SON ALTESSE ROYALE**  
**LE PRINCE MOULAY RACHID**



*Que Dieu le protège.*

À

**TOUTE LA FAMILLE ROYALE**

**À**

**Monsieur le Général de Corps d'Armée**

**Abdelfattah LOUARAK**

**Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud**

*En témoignage de notre grand respect*

*Notre profonde considération et sincère admiration*



**À**

**Monsieur le Médecin Général de Brigade**

**Mohammed ABBAR**

**Professeur d'Urologie.**

**Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.**

*En témoignage de notre grand respect,*

*Et notre profonde considération*

**À**

**Monsieur le Médecin Général de Brigade El Mehdi ZBIR**  
**Professeur en Cardiologie Directeur de l'HMIMV –Rabat.**

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*



**À**

**Monsieur le Médecin Général de Brigade**  
**Abdelatif BOULAHYA**

**Professeur de Chirurgie Cardio-vasculaire Directeur de l'Hôpital**  
**Militaire Avicenne de Marrakech**

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*

**À**

**Monsieur le Médecin Colonel Major Mohammed EL BAAJ**  
**Professeur de Médecine Interne, Directeur de l'HMMI-Meknès.**

*En témoignant de notre grand respect  
et notre profonde considération*



**À**

**Monsieur le Médecin Colonel Major AMEZIANE Taoufiq**  
**Professeur de médecine interne**  
**Directeur de l'E.R.S.S.M.**

*En témoignage de notre grand respect  
Et notre profonde considération.*

**À**

**Monsieur le Médecin Colonel Abderrahmane ELMATAR**  
**Commandant du groupement formation et instruction ERSSM**

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*

*A ma Mère chérie :*

*AZEGRAR MAHJOUBA*

*La plus belle des mamans, autant d'expressions aussi éloquentes  
soient-elles ne sauraient faire preuve de degré de l'amour que  
j'éprouve pour toi, tu n'as jamais cessé de me soutenir et m'épauler  
durant toutes ces années difficiles de mes études, tu es toujours  
présente à mes côtés pour me rassurer*

*Une source infinie de patience, de sacrifice. Ta prière et ta  
Bénédictioin m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie.*

*Bien que je dise, je ne pourrais jamais exprimer ma profonde  
reconnaissance, j'espère qu'en ce jour l'un de tes rêves se réalise à  
travers moi et j'espère de tout mon cœur ne jamais te décevoir ni  
trahir ta confiance maman.*

*A toi, je dédie ce travail en gage de mon respect le plus profond. Que  
DIEU tout puissant te préserve et t'accorde de la santé, bonheur, et  
la langue vie.*

*أحبك أمي*



*A mon cher père :*

**MERRAS MOHAMMED**

*A toi mon père, je te dédie ce travail qui est le fruit de tous les sacrifices  
et les efforts déployés pour notre éducation.*

*Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite et le bon chemin.*

*Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai  
toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir et  
j'espère rester toujours à la hauteur de tes attentes mon père.*

*Que DIEU tout puissant te préserve et t'accorde de la santé, bonheur,  
et la longue vie.*

*أحبك أبي*



*A ma chère sœur Fatima et sa petite famille : Yassine et Israe*

*A toi ma grande sœur, tu sais que l'amour fraternel que je te porte est inconditionné et sans limite, je veux te dire MERCI ma sœur pour tout ce que tu as fait pour moi, c'est grâce à toi que j'ai choisi de faire mes études en médecine, et c'est grâce à tes encouragements que j'ai pu supporter toutes les difficultés de ce cursus, sans toi ma thèse n'aurait pas vu le jour.*

*A toi Yassine, tu es mon grand frère que je n'ai pas eu, merci être toujours présent à mes côtés et de me donner de ton temps de ton énergie, et me rassurer toujours.*

*Israe ma chérie tu es devenue une source de mon bonheur et ma motivation.*

*Je vous remercie énormément pour tous les moments qu'on a partagé ensemble, nos joies, et pour votre aide et je vous souhaite tout le bonheur du monde.*



*A mon petit frère mohcine*

*A toi mon petit, merci d'être toujours à mes côtés, à travers ce travail je  
veux t'exprimer mon frère mes sentiments de tendresse et mon  
attachement à toi, je, me souviens de tous nos moments d'enfance qu'on  
a passé, nos fou-rires.*

*Je te souhaite un avenir brillant et plus heureux, je t'aime très fort mon  
frère.*

*A mes la mémoire de mes grands-parents paternels*

*A mes grands-parents maternels*

*A toutes mes tantes et mes oncles*

*A mes cousines*

*Et a tous les membres de la familles Merras et Azegrar*

*A mes très chères amies :*

*Nada baabouchi Afaf yacine*

*Meriam amanahou Katy rajaa*

*Chaimae maatallaoui*



*“L’AMITIE EST ETRE UN GARDIEN DEVANT LA PORTE OU  
CACHE SA VIE PRIVEE, C’EST ETRE CELUI QUI  
N’OUVRIRA JAMAIS CETTE PORTE, QUI N’A PERSONNE  
NE PERMETTRA DE L’OUVRIR”  
“KUNDERA”*

*My partner in crime, **afaf**, tu es ma première amie que je me suis fait  
dans ma vie estudiantine je me souviendrai toujours de nos fou-rires  
pendant des heures, nos moments de joie et surtout de folie. J'espère que  
notre amitié durera jusqu'à l'éternité et ne jamais te perdre.*

*Mon binôme, **nada**, toutes les deux on a vécu tellement d'aventures  
depuis notre rencontre, tu es ma confidente qui est toujours là pour moi  
pour me conseiller, me motiver. Tous mes souvenirs avec toi resteront  
gravés a jamais dans ma mémoire. Je prie Dieu de nous garder ensemble  
pour toujours.*

*A ma **mimi**, la fidèle et la plus sage, à qui je peux me confier sans être  
juger, merci pour ton soutien, tu m'as énormément aidé, j'ai toujours pu  
compter sur toi, j'ai trop hâte de découvrir ce que l'avenir nous réserve  
dans notre histoire.*



*A Katy, la plus douce et la plus calme, je remercie Dieu d'avoir croisé nos deux chemins, j'ai de la chance de t'avoir dans ma vie, merci ma chérie pour tout ce que tu as fait pour moi, et de m'apprendre qu'est-ce l'amie fidèle.*

*A Chaimae, ma fofolle, ta sincérité et ton humeur font de toi une personne agréable, on a des caractères différents mais c'est cette différence qui nous complète, merci pour la positivité et tes précieux conseils que tu m'apporte chaque jour.*

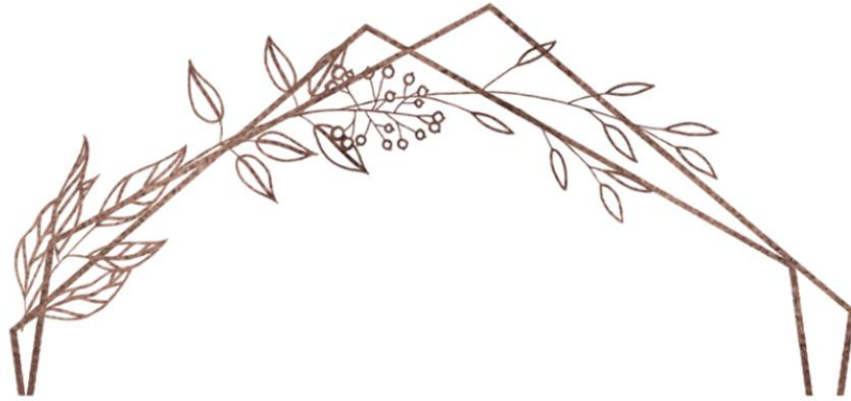
*A mon amie Dr Souad Kerroumi*

*J'ai eu de la chance de partager ma dernière année de formation avec toi, merci pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble durant nos gardes*

*Une belle rencontre qui m'a apporté que du bien, je te souhaite ma chérie tout le bonheur du monde.*

*A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer*





**REMERCIEMENT**



*A notre maitre et président de thèse*  
*Monsieur le professeur BALOUCH LHOUSAINÉ*  
*Professeur biochimie-chimie*  
*HMMI-Meknès*

*Nous sommes très honorés par votre présence dans la présidence de notre*  
*jury de thèse*

*Je vous remercie grandement cher maitre d'avoir accepté de siéger dans*  
*ce jury pour juger mon travail*

*Veillez recevoir Cher maitre l'expression de mon profond respect et de*  
*notre sincère reconnaissance.*



*A notre maitre et rapporteur de thèse  
Monsieur le professeur Mohammed ER-RAMI  
Professeur en parasitologie-mycologie  
HMMI-Meknès*

*Je suis très honorée et fière de vous avoir comme encadrant de ce travail  
Merci cher professeur pour votre patience à diriger ce travail.  
Vous avez toujours fait preuve d'une grande disponibilité à mon égard,  
Veuillez trouver en ce document le témoignage de ma grande estime.*



*Notre maître et juge de thèse*  
*Professeur AOUI Sarra*  
*Professeur en parasitologie-mycologie*  
*Hôpital Ibn Sina- Rabat*

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi  
notre honorable jury.*

*Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage de  
notre grand respect.*





# LISTE DES ILLUSTRATIONS

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 et 2 : Militaires marocains en mission de maintien de paix en Afrique subsaharienne. [Photo service de parasitologie-mycologie HMMI – Meknès]....	6
Figure 3: Répartition des cas en fonction des molécules utilisées en chimioprophylaxie.....	12
Figure 4 : répartition des cas selon leurs signes cliniques. ....	13
Figure 5: la répartition des cas selon l'espèce plasmodiale .....	14
Figure 6: la répartition annuelle des cas de paludisme d'importation .....	15
Figure 7: Trophozoïte jeune de <i>P. malariae</i> présentant un noyau rouge, une vacuole incolore et un cytoplasme bleu (aspect en bague à chaton). [Photo service de parasitologie-mycologie HMMI – Meknès] .....	25
Figure 8: Schizonte de <i>P. malariae</i> présentant plusieurs noyaux au sein d'une hématie avec en plus du pigment malarique au milieu (corps en marguerite). [Photo service de parasitologie-mycologie HMMI – Meknès].....	25
Figure 9: Mérozoïtes de <i>P. malariae</i> juste après éclatement d'un schizonte. ....	26
Figure 10: gamétocyte de <i>P. ovale</i> contenu dans une hématie allongée et frangée à l'extrémité contenant des granulations de Schüffner. ....	27
Figure 11: Distribution globale des vecteurs dominants ou potentiellement importants du paludisme (Projection Robinson).....	29
Figure 12: Anophèle femelle se gorgeant de sang .....	29
Figure 13 et 14 : Anophèle positionnée sur un mur : le corps de l'insecte et rectiligne et paraît oblique sur le support. [Photos service de parasitologie-mycologie HMMI – Meknès].....	30

Figure 15: Photo montrant trois insectes appartenant au groupe de culicidés, en bas un anophèle qu'on reconnaît par son corps rectiligne incliné sur le support mural et en haut deux <i>Culex</i> mâle et femelle qui présentent une angulation entre l'abdomen et le thorax.....	31
Figure 16: Cycle de vie du <i>Plasmodium</i> chez l'homme [19]. .....	35
Figure 17: la répartition du paludisme dans le monde [23]. .....	38
Figure 18: Répartition géographique du paludisme à <i>P. falciparum</i> .....	39
Figure 19: Répartition géographique du paludisme à <i>P. vivax</i> .....	40
Figure 20: Répartition géographique du paludisme à <i>P. malariae</i> . .....	41
Figure 21: Répartition géographique du paludisme à <i>P. ovale</i> .....	41
Figure 22: le retentissement du paludisme sur la grossesse [56]. .....	56
Figure 23: <i>P. falciparum</i> sur goutte épaisse montrant un aspect en ciel étoilé ...	61
Figure 24: Trophozoïte de <i>P. malariae</i> sur frottis sanguin, coloré au MGG, montrant le parasite en intra-érythrocytaire avec un noyau punctiforme rose repoussé en périphérie par une vacuole incolore entourée d'un liseré cytoplasmique bleu.....	63
Figure 25 : <i>P. falciparum</i> sur frottis sanguin coloré au MGG montrant un aspect monomorphe fait de plusieurs trophozoïtes parfois scindés en deux (aspect en bracelet arabe), des formes périphériques et des polyparasitismes érythrocytaires. ....	64
Figure 26: <i>P. ovale</i> : sur frottis montrant des schizontes en intra-érythrocytaires. Les hématies parasitées sont allongées, frangées à leurs extrémités et contiennent des granulations de Schüffner. ....	64
Figure 27: Trophozoïte âgé de <i>P. malariae</i> (aspect en bande équatoriale). .....	65
Figure 28 : Trophozoïte de <i>P. malariae</i> présentant un noyau atypiquement scindé en deux.....	67

Figure 29: Principe de fonctionnement d'un test de diagnostic rapide dans le cadre de la recherche d'antigènes plasmodiaux circulants dans le sang périphérique.....	70
Figure 30 et 31 : Tests rapides détectant les quatre espèces de Plasmodium. <i>[Photos service de parasitologie-mycologie HMMI – Meknès]</i> .....	72
Figure 32 et 33 : Opérations de désinsectisation aux alentours des lieux de déploiement par des militaires marocains en missions humanitaires en Afrique sub-saharienne. <i>[Photos service de parasitologie-mycologie HMMI – Meknès]</i>	97

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau N° 1: Répartition des cas selon leurs pays de séjour.....	10
Tableau N° 2: le délai moyen entre le retour au Maroc et l'apparition du paludisme en fonction de l'espèce plasmodiale .....	11
Tableau N° 3: Répartition des cas en fonction de la nature de la chimioprophylaxie prise.....	12
Tableau N° 4: Répartition des cas selon leurs antécédents de paludisme : .....	13
Tableau N° 5 : Répartition des patients selon les taux de parasitémie .....	15
Tableau N° 6: Principales modifications hématologiques observées chez les cas de paludisme d'importation.....	16
Tableau N° 7: Comparaison des espèces plasmodiales retrouvées dans notre série avec celles d'autres études :.....	23
Tableau N° 8: comparaison de l'âge et du sexe de nos patients avec ceux d'autres études.....	32
Tableau N° 9: comparaison des pays de séjour de nos cas avec ceux d'autres études :.....	38
Tableau N° 10: Faciès épidémiologiques et intensités de transmission du paludisme.....	42
Tableau N° 11: ci-dessous compare le délai moyen d'apparition des symptômes par rapport à la date du retour de la zone d'endémie, de notre étude avec celle d'autres séries.....	48
Tableau N° 12: le délai moyen d'apparition des symptômes selon les espèces plasmodiales de notre étude et celle de Migliani R et al.....	48

Tableau N° 13: la comparaison des signes cliniques de l'accès palustre de notre série avec ceux d'autres études : .....	50
Tableau N°14: comparaison des données de l'hémogramme de nos patients avec ceux d'autres études. ....	58
Tableau N° 15: Morphologie des différents éléments parasitaires observables sur frottis sanguin mince et concourant au diagnostic parasitologique de certitude de paludisme d'importation (coloration MGG, grossissement x1000). ....	66
Tableau N° 16: Comparaison des taux de parasitémie de notre série avec ceux des autres études.....	68
Tableau N° 17: Modalités thérapeutiques et principales caractéristiques du traitement curatif du paludisme grave par artésunate ou quinine IV [26,80-82] : .....	78

## LA LISTE DES ABREVIATIONS

Ogranisation mondiale de santé (OMS)

Organisation des Nations Unies (ONU)

République démocratique du Congo (RDC)

La République centrafricaine (RCA)

Côte d'Ivoire CI

Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)

Toll Like Receptor 2 (TLR2)

Tumor Necrosis Factors (TNF)

Interleukine (IL)

Oxyde nitrique (NO).

*Plasmodium falciparum* erythrocyt membrane protein 1 et 2 (PfEMP1 et 2)

*Histidin Rich Protein* 1 et 2 (HRP 1 et 2)

*Intercellular Adhesive Molecule-1* (ICAM-1)

*Vascular Cell Adhesive Molecule-1* (VCAM-1)

*Platelet Endothelial Adhesive Molecule-1* (PECAM-1)

Unité de surveillance continue (USC)

Éthylène diamine tétra-acétique (EDTA)

May-Grünwald-Giemsa (MGG)

tests de diagnostic rapide (TDR)

*polymerase chain reaction* PCR

*acide ribonucleique ribosomale* ARNr

Artemisinin-based combination therapy (ACT)

artésunate (AS)

La protection personnelle antivectorielle (PPAV)

Chimioprophylaxie (CP)

Autorisation de mise en marché AMM

*P. falciparum* metabolite drug transporter ( *pfmdt* )

*P. falciparum* guanosine triphosphatase (GTPase)



# SOMMAIRE

<b><i>I. INTRODUCTION</i></b> .....	<b>1</b>
<b><i>II. PATIENTS ET METHODES</i></b> : .....	<b>3</b>
1-Type, lieu et période de l'étude :.....	4
2-Contexte de l'étude :.....	4
3-Population de l'étude :.....	7
4-Critères d'inclusion :.....	7
5-Critères de non inclusion : .....	7
6-Recueil des données :.....	7
7-Analyses statistiques : .....	8
<b><i>III-RESULTATS</i></b> .....	<b>9</b>
1-Age et sexe : .....	10
2-Lieu de séjour :.....	10
3-Le délai entre la date du retour au Maroc et la date du diagnostic du paludisme :.....	11
4-La chimioprophylaxie : .....	11
5-Antécédents de paludisme : .....	13
6-Signes cliniques :.....	13
7-La répartition des patients selon l'espèce de <i>Plasmodium</i> :.....	14
8-La répartition annuelle des cas de paludisme : .....	15
9-Le taux de parasitémie :.....	15
10- Les signes biologiques indirects : .....	16
11-Evolution des malades : .....	16
<b><i>IV-DISCUSSION</i></b> .....	<b>17</b>
1-Historique :.....	18
2-Epidémiologie .....	22
2.1. La classification : .....	22

2.2. Les acteurs du paludisme :	24
2.2.1. L'Agent pathogène :	24
2.2.2. Le vecteur.....	27
2.2.3. L'Homme (l'hôte humain) :	31
2.3. Le cycle parasitaire :	32
2.3.1. Le cycle asexué.....	32
2.3.2. Le cycle sexué.....	33
2.4. La transmission :	35
2.5. Immunité antipalustre :	36
2.5.1. Immunité acquise :	36
2.5.2 Immunité innée .....	37
2.6. La répartition géographique :	37
2.6.1. Le paludisme dans le monde :	37
2.6.2. Paludisme au Maroc.....	42
<b>3-La physiopathologie.....</b>	<b>44</b>
3.1. Accès palustre simple :	44
3.2. Accès grave :	45
<b>4-Les aspects cliniques :</b>	<b>46</b>
4.1. Accès palustre simple :	47
4.2. Paludisme grave :	51
<b>5-Les autres formes cliniques :</b>	<b>54</b>
5.1. Paludisme et grossesse :	54
5.1.1. Retentissement du paludisme sur la grossesse :	55
5.2. Fièvre bilieuse hémoglobinurique :	56
5.3. Paludisme viscérale évolutif :	57
<b>6-Le diagnostic biologique :</b>	<b>57</b>
6.1. Eléments biologiques d'orientation .....	58
6.2. L'approche directe :	60
6.2.1. La goutte épaisse :	60
6.2.2. Frottis sanguin mince.....	61
6.2.3. La fluorescence directe :	68
6.3. L'approche indirecte :	69
6.3.1. La détection des antigènes circulants :	69
6.3.2. Détection d'anticorps :	72

6.3.3. Détection d'acides nucléiques : .....	73
<b>7-Le traitement :.....</b>	<b>74</b>
7.1. Traitement d'accès palustre simple.....	74
7.2. Traitement d'accès palustre grave :.....	77
<b>8-La prophylaxie :.....</b>	<b>81</b>
8.1. La protection personnelle antivectorielle (PPAV) chez l'enfant et l'adulte.....	81
8.1.1. La moustiquaire imprégnée de pyréthriinoïdes .....	82
8.1.2 Les vêtements imprégnés de perméthrine : .....	83
8.1.3. Les répulsifs cutanés:.....	83
8.2 La chimioprophylaxie: .....	85
8.2.1 Balance bénéfice-risque:.....	86
8.2.2. Les indications de la chimioprophylaxie :.....	86
8.2.3. Produits et posologies recommandés :.....	89
8.3. Le vaccin : .....	98
<b>9-Limites de notre étude :.....</b>	<b>98</b>
<b>10. Perspectives :.....</b>	<b>99</b>
<b><i>Conclusion</i> .....</b>	<b><i>100</i></b>
<b><i>Résumés</i> .....</b>	<b><i>102</i></b>
<b>Annexe n° 1.....</b>	<b>106</b>
<b><i>bibliographie</i>.....</b>	<b><i>107</i></b>



# I. INTRODUCTION

Le paludisme est une affection parasitaire due au développement en intra-érythrocytaire chez l'Homme (ou l'animal) des hématozoaires de *Plasmodium*. Sa transmission se fait par la piquûre d'un insecte : l'anophèle femelle.

Cette maladie est une préoccupation majeure pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), par sa gravité et sa fréquence dans certaines régions.

En 2019, selon cette organisation, le nombre de cas infectés dans le monde a été estimé à 229 millions et le nombre de décès s'est élevé à 409000 cas. 94% des cas et des décès imputables à cette maladie ont eu lieu en Afrique. Sur le plan économique, pendant cette même année, le financement total destiné à la lutte antipaludique et à l'élimination de la maladie a été estimé à 03 milliards de \$ US. Les contributions des gouvernements des pays d'endémie ont atteint 900 millions \$ US, soit 31 % du financement total [1].

Parmi les populations les plus vulnérables au paludisme, il y a tout d'abord les enfants de moins de 05 ans qui vivent en zones d'endémie, ensuite les voyageurs issus de pays non endémiques et qui se rendent dans des régions impaludées. Pour ces derniers, les symptômes cliniques de la maladie peuvent ne se manifester qu'après le retour au pays d'origine. On parle alors du paludisme d'importation qui devient de plus en plus fréquent avec la multiplicité des voyages que ce soit dans des buts touristiques, commerciaux, ou lors de missions humanitaires. A ce titre, les militaires issus de pays non endémiques et se rendant dans des zones impaludées lors de missions de maintien de paix, constituent une population à risque de ce type du paludisme.

Afin de ne pas méconnaître cette grave maladie d'importation, nous avons essayé, à travers une série de cas, de rappeler les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, thérapeutiques, et préventives de cette parasitose.

## II. PATIENTS ET METHODES :

## **1-TYPE, LIEU ET PERIODE DE L'ETUDE :**

Il s'agissait d'une étude rétrospective réalisée au service de parasitologie-mycologie en collaboration avec celui de médecine interne de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail (HMMI) de Meknès durant une période de 10 ans s'étendant du 01/01/2011 au 31/12/2020.

## **2-CONTEXTE DE L'ETUDE :**

Depuis son adhésion à l'Organisation des Nations Unies (ONU) en 1956, le Maroc s'est sans cesse engagé pour la stabilité des territoires en conflit auprès des nations unies. Les Forces Armées Royales ont mené plusieurs missions dans le monde pour consolider la paix et protéger les populations. Le Royaume mobilise son expérience dans les opérations de paix comme levier de rayonnement sur la scène internationale. Le pays est à la 12<sup>e</sup> place des fournisseurs de troupes aux missions de l'ONU. Il occupe le 2<sup>e</sup> rang dans le monde arabe et le 6<sup>e</sup> en Afrique [2].

En République démocratique du Congo (RDC), dès 1999, le Maroc a participé à la mission de l'ONU au Congo (MONUC), avec 750 militaires, 04 Officiers d'état-major chargés de veiller, en premier lieu, au respect du cessez-le-feu entre les belligérants. La résolution 1925 du conseil de sécurité remplace la MONUC par la mission de l'ONU pour la Stabilisation en République Démocratique du Congo (MONUSCO). 835 soldats et 03 experts marocains sont impliqués pour surveiller la paix.

En Afrique de l'Ouest, le Maroc déployait en Côte d'Ivoire 734 militaires en 2004, au plus fort de la crise postélectorale dans le cadre de l'opération de l'ONU en Côte d'Ivoire (ONUCI). Cette mission a pris fin en juin 2017.

La République centrafricaine (RCA) a connu en mars 2013 un conflit ayant engendré une crise humanitaire sans précédent. Par conséquent, le Conseil de sécurité de l'ONU a décidé le 10 Avril 2014, par sa résolution 2149, de créer la

Mission multidimensionnelle intégrée des Nations Unies pour la stabilisation en République centrafricaine (MINUSCA). Cette mission avait pour priorité, la protection des civils. Parmi ses autres tâches initiales, figurait le soutien au processus de transition, la facilitation de l'aide humanitaire et la promotion et la protection des droits de l'Homme. Depuis 2015, le Maroc a participé à cette mission avec un bataillon de 750 personnes [3].



**Figure 1 et 2 : Militaires marocains en mission de maintien de paix en Afrique subsaharienne. [Photo service de parasitologie-mycologie HMMI – Meknès]**

Pour toutes ces missions en Afrique subsaharienne, les militaires étaient censés être relevés chaque 06 mois. Avant chaque départ en zone d'endémie, tout le personnel a été sensibilisé sur les moyens de prévention des maladies tropicales notamment celles transmises par des vecteurs à savoir le paludisme. Une chimioprophylaxie leur a été prescrite d'une manière systématique.

### **3-POPULATION DE L'ETUDE :**

Etaient éligibles à l'étude les patients qui se sont présentés à l'HMMI de Meknès pour suspicion de paludisme d'importation.

### **4-CRITERES D'INCLUSION :**

Ont été inclus dans notre étude, les patients militaires pour qui le diagnostic du paludisme d'importation a été retenu par une goutte épaisse et un frottis sanguin positifs.

### **5-CRITERES DE NON INCLUSION :**

N'ont pas été inclus dans notre étude, les patients militaires suspects de paludisme et pour qui le diagnostic parasitologique était négatif.

N'ont pas été inclus également les patients civils et les militaires autochtones issus des pays endémiques pour le paludisme.

### **6-RECUEIL DES DONNEES :**

Les données sociodémographiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques, et préventives ont été relevées à partir des fiches pré établies disponibles au service de parasitologie – mycologie de l'HMMI de Meknès (annexe I).

Sur ces fiches sont précisés l'âge des patients, leur sexe, le pays et la période de séjour, ainsi que la date du diagnostic.

Sont relevés également, la nature de la chimioprophylaxie suivie lors du séjour en zone d'endémie, les antécédents du paludisme et les symptômes cliniques à

l'admission. A partir de ces fiches nous avons noté aussi les données biologiques de l'hémogramme notamment le taux des globules blancs, l'hémoglobine, et les plaquettes, ainsi que les résultats parasitologiques précisant l'espèce plasmodiale et la parasitémie.

Enfin nous avons noté le traitement suivi et l'évolution post thérapeutique.

### **7-ANALYSES STATISTIQUES :**

Nous avons utilisé le logiciel Epi Info 7 pour l'analyse statistique des données. Les variables quantitatives ont été décrites par leurs moyennes + ou – deux écart-types. Le test Khi-2 a été utilisé pour la comparaison des proportions.

# III-RESULTATS

Durant la période de l'étude 365 cas ont été admis pour accès palustre, parmi eux il y avait 354 militaires et 4 civils marocains ayant séjourné en Afrique subsaharienne.

Les 7 cas restants étaient des militaires autochtones issus des pays amis.

### **1-AGE ET SEXE :**

L'âge moyen des militaires marocains ayant séjourné en zone d'endémie était de  $35 \pm 15$  ans avec des extrêmes allant de 23 à 58 ans.

Ils étaient tous de sexe masculin.

### **2-LIEU DE SEJOUR :**

Les patients admis ont séjourné dans trois pays d'Afrique subsaharienne lors de missions de maintien de paix

**Tableau N° 1: Répartition des cas selon leurs pays de séjour**

<b>Pays</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
RCA*	194	54,80
RDC**	85	24,01
CI***	75	21,19
Total	354	100

\*RCA : République Centrafricaine

\*\*RDC : République Démocratique du Congo

\*\*\* CI : Côte d'Ivoire

Plus de la moitié des cas, soit 54,80% (n=194) ont séjourné en République Centrafricaine (RCA), 24,01% (n=85) en République Démocratique du Congo (RDC) et 21,19% (n=75) en Côte d'Ivoire (CI).

### 3-LE DELAI ENTRE LA DATE DU RETOUR AU MAROC ET LA DATE DU DIAGNOSTIC DU PALUDISME :

188,77  $\pm$ 404,55 jours était le délai moyen entre la date du retour au pays et l'admission à l'hôpital pour accès palustre. Le minimum était d'une journée et le maximum était de 1197 jours.

Ce délai variait en fonction des espèces du *Plasmodium*

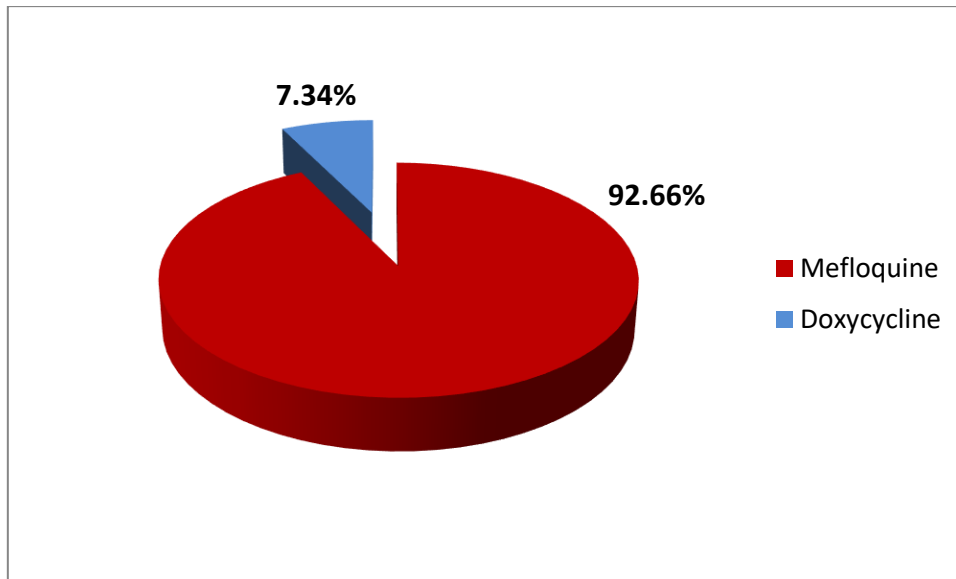
**Tableau N° 2: le délai moyen entre le retour au Maroc et l'apparition du paludisme en fonction de l'espèce plasmodiale**

	<i>P. ovale</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i> + <i>P. ovale</i>
<b>Le délai moyen (jour)</b>	234(10-1197)	53(1-360)	109(33-159)	149(60-238)

Le délai moyen entre le retour au Maroc et la survenue de l'accès palustre était plus court pour *P. falciparum* (53 jours) et plus long pour *P. ovale* (234 jours) ( $p < 0,001$ ).

### 4-LA CHIMIOPROPHYLAXIE :

La prévention par chimioprophylaxie était systématique pour tous les militaires qui se rendaient en Afrique subsaharienne. Deux molécules ont été utilisées : la méfloquine et la doxycycline.



**Figure 3: Répartition des cas en fonction des molécules utilisées en chimioprophylaxie**

**Tableau N° 3: Répartition des cas en fonction de la nature de la chimioprophylaxie prise**

Chimioprophylaxie	Nombre	Pourcentage (%)
Méfloquine	328	92,66
Doxycycline	26	7,34
Total	354	100

La méfloquine a été prise par la majorité des patients 92,66% (n=328), alors que 7,34% (n=26) ont pris la doxycycline comme chimioprophylaxie.

Tous les militaires ayant séjourné en RDC et RCA étaient sous la méfloquine. En CI avant 2013, la chimioprophylaxie était à base de la doxycycline ensuite elle a été convertie en méfloquine.

99,5% ont rapporté une bonne observance de la chimioprophylaxie.

## 5-ANTECEDENTS DE PALUDISME :

Parmi les cas admis, certains avaient rapporté des antécédents d'accès palustre.

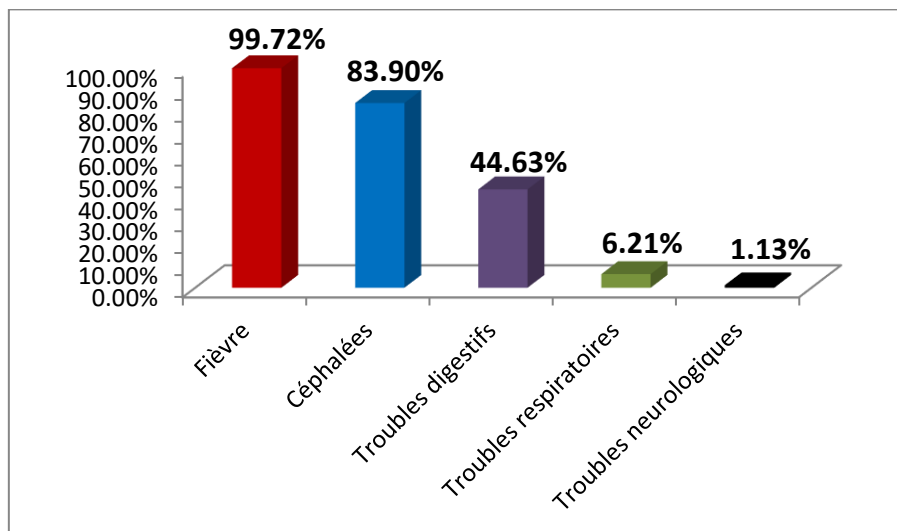
**Tableau N° 4: Répartition des cas selon leurs antécédents de paludisme :**

	Nombre	Pourcentage (%)
Antécédent d'accès palustre	107	30,23
Pas d'antécédent d'accès palustre	247	69,77
Total	354	100

Un antécédent d'accès palustre a été noté chez 30,23% (n=107) alors que 69,77%des cas (n=247) n'en avaient pas.

## 6-SIGNES CLINIQUES :

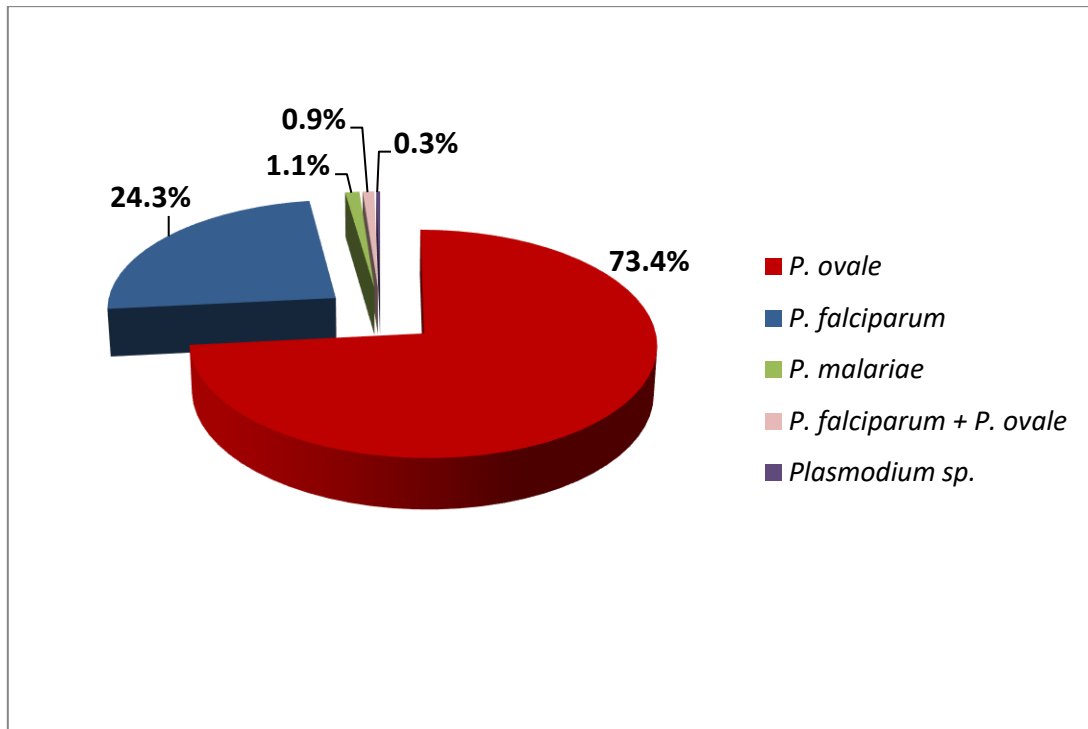
Les symptômes cliniques retrouvés chez nos patients étaient faits de fièvre en premier lieu suivie par les céphalées, les troubles digestifs, respiratoires et neurologiques parfois.



**Figure 4 : répartition des cas selon leurs signes cliniques.**

La fièvre était le maître symptôme retrouvé chez presque tous les patients 99,72% (n=353), alors que 1,13 % des cas (n=4) ont présenté les troubles neurologiques.

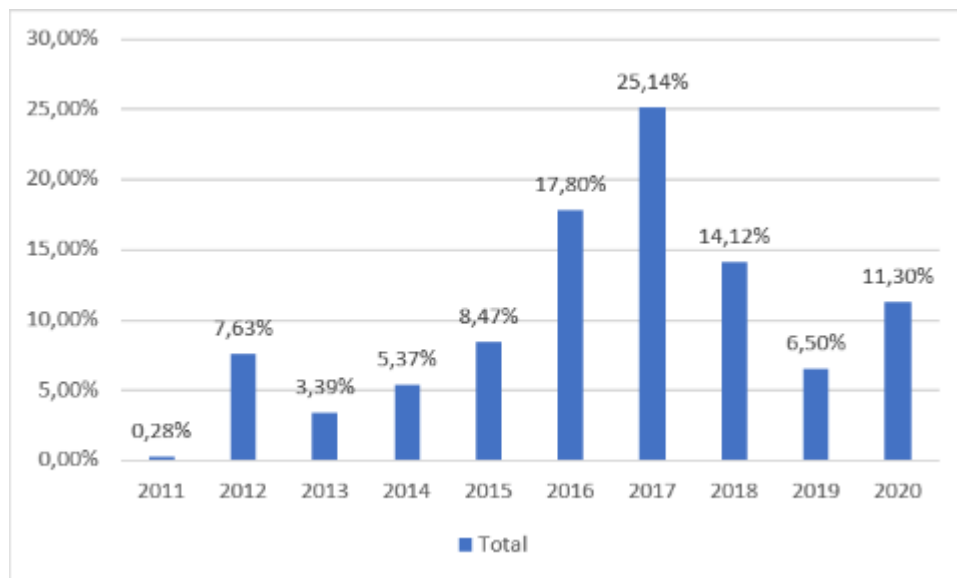
### 7-LA REPARTITION DES PATIENTS SELON L'ESPECE DE PLASMODIUM :



**Figure 5: la répartition des cas selon l'espèce plasmodiale**

L'espèce la plus retrouvée durant notre étude était : *P. ovale* 73,4% (n= 260) ( $p < 0,001$ ), et à moindre degré le *P. falciparum* 24,3% (n=86). *P. malariae* a été détectée chez 1,1% des cas (n=04). L'association de deux espèces (*P. falciparum* + *P. ovale*) était observée chez 0,9% (n= 03). L'espèce n'a pas été identifiée pour un seul cas (0,3%).

## 8-LA REPARTITION ANNUELLE DES CAS DE PALUDISME :



**Figure 6: la répartition annuelle des cas de paludisme d'importation**

Le nombre de cas variait d'une année à l'autre avec un pic enregistré en 2017 : 25,14% (n=89), alors qu'en 2011 un seul cas a été enregistré 0,28% (n=1). Nous avons enregistré entre 2014 et 2017 une augmentation importante du nombre de cas de paludisme ( $p < 0,001$ ).

## 9-LE TAUX DE PARASITEMIE :

Le taux moyen de parasitémie était de  $0,46 \pm 1,09\%$  avec des extrêmes allant de 0,01 à 8%.

**Tableau N° 5 : Répartition des patients selon les taux de parasitémie**

Parasitémie	<1%	1-2%	2-5%	>5%
Pourcentage	81,9	10,2	7,3	0,6

81,9% des cas de notre étude avaient un taux de parasitémie inférieur à 1%. 2,5% des cas avaient un taux supérieur à 4%.

## 10- LES SIGNES BIOLOGIQUES INDIRECTS :

**Tableau N° 6: Principales modifications hématologiques observées chez les cas de paludisme d'importation**

<b>Anomalies de l'hémogramme</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage %</b>
Hyperleucocytose	21	6,3
Leucopénie	33	9,8
Anémie	55	16,7
Thrombopénie	278	80,3

Durant notre étude, à l'hémogramme des malades, 80,3% présentaient une thrombopénie, l'anémie a été observée chez 16,7%. La leucopénie et l'hyperleucocytose étaient moins fréquemment retrouvées avec des taux de 9,8% et 6,3% respectivement.

## 11-EVOLUTION DES MALADES :

Pour notre série, 1,41% des cas (n=05) ont présenté un accès grave ayant nécessité leur admission au service de réanimation : 04 cas, avec tableau de neuropaludisme, dont l'infection était due à l'espèce *P. falciparum* et 01 cas, avec détresse respiratoire, due à l'espèce *P. ovale*. L'évolution était favorable pour 99,72% des cas (n=353) sous traitement antipaludéen, qui était à base d'artémisinine + luméfantine (Lumate forte®) pour les accès simples et la quinine injectable pour les accès graves. Un seul décès (cas avec détresse respiratoire) a été déploré (0,28%).



## IV-DISCUSSION

## 1-HISTORIQUE :

Le paludisme occupe une place unique dans les annales de l'histoire. Au cours des millénaires, ses victimes ont inclus les habitants néolithiques, les premiers Chinois et Grecs, les princes et les pauvres. Au XXe siècle seulement, la maladie a causé entre 150 et 300 millions de décès, soit de 2 à 5 % de tous les décès. Bien que ses principales victimes aujourd'hui soient les pauvres de l'Afrique subsaharienne, de l'Asie, du bassin amazonien et d'autres régions tropicales, 40% de la population mondiale vit toujours dans des zones où le paludisme est endémique.

Les écrits et artefacts anciens témoignent du long règne du paludisme. Les comprimés d'argile avec écriture cunéiforme de Mésopotamie mentionnent des fièvres périodiques mortelles évoquant cette maladie. L'antigène du *Plasmodium* a récemment été détecté dans des restes égyptiens datant de 3200 et 1304 avant J.-C. Les écrits indiens de la période védique (1500 à 800 avant J.-C.) appelaient le paludisme le « roi des maladies ». En 270 avant J.-C., le canon médical chinois connu sous le nom de "New Chine" liait les fièvres du tertian (tous les trois jours) et du quartan (tous les quatre jours) avec l'élargissement de la rate (une constatation commune dans le paludisme et ils ont attribué les maux de tête, les frissons et la fièvre de cette affection à trois démons, l'un portant un marteau, l'autre un seau d'eau et le troisième un poêle [4]. Le poète grec Homère (environ 750 avant J.-C.) mentionne le paludisme dans l'Iliade, tout comme Aristophane (445-385 avant J.-C.) dans les Guêpes, et Aristote (384-322 avant J.-C.), Platon (428-347 avant J.-C.) et Sophocle (496-406 avant J.-C.). Comme Homère, Hippocrate (450-370 avant J.-C.) associe l'apparition de Sirius, l'étoile du chien (à la fin de l'été et à l'automne) à la fièvre et à la misère du paludisme [5].

L'arrivée probable de cette maladie à Rome au premier siècle de notre ère fut un tournant dans l'histoire européenne. De la forêt tropicale africaine, la maladie a très probablement descendu le Nil jusqu'à la Méditerranée, puis s'est propagée vers l'est jusqu'au Croissant fertile, et vers le nord jusqu'à la Grèce : des commerçants et des colons grecs l'auraient amené en Italie. De là, les soldats et les marchands romains finirent par le transporter jusqu'en Angleterre et au Danemark [6].

Au cours des 2000 années suivantes, partout où l'Europe abritait des colonies bondées et de l'eau stagnante, le paludisme a prospéré, rendant les gens malades de façon saisonnière, et chroniquement faibles et apathiques. De nombreux historiens supposent que le *P. falciparum* (la forme la plus mortelle d'espèces de paludisme chez l'homme) a contribué à la chute de Rome.

L'épidémie de paludisme de 79 après J.-C. a dévasté les terres fertiles et marécageuses entourant la ville, provoquant l'abandon des champs et des villages par les agriculteurs locaux. Jusqu'au XIXe siècle, les voyageurs qui se rendaient dans ces mêmes régions remarquaient la faiblesse de la population, leur vie sordide et leur agriculture misérable [7]. La campagne romaine resterait peu peuplée jusqu'à ce qu'elle soit définitivement éradiquée du paludisme à la fin des années 1930.

Bien que certains scientifiques spéculent que le *P. vivax* aurait accompagné les premiers immigrants du Nouveau Monde arrivés par le détroit de Béring, il n'existe aucune mention du paludisme dans les Amériques avant que les explorateurs européens, les conquistadores et les colons ne portent le *P. malariae*, et *P. vivax* comme cargaison microscopique [5]. Le *P. falciparum* a par la suite été importé dans le Nouveau Monde par des esclaves africains initialement protégés par des défenses génétiques séculaires (anémie falciforme et carence en

G6PD) et une immunité partielle acquise par une exposition permanente. Leurs descendants, cependant, les Amérindiens et les colons d'origine européenne étaient aussi plus vulnérables. La déforestation et l'agriculture « humide », comme la riziculture, ont facilité l'élevage des moustiques anophèles. En 1750, le *P. vivax* et *P. falciparum* étaient communs des tropiques de l'Amérique latine à la vallée du Mississippi en passant par la Nouvelle-Angleterre.

Le paludisme, à la fois épidémique et endémique, a continué de sévir aux États-Unis jusqu'au début du XXe siècle. Il a frappé des présidents de Washington à Lincoln, affaibli les soldats de la guerre civile par centaines de milliers (en 1862, Washington, D.C., et ses environs étaient si malaisés que l'armée du Général McClellan en route vers Yorktown a été arrêtée sur ses traces), s'est rendu en Californie avec la ruée vers l'or et a coûté la vie à des Amérindiens à travers le continent. Jusqu'à ce que la Tennessee Valley Authority apporte l'énergie hydroélectrique et la modernisation au Sud rural dans les années 1930, Le paludisme a épuisé la santé physique et économique de toute la région.

Alors que les États-Unis éradiquaient leurs dernières poches indigènes d'infection, la maladie a reconquis l'attention des Américains pendant la Seconde Guerre mondiale. Au début de la campagne du Pacifique, plus de soldats sont tombés sous le paludisme que les forces ennemies. La principale agence de santé publique des États-Unis, les Centers for Disease Control and Prevention, a été fondée à cause du paludisme. Au moment de la guerre du Vietnam, l'armée américaine a découvert que le paludisme résistant aux médicaments était déjà répandu en Asie du Sud-Est.

Passé ou présent, le paludisme n'a fait plus de ravages qu'en Afrique. Puissant agent pathogène défensif, il était un obstacle majeur à la colonisation de l'Afrique. Les commerçants portugais qui sont entrés dans la plaine côtière africaine à la fin

des années 1400 et au début des années 1500 ont été les premiers étrangers à faire face à la fièvre meurtrière. Pendant les trois siècles suivants, chaque fois que les puissances européennes essayaient d'établir des avant-postes sur le continent, elles étaient repoussées à maintes reprises par le paludisme, la fièvre jaune et d'autres fléaux tropicaux. Au XVIII<sup>e</sup> siècle, le spectre sombre de la maladie a valu à l'Afrique occidentale et centrale la célèbre épitaphe « La tombe de l'homme blanc ».

Ces dernières années, en raison du climat, de l'écologie et de la pauvreté, l'Afrique subsaharienne a été le foyer de 80 à 90 pour cent des cas de paludisme et des décès dans le monde, bien que certains prédisent que la réapparition du paludisme en Asie méridionale modifie déjà cette proportion.

▪ **Découverte du parasite du paludisme :**

Charles Louis Alphonse Laveran (1845-1922) était un médecin de l'armée française pendant la guerre franco-prussienne. Il écrivit plus tard un traité sur la médecine militaire. Il y contestait la sagesse traditionnelle concernant l'écologie du paludisme, à savoir que la maladie était limitée aux plaines humides de faible altitude. Laveran a noté que le paludisme pouvait également se produire dans les zones tempérées, et que toutes les zones tropicales n'étaient pas touchées par la maladie. Bien que le paludisme ait été lié aux marécages depuis que la maladie, connue sous le nom de fièvre romaine, a inspiré le nom de malaria (« mauvais air»), Laveran savait, d'après des articles scientifiques contemporains, que nombreuses maladies attribuées auparavant aux miasmes, ou vapeurs maléfiques, étaient en fait causées par des microbes. C'est ainsi qu'il prédit : « Les fièvres des marais sont dues à un germe » [8].

Après avoir été muté à un nouveau poste sur la côte nord-africaine algérienne, Laveran étudie sa théorie. Le 20 octobre 1880, en regardant à travers un

microscope grossier le sang d'un soldat fébrile, il aperçut des corps en forme de croissant qui étaient presque transparents à l'exception d'un petit point de pigment. Au cours des décennies précédentes, l'hémozoïne qui est un pigment brunâtre (produit de la digestion de l'hémoglobine par le parasite) avait été trouvé dans le sang des victimes du paludisme par plusieurs chercheurs, y compris Meckel, Virchow et Frerichs. Laveran a ensuite examiné des échantillons de sang de 192 patients atteints de cette maladie et a vu des images en forme de "croissants" contenant des pigments chez 148 patients [9]. Il a finalement reconnu quatre formes distinctes du protozoaire dans le sang humain. Elles correspondent à différents stades de son cycle de vie : les gamétocytes femelles et mâles, les schizontes et les trophozoïtes.

Bien que ses conclusions aient d'abord été considérées avec scepticisme, six ans plus tard, Laveran a été affirmé. Camillo Golgi (1843-1926) a établi un lien entre la rupture des hématies et la libération des formes asexuées du parasite à partir des schizontes sanguins et l'apparition de fièvres tous les trois et quatre jours à cause de *P. vivax* et de *P. malaria*, respectivement. Golgi a reçu le prix Nobel en 1906 pour des études indépendantes du système nerveux central. Un an plus tard, Laveran reçoit le prix Nobel pour la découverte du protozoaire unicellulaire responsable du paludisme.

## **2-EPIDEMIOLOGIE**

### **2.1. La classification :**

L'agent du paludisme est un protozoaire du genre *Plasmodium* qui appartient à la classe des Sprozoa , à la sous classe des Coccidia , à l'ordre des Haemosporidida qui fait partie de l'embranchement des Apicomplexa , et à la famille des Plasmodiidae .

Il existe cinq espèces qui parasitent l'Homme et peuvent être transmises d'une personne à l'autre : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* (avec deux sous-espèces: *P. ovale curtisi* et *P. ovale wallekri*) et *P. malariae*. Dernièrement ont été signalées de plus en plus d'infections chez l'Homme avec *P. knowlesi*, qui parasite le singe, dans les régions boisées de l'Asie de Sud-Est et surtout sur l'île Bornéo.

**Tableau N° 7: Comparaison des espèces plasmodiales retrouvées dans notre série avec celles d'autres études :**

	Samy J et al. 2006 (N=32) [10].	Elmandour M et al. 2017 (N=51) [11].	Arfaoui B et al. 1993-2015 (N=42) [12].	Naitlho A et al. 2010-2011 (N=34) [13].	Notre étude 2011-2020 (N=354)
<i>P. falciparum</i>	84,4%	23,5%	64%	82,4%	24,3%
<i>P. ovale</i>	3,1%	52,9%	24%	11,8%	73,4%
<i>P. malariae</i>	9,4%	----	2%	2,9%	1,1%
<i>P. vivax</i>	3,1%	----	10%	2,9%	----
<i>Plasmodium. sp</i>	----	13,7%	----	----	0,3%
<i>P. falciparum</i> + <i>P. ovale</i>	----	7,8%	----	----	0,9%
<i>P. falciparum</i> + <i>P. malariae</i>	----	1,9%	----	----	----

Dans notre série l'espèce la plus fréquemment notée était le *P. ovale*, retrouvée chez 73,4% des cas, un peu plus que ce qui a été révélé par l'étude d'El Mandour M et al. (52,9%). Cependant les taux de *P. ovale* rapportés par les études de Samy J et al., Naitlho et al. et Arfaoui at al. ont été beaucoup plus bas respectivement de 3,1%, 11,8% et 24%. A l'inverse, l'espèce *P. falciparum* était moins retrouvée dans notre étude (24,3%), proche de ce qui a été observé par El Mandour M et al.

(23,5%) et beaucoup moins de ce qui a été rapporté par Samy J et al. (84,4%), Naitlho et al. (82,4%) et Arfaoui et al. (64%).

Le taux d'infection à *P. malariae* observé dans notre série (1,1%) était proche de celui rapporté par Arfaoui et al. (2%) et Naitlho et al. (2,9%). Cependant le taux retrouvé par Samy J et al. (9,4%) était un peu plus élevé que le nôtre.

Nous n'avons trouvé aucun cas du paludisme à *P. vivax* contrairement aux séries de Naitlho et al. (1 seul cas sans préciser son lieu de séjour tout en sachant que 02 cas de leur série ont séjourné au Mali). Arfaoui et al. ont rapporté un taux plus élevé qui était de 10%. Leur série était composée de patients ayant séjourné en Afrique de l'Ouest connue non endémique pour cette espèce et d'autres qui ont séjourné au Cambodge où cette espèce est très fréquente. Samy J et al. ont rapporté un taux de 3,1% (1 seul cas), ces auteurs ont supposé une récurrence d'une infection acquise de Guyane.

## 2.2. Les acteurs du paludisme :

### 2.2.1. L'Agent pathogène :

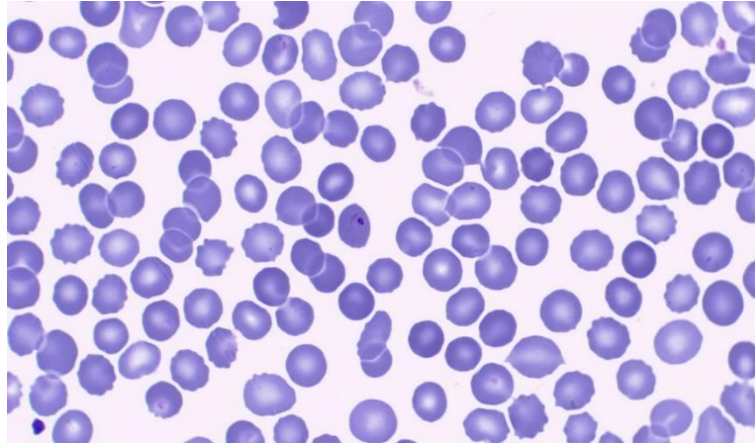
L'agent du paludisme présente des caractéristiques morphologiques et biologiques variables au cours de son cycle biologique :

- **La morphologie [14] :**

Le parasite du paludisme passe par quatre phases de développement chez l'Homme (trophozoïtes, schizontes hépatiques puis intra-érythrocytaires, les mérozoïtes et gamétocytes) et trois phases de développement à l'intérieur du vecteur moustique (ookinète, oocyste et sporozoïte).

**Trophozoïtes** : Le parasite se trouve sous la forme d'un anneau, dont l'aspect et la taille varient en fonction de l'espèce. Le protoplasme de l'autre bout du noyau est plus dense et se colore en bleu, le noyau en rouge. Au milieu apparaît une

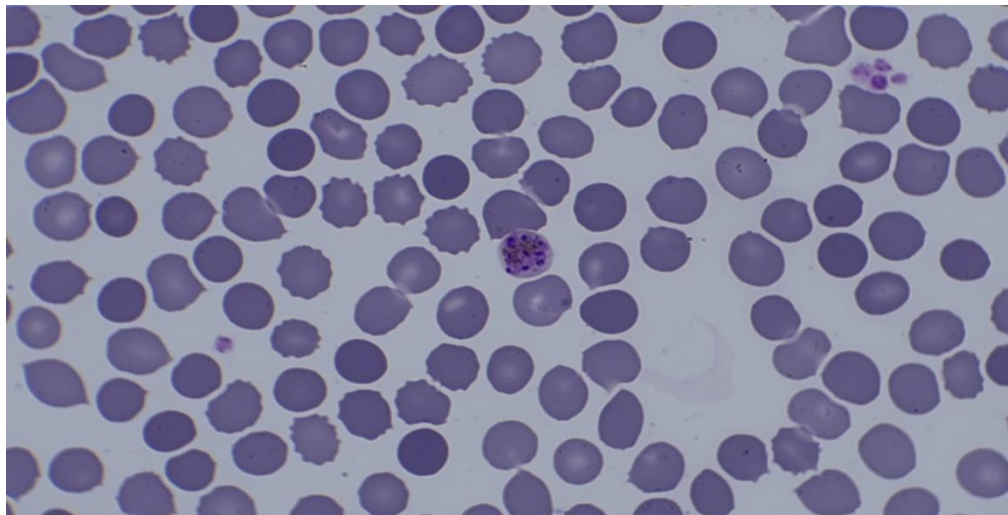
vacuole incolore. Le trophozoïte âgé augmente de taille et peut se déformer. Des granulations brun-foncées qui représentent le pigment malarique, peuvent apparaître.



**Figure 7: Trophozoïte jeune de *P. malariae* présentant un noyau rouge, une vacuole incolore et un cytoplasme bleu (aspect en bague à chaton). [Photo service de parasitologie-mycologie HMMI – Meknès]**

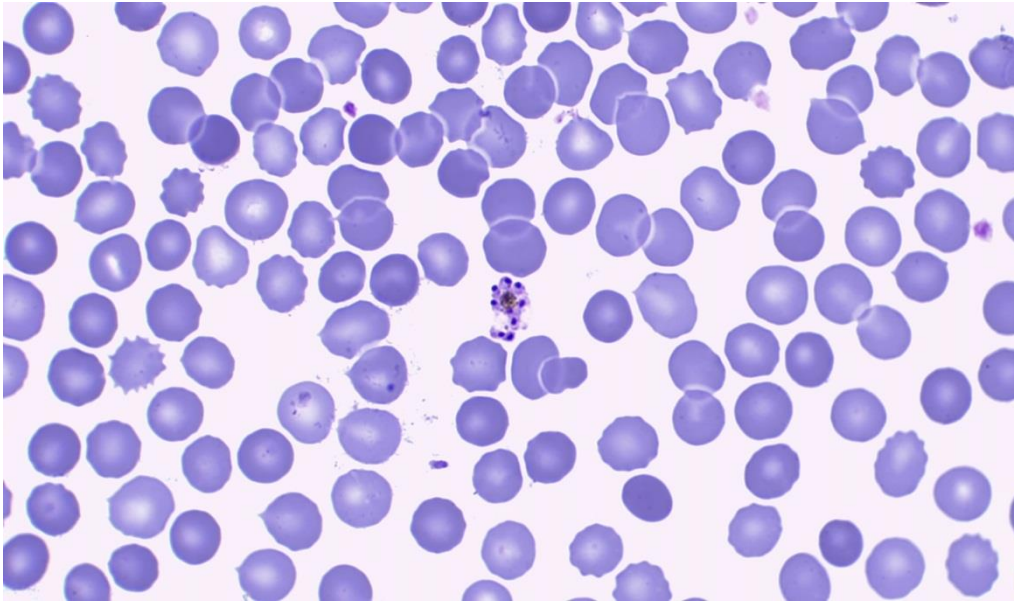
Le noyau commence à se diviser aboutissant à la forme de schizonte.

**Schizontes** : Les noyaux sont divisés au maximum (16-24) soit en intra-hépatocytaire ou intra-érythrocytaire.



**Figure 8: Schizonte de *P. malariae* présentant plusieurs noyaux au sein d'une hématie avec en plus du pigment malarique au milieu (corps en marguerite). [Photo service de parasitologie-mycologie HMMI – Meknès]**

**Mérozoïtes** : Ce sont des éléments issus de la division du protoplasme, qui renferme chacun un noyau, obtenant ainsi des mérozoïtes.



**Figure 9: Mérozoïtes de *P. malariae* juste après éclatement d'un schizonte.**

*[Photo service de parasitologie-mycologie HMMI – Meknès]*

**Les gamétocytes** : Dans un érythrocyte parasité, on observe l'hématozoaire de forme ronde ou ovale ou en forme de banane, avec le protoplasme intensément coloré en bleu, avec un noyau petit et dense, coloré en rouge pourpre, sans vacuole et avec des granulations de pigment malarique très fines et uniformément répandues.



**Figure 10: gamétoocyte de *P. ovale* contenu dans une hématie allongée et frangée à l'extrémité contenant des granulations de Schüffner.**

[Photo service de parasitologie-mycologie HMMI – Meknès]

Chez le moustique d'autres formes sont observées :

**Les gamètes :**

Les microgamètes mâles sont munis de flagelles.

Les macrogamètes femelles (ou ovules) sont non flagellés

**L'ookinète :** élément allongé, mobile issu de la fécondation du macrogamète femelle par un microgamète mâle.

**Oocyste :** Élément arrondi, immobile issu de la transformation de l'ookinète.

**Sporozoïtes :** fusiformes, fins et allongés mesurant environ 15 µm de longueur.

**2.2.2. Le vecteur [15] :**

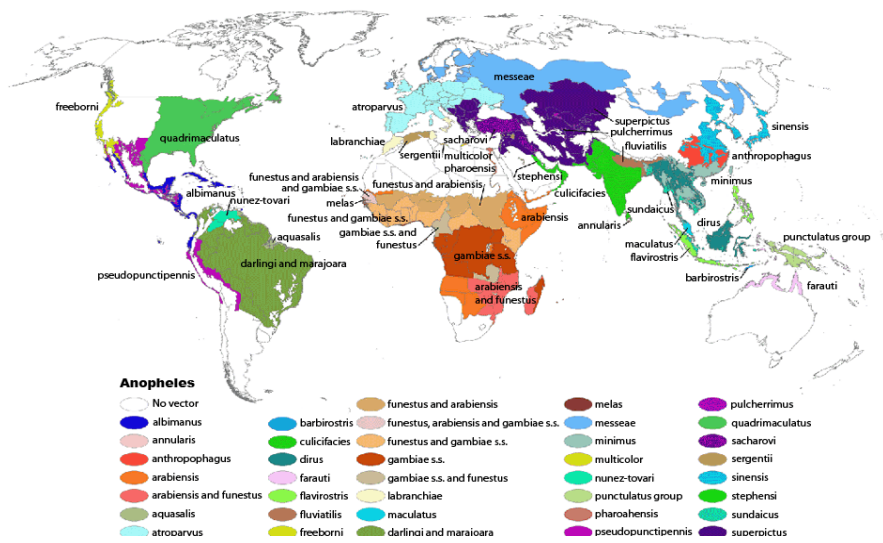
Les moustiques du genre *Anopheles* appartiennent à l'ordre des Diptères et la famille des Culicidae, constituant la plus importante famille de vecteurs d'agents pathogènes. Les moustiques ont une vie aquatique au stade larvaire puis aérienne au stade adulte. Parmi eux les anophèles, vecteurs de *Plasmodium sp*, parasite

responsable du paludisme. Il existe environ 500 espèces d'anophèles, dont une cinquantaine, sont capables de transmettre le paludisme à l'Homme.

Dans la pratique, 20 espèces assurent l'essentiel de la transmission dans le monde. Les autres ne participent pas à la transmission soit parce qu'elles piquent de préférence l'animal, soit parce qu'elles sont réfractaires aux *Plasmodium*. Il existe une grande variation dans la capacité des différentes espèces d'anophèles à transmettre les différentes espèces plasmodiales. Cette capacité vectorielle est déterminée génétiquement.

Pour chaque zone géographique endémique pour le paludisme on distingue d'une part, des vecteurs principaux à grande capacité vectorielle et une large distribution et d'autre part, des vecteurs secondaires moins impliqués dans l'épidémiologie de la parasitose.

En Afrique subsaharienne les principales espèces vectrices sont *An. gambiae*, *An. arabiensis*, *An. funestus*, *An. aruni*, *An. confusus*, *An. nili*, *An. carnevalei*, *An. somalicus*, et *An. ovengensis*, *An. merus*, *An. bwambae*...



**Figure 11: Distribution globale des vecteurs dominants ou potentiellement importants du paludisme (Projection Robinson) [16].**

Au Maroc, *An. labranchiae* a été considéré le principal vecteur du paludisme.



**Figure 12: Anophèle femelle se gorgeant de sang [17].**



**Figure 13 et 14 : Anophèle positionnée sur un mur : le corps de l'insecte est rectiligne et paraît oblique sur le support. [Photos service de parasitologie-mycologie HMMI – Meknès]**



**Figure 15: Photo montrant trois insectes appartenant au groupe de culicidés, en bas un anophèle qu'on reconnaît par son corps rectiligne incliné sur le support mural et en haut deux Culex mâle et femelle qui présentent une angulation entre l'abdomen et le thorax .**

*[Photo service de parasitologie-mycologie HMMI – Meknès]*

### *2.2.3. L'Homme (l'hôte humain) :*

L'Homme est un hôte intermédiaire et réservoir du *Plasmodium*, avec un cycle schizogonique hépatique (pré-érythrocytaire) et érythrocytaire. Le paludisme touche toutes les tranches d'âge et tout sexe confondu. La tranche d'âge moyenne retrouvée dans notre série qui était de 35 ans et le sexe exclusivement masculin étaient liés à la catégorie socio-professionnelle à laquelle appartenaient nos patients, ils étaient en effet tous des militaires qui servaient dans des missions de maintien de paix en Afrique subsaharienne.

**Tableau N° 8: comparaison de l'âge et du sexe de nos patients avec ceux d'autres études**

	Samy J et al. 2006 (n=32) [10].	Naitlho A et al. 2010-2011 (n=34) [13].	Arfaoui B et al. 1993-2015 (n=42) [12].	Elmandour M et al. 2017 (n=51) [11].	Notre étude 2011-2020 (n=354)
Age	29 (21-46)	31 (21-68)	41	30 (22-61)	35 (23-58)
Sexe ratio H/F	1	1	1	0,98	1

L'âge moyen des patients de notre série était un peu proche de celui de la série de Naitlho A et al. colligée au 4<sup>ème</sup> hôpital militaire à Dakhla qui était de 31ans. Il n'était pas très différent des autres séries d'El Mandour M et al., Samy J et al. et Arfaoui B et al. qui étaient respectivement de 30, 29 et 41ans.

Le sexe ratio de nos patients était parfaitement comparable aux quatre séries citées.

### **2.3. Le cycle parasitaire :**

Le cycle de vie des différentes espèces de *Plasmodium* est similaire. Le cycle sexué se produit chez le moustique, et les cycles asexués répétés chez l'hôte humain.

#### *2.3.1. Le cycle asexué [18] :*

L'infection humaine commence lorsque l'anophèle femelle abritant des sporozoïtes dans les glandes salivaires pique l'Homme lors d'un repas sanguin. Pendant l'alimentation, l'arthropode injecte des sporozoïtes, qui atteignent le foie et infectent les hépatocytes, causant une infection hépatique asymptomatique.

A ce niveau une première multiplication asexuée a lieu correspondant à la schizogonie hépatocytaire aboutissant à la formation de schizontes hépatiques. L'éclatement de ces derniers va libérer plusieurs mérozoïtes dépourvus de protéines capables de reconnaître des récepteurs hépatocytaires et ne pouvant pas ainsi réinfecter les cellules du foie. La phase hépatique dure en moyenne : 1 à 2 semaines selon l'espèce plasmodiale.

Les mérozoïtes peuvent immédiatement poursuivre le cycle évolutif du parasite en infectant les hématies ou parfois pour les espèces *P. ovale* et *P. vivax* peuvent rester en dormance dans les hépatocytes (hypnozoïtes) et la poursuite du cycle biologique peut être différée.

Les mérozoïtes libérés par le foie, infectent rapidement les érythrocytes pour commencer le stade asexué érythrocytaire de l'infection qui est responsable de la maladie humaine.

De multiples cycles de développement érythrocytaire, avec la production de mérozoïtes qui envahissent les érythrocytes supplémentaires, conduisent à un grand nombre de parasites circulants.

Chaque cycle érythrocytaire dure

- ✓ 24 heures pour *P. knowlesi*
- ✓ 48 heures pour *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale*
- ✓ 72 heures pour *P. malaria*.

Après plusieurs cycles de schizogonie érythrocytaire, certains mérozoïtes se transforment en gamétocytes mâles et femelles.

### 2.3.2. Le cycle sexué [18] :

Lors d'un nouveau repas sanguin, l'insecte va absorber les gamétocytes mâles et femelles et va les transformer en gamètes mâles et femelles : le gamétocyte mâle subit plusieurs divisions avec maturation pour donner naissance à des

microgamètes mâles. Le macrogamète femelle est issu de la maturation sans division du gamétoocyte femelle.

La fécondation du macrogamète femelle (ovule) par un microgamète mâle aboutit à la formation d'un zygote qui devient allongé et mobile (ookinète).

Ce dernier traverse la paroi de l'intestin et se retrouve au niveau de la cavité générale de l'insecte pour devenir oocyste.

L'oocyste va subir une maturation et va contenir plusieurs sporozoïtes. Après éclatement de l'oocyste mature, les sporozoïtes libérés vont migrer dans la cavité de l'insecte ; beaucoup d'entre eux vont atteindre les glandes salivaires de l'anophèle. Ces éléments infectants peuvent être transmis à nouveau à d'autres individus.

Les parties supérieure et inférieure du diagramme montrent les parties humaine et anophélique du cycle, respectivement.

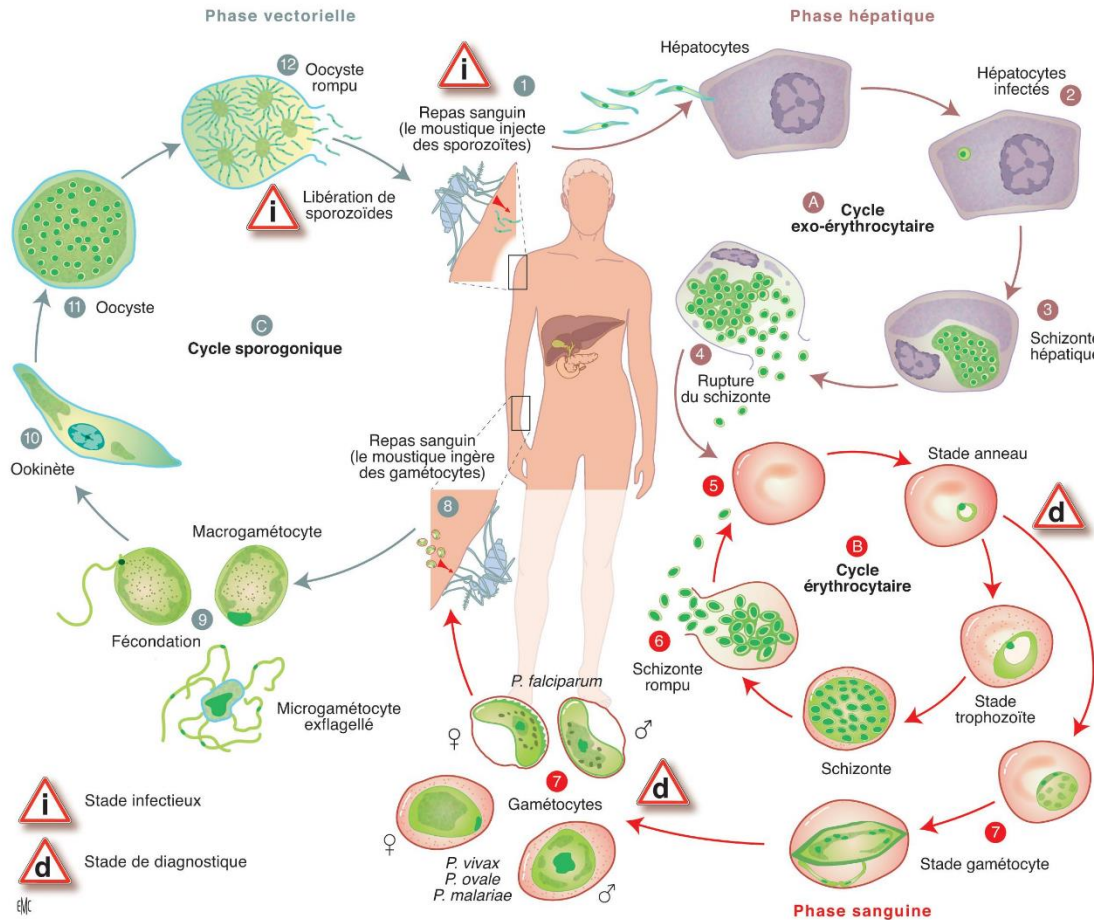


Figure 16: Cycle de vie du *Plasmodium* chez l'homme [19].

#### 2.4. La transmission :

La transmission paludisme se fait dans la plupart des cas par la piqûre d'un moustique anophèle femelle infecté.

Et plus rarement d'autres modes de transmission sont possibles : par l'inoculation directe de globules rouges infectés (paludisme congénital, paludisme transfusionnel et paludisme par des aiguilles contaminées) [20]. Ces transmissions n'influencent pas l'épidémiologie de la maladie.

La transmission du paludisme peut être influencée par des facteurs climatiques et aussi humains. En effet l'abondance et la longévité des vecteurs peuvent être

favorisées par une pluviométrie abondante aboutissant à la formation de collections d'eau.

La température comprise entre 20°C et 30°C, ainsi qu'une humidité moyenne dépassant les 60% sont également favorables. La durée du cycle aquatique de l'insecte dépend directement de la température de l'eau. Une végétation dense est aussi favorable à la pullulation de l'insecte.

L'activité de l'Homme, telle que, l'instauration de systèmes d'irrigation, la construction de barrages ou parfois seulement la création de petits réservoirs d'eau type contenants ménagers, pneus abandonnés, peuvent favoriser la multiplication de l'anophèle.

## **2.5. Immunité antipalustre :**

### *2.5.1. Immunité acquise :*

Pour le paludisme l'immunité acquise n'est pas stérilisante. Son acquisition se fait progressivement par des infections répétitives au cours du temps. Une seule infection ne suffit pas pour assurer une immunisation forte étant donné que pour chaque espèce plasmodiale, il y a souvent plusieurs souches circulantes dans une zone donnée. La prémunition vis-à-vis du paludisme est acquise lorsque l'Homme s'est immunisé contre plusieurs de ces souches [21].

Pour les zones où la transmission est intense (paludisme stable), cette prémunition est atteinte à un âge précoce. La mortalité infantile est plus élevée chez les jeunes enfants jusqu'à l'âge de 5ans. A partir de cet âge, le risque d'accès grave diminue. Pour les zones où la transmission est faible, la prémunition peut être non ou tardivement acquise ce qui rend possible un accès grave chez les sujets adultes.

Etant donné que la prémunition ne peut être entretenue que par une exposition ininterrompue aux souches plasmodiales, le départ d'un sujet immunisé d'une

zone d'endémie vers une région indemne du paludisme pour une durée dépassant 3ans, va le rendre vulnérable du paludisme [22].

### *2.5.2 Immunité innée [22] :*

Au niveau de la population, plusieurs polymorphismes génétiques et mutations conférant un risque ou une protection ont été identifiés. Le groupe sanguin Duffy négatif serait protecteur contre le paludisme à *P. vivax* et le groupe sanguin O serait protecteur contre le paludisme grave à *P. falciparum*. Les hémoglobinoses S ou C ainsi que les hémoglobinopathies sont considérés aussi des facteurs protecteurs contre le paludisme grave. Le déficit enzymatique en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) ou des mutations affectant l'exosquelette des globules rouges, comme l'ovalocytose, confèrent aussi à l'Homme une protection contre les formes graves.

Des recherches récentes ont révélé le lien entre les variantes structurelles des glycophorines, des récepteurs connus du parasite du paludisme à la surface des érythrocytes, et la protection contre les formes graves de la maladie.

## **2.6. La répartition géographique :**

### *2.6.1. Le paludisme dans le monde :*

Le paludisme touche plusieurs régions du globe terrestre où les conditions climatiques et socio-économiques sont favorables.

En plus de l'Afrique sub-saharienne, il sévit dans les régions tropicales et subtropicales d'Asie du sud-est (la région du grand Mékong), d'Océanie, d'Inde, d'Amérique centrale et du Sud. Les pays africains sont les plus touchés dans le monde (plus de 90% des cas de paludisme). Le risque de paludisme d'importation après un séjour en Afrique sub-saharienne est par conséquent élevé. Pour notre

série, tous les militaires ayant développé un paludisme d'importation ont séjourné dans cette région, plus précisément en RDC, CI et RCA.

**Tableau N° 9: comparaison des pays de séjour de nos cas avec ceux d'autres études :**

	Samy J et al. 2006 (n=32) [10]	Naitlho A et al. 2010-2011 (n=34) [13]	Arfaoui B et al. 1993-2015 (n=42) [12]	Elmandour M et al. 2017 (n=51) [11]	Notre étude 2011-2020 (n=354)
Pays de séjour	CI	RDC CI Mali	RDC CI Rwanda Cambodge Burkina Faso	RDC CI RCA Guinée Sénégal Cameroun Djibouti	RDC CI RCA

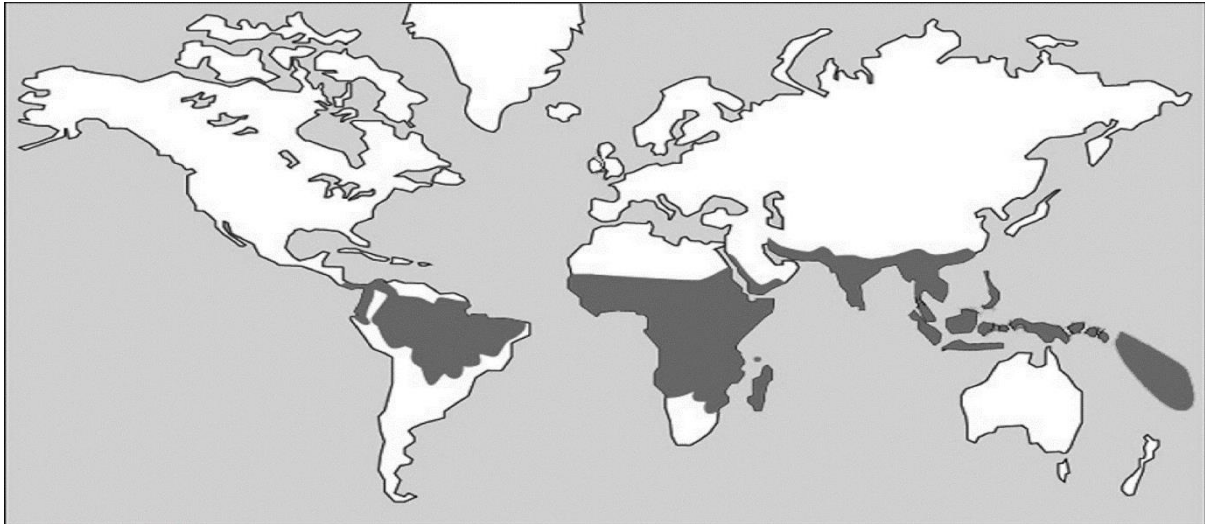
Plus de la moitié de nos cas (54,80%) ont séjourné en RCA, ce taux était très proche de celui rapporté par El Mandour M et al. qui était de 49%. Pour les séries de Naitlho A et al. et Arfaoui B et al., aucun de leurs patients n'a séjourné en RCA.



**Figure 17: la répartition du paludisme dans le monde [23].  
La répartition géographique du paludisme selon l'espèce :**

– **Paludisme à *P. falciparum* [24] :**

Zones géographiques touchées : Afrique subsaharienne, Haïti, République dominicaine, certaines parties du Moyen-Orient, Afghanistan et le sous-continent Indien, Amérique du Sud, Asie du Sud-Est, Océanie et Papouasie-Nouvelle-Guinée.



**Figure 18: Répartition géographique du paludisme à *P. falciparum***

– **Paludisme à *P. vivax* [24] :**

Régions géographiques touchées : Est de l'Afrique, Madagascar, Mexique, Amérique centrale, Moyen-Orient, Afghanistan et sous-continent Indien, Amérique du Sud, Asie du Sud-Est, Océanie et Papouasie-Nouvelle-Guinée.



**Figure 19: Répartition géographique du paludisme à *P. vivax***

– **Paludisme à *P. malariae* [24] :**

Zones géographiques touchées : rares, mais présentes dans la plupart des zones impaludées, en particulier en Afrique centrale et occidentale.



**Figure 20: Répartition géographique du paludisme à *P. malariae*.**

– Paludisme à *P. ovale* [24] :

Zones géographiques touchées : principalement l’Afrique, où elle cause un faible pourcentage de cas ; occasionnellement vu dans certaines parties de l’Asie.



**Figure 21: Répartition géographique du paludisme à *P. ovale***

– **Paludisme à *P. knowlesi*:**

Zones géographiques affectées : où les humains vivent en contact étroit avec les macaques, en particulier à Bornéo et en Malaisie péninsulaire ; certains cas ont été signalés ailleurs en Asie du Sud-Est.

**Faciès épidémiologiques :**

Dans une région donnée, l'intensité et la durée de la transmission du paludisme dépendent des facteurs climatiques et socio-économiques déterminant l'efficacité de la lutte antipaludique.

Les zones épidémiologiques peuvent être classées en :

- Régions holoendémiques, où la transmission est intense durant toute l'année.
- Régions hyperendémiques, où la transmission est intense mais avec des variations saisonnières.
- Régions hypoendémiques, où la transmission est faible.

**Tableau N° 10: Faciès épidémiologiques et intensités de transmission du paludisme [21].**

<b>Zone</b>	<b>Transmission</b>	<b>Type de paludisme</b>
Holoendémiques	Intense toute l'année	Paludisme stable
hyperendémique	Intense avec variation saisonnière	Paludisme stable
hypoendémique	Faible	Paludisme instable

*2.6.2. Paludisme au Maroc [25] :*

Le paludisme à *P. falciparum* et à *P. vivax* ont été transmis principalement par l'espèce vectrice *An. labranchiae*. L'histoire de la lutte contre cette maladie au Maroc remonte au début des années 1920. En 1939, on a enregistré un pic de

l'incidence annuelle, avec un nombre de cas supérieur à 350 000. Les chiffres sont restés élevés tout au long des années 1940, avec 303 000 cas signalés et 548 décès par paludisme enregistrés en 1947. Depuis lors, la charge de morbidité a baissé régulièrement grâce aux interventions de lutte, à l'amélioration de la couverture des services sanitaires et au développement économique. Au Maroc, le paludisme est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1967.

Le paludisme à *P. falciparum* a été le premier à disparaître du pays, avec un dernier cas autochtone enregistré en 1974. En revanche, la transmission locale du paludisme à *P. vivax* a continué. En 1999 et avec l'appui de l'OMS, le Ministère de la santé publique a décidé d'axer ses programmes sur l'élimination de la maladie.

Les années suivantes, la transmission locale du paludisme à *P. vivax* a pu être également interrompue, grâce aux efforts bien ciblés de la lutte antipaludique et à l'intensification de la surveillance. Seuls 03 cas autochtones ont été notifiés en 2000 et il n'y en a eu aucun en 2001. En 2002, une flambée de 19 cas autochtones s'est déclarée dans la province de Chefchaouen, un ancien foyer de transmission, ce qui a conduit le programme à intensifier ses activités de surveillance dans cette zone. Le dernier cas autochtone de paludisme à *P. vivax* a été enregistré en 2004. En 2008, après 4 ans sans transmission locale, les procédures pour obtenir la certification de l'élimination du paludisme ont démarré. Suite à l'application des modes opératoires normalisés de l'OMS, comprenant notamment une évaluation externe intensive, la certification a été accordée en mai 2010.

Après les Émirats arabes unis, le Maroc était le second pays à être ajouté au Registre des zones où l'élimination du paludisme a été réalisée depuis que les procédures de certification de l'OMS, qui avaient été abandonnées dans les années 1980, ont été remises en vigueur en 2004.

Malgré cette élimination du paludisme autochtone, le pays reste concerné par le paludisme d'importation vu la fréquence des voyages vers les pays endémiques surtout en Afrique subsaharienne soit dans des buts commerciaux ou dans le cadre de coopérations avec les pays amis. A ce titre, le Maroc a été souvent appelé à servir dans des missions de maintien de la paix dans ces régions. Par conséquent, il y a eu de plus en plus de cas de paludisme d'importation au sein de la population militaire. Au sein de notre formation (HMMI) par exemple, le nombre de cas enregistrés était fluctuant entre 2011 et 2013. Pendant cette période, il n'y avait que deux contingents marocains en missions de maintien de paix en Afrique subsaharienne : c'était en RDC et CI. Une augmentation annuelle du nombre de cas a été observée entre 2013 et 2017. Ceci serait dû au déploiement, à partir de mars 2013, d'un troisième contingent en RCA. Ensuite, ce nombre a commencé à décroître. Cette diminution du nombre de cas serait expliquée par le rapatriement du bataillon marocain de la CI en juin 2017.

### **3-LA PHYSIOPATHOLOGIE [26-30] :**

Les mécanismes physiopathologiques du paludisme sont liés à la destruction des globules rouges parasités, à la production des cytokines, la synthèse de l'oxyde nitrique (NO) et à la séquestration des hématies infectées.

#### **3.1. Accès palustre simple :**

**La fièvre** et le malaise observés lors de l'accès simple sont dus aux cytokines inflammatoires et aux toxines du parasite. L'activation des macrophages de l'hôte se fait à travers les Toll Like Receptor 2 (TLR2) à moindre degré les TLR4.

Au début, il y a libération de Tumor Necrosis Factors (TNF), d'interleukine 1(IL) et TNF gamma qui vont par la suite induire une production en cascade d'autres cytokines pro-inflammatoires notamment : IL-8, IL-10, IL-12, IL-18. Ces

médiateurs vont à leur tour activer les macrophages, stimuler la cyto-adhérence et favoriser la synthèse de radicaux libres et la libération in situ d'oxyde nitrique (NO).

**L'anémie** due au paludisme est liée à la destruction des hématies parasitées : les schizontes éclatent pour libérer les mérozoïtes. Les hématies parasitées sont également séquestrées et détruites au niveau de la rate. En effet, les érythrocytes présentant une surface altérée ou opsonisée sont phagocytés par les macrophages de la pulpe rouge. En outre, les hématies contenant le protozoaire présentent une déformabilité diminuée, ce qui va être à l'origine de leur rétention au niveau de la paroi sinusale.

### 3.2. Accès grave :

L'accès grave est dû dans la quasi-totalité des cas à l'espèce *P. falciparum* du fait de :

- Sa capacité et sa grande affinité à parasiter les hématies des capillaires profonds, connues par leur teneur faible en oxygène.
- La forte réaction immunitaire et inflammatoire de l'hôte face au parasite. qui se traduit par une production importante de cytokines.
- Phénomène de cyto-adhérence aux endothéliums capillaires aboutissant à leur séquestration. L'interaction entre les hématies infectées et l'endothélium vasculaire est de type ligand-ligand. Les hématies parasitées par le *P. falciparum* et même d'autres non parasitées vont exprimer à leurs surfaces des protéines jouant le rôle de ligands : *Plasmodium falciparum* erythrocyt membrane protein 1 et 2 (PfEMP1 et 2), l'*Histidin Rich Protein* 1 et 2 (HRP 1 et 2), l'antigène RESA et les rifines. Les principaux ligands de la surface endothéliale font partie de la superfamille des

immunoglobulines : *Intercellular Adhesive Molecule-1* (ICAM-1), *Vascular Cell Adhesive Molecule-1* (VCAM-1), *Platelet Endothelial Adhesive Molecule-1* (PECAM-1) et des glycoprotéines (CD36, selectine E, thrombospondine).

La cyto-adhérence des hématies parasitées dans le capillaire sanguin provoque :

- Un retentissement du flux circulatoire qui va provoquer une hypoxie tissulaire, qui active le métabolisme cellulaire de glycolyse entraînant une acidose lactique et des dysfonctionnements organiques.
- Mort apoptotique des cellules endothéliales.
- Insuffisance rénale.
- Hypoglycémie.

#### **Dans le cas particulier de la femme enceinte :**

Les hématies infestées ont une capacité particulière de cyto-adhérence à la couche de syncytiotrophoblastes du placenta par le récepteur chondroïtine sulfate A (et non aux récepteurs CD36 et ICAM-1) [31], ce qui provoque une séquestration des parasites dans le placenta [32]. Ceci entraîne une diminution de la circulation au niveau du placenta avec pour conséquence une diminution du passage transplacentaire des éléments nutritifs pour le fœtus et donc un ralentissement de la croissance fœtale [33].

Par ailleurs, en cas d'infestation par les autres espèces de *Plasmodium*, il n'y a pas de cyto-adhérence des hématies, mais cela entraîne néanmoins une anémie maternelle et un faible poids de naissance [34].

#### **4-LES ASPECTS CLINIQUES :**

Le taux de patients avec antécédent de paludisme dans notre série était de 30% (n=107) très proche de celui de l'étude de Naitlho et al. [13] qui était de 29%

(n=10). Ces taux élevés observés dans les deux études pourraient être expliqués par un taux élevé de paludisme à *P. ovale* retrouvé dans notre série. Cette espèce se caractérise par la possibilité de rechutes par l'intermédiaire des hypnozoïtes qui peuvent rester longtemps en dormance dans le foie. Il est aussi possible que ça serait dû à une forte exposition au paludisme sur le terrain. Cette dernière hypothèse serait valable pour la série de Naitlho et al. [13] qui avaient seulement 11,8% de cas à *P. ovale* et 2,9% à *P. vivax*.

L'accès palustre simple est la première manifestation clinique du paludisme dû aux cinq espèces de *Plasmodium*. Des formes graves et parfois mortelles sont possibles pour toutes ces espèces. Toutefois le *P. falciparum* largement distribué dans le monde et le *P. knowlesi*, espèce exclusivement asiatique et rarement rencontrée chez l'Homme, peuvent être responsables de formes graves.

#### **4.1. Accès palustre simple :**

Toute fièvre qui survient après un retour d'une zone endémique doit faire évoquer en urgence un paludisme, quels que soient les symptômes associés.

Contrairement au paludisme à *P. falciparum* qui survient rarement après plus de trois mois de l'exposition, les accès de paludisme à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* doivent être évoqués devant une fièvre pouvant survenir tardivement après un séjour en zone d'endémie, même au-delà d'un an. L'affirmation par le patient d'une prise correcte de la chimioprophylaxie antipaludique ne doit pas empêcher la recherche du diagnostic.

**Tableau N° 11: ci-dessous compare le délai moyen d'apparition des symptômes par rapport à la date du retour de la zone d'endémie, de notre étude avec celle d'autres séries..**

	Samy J et al. 2006 (n=32) [10].	Naitlho A et al. 2010-2011 (n=34) [13].	Arfaoui B et al. 1993-2015 (n=42) [12].	Elmandour M et al. 2017 (n=51) [11].	Notre étude 2011-2020 (n=354)
Le délai moyen entre le retour et l'apparition des symptômes	16jrs (5jr – 182jr)	-----	84 (5jr-3ans)	-----	189 (1jr-4ans)

Pour notre série le délai moyen entre la date du retour au Maroc et l'apparition de la maladie était de 189 jours, supérieur à celui des séries, française de Samy J et al. et tunisienne d'Arfaoui B et al., qui étaient respectivement de 16 et 84 jours.

Dans notre étude, ce délai variait en fonction de l'espèce plasmodiale. Le même constat a été rapporté par l'étude de Migliani R et al. qui a concerné une série de 2464 militaires Français ayant séjourné en CI entre 1993 et 2006.

**Tableau N° 12: le délai moyen d'apparition des symptômes selon les espèces plasmodiales de notre étude et celle de Migliani R et al.**

L'espèce	Migliani R et al.	Notre série
<i>P. falciparum</i>	27,3	53
<i>P. ovale</i>	164	234
<i>P. malariae</i>	98,5	109

Pour les deux études, le délai moyen entre le retour et l'apparition des Symptômes du paludisme était plus long pour l'espèce *P. ovale* que pour *P. falciparum*. Ceci s'expliquerait par la possibilité de persistance d'hypnozoïtes en état de quiescence

dans le foie pour le *P. ovale*. Les rechutes tardives sont également décrites pour le *P. malariae*, contrairement à l'espèce *P. falciparum*.

Après une période d'incubation minimale d'au moins six jours, le paludisme à *P. falciparum* se manifeste principalement par de la fièvre. Celle-ci peut être absente au moment de la consultation et, en l'absence de prise de température, la notion de fièvre ou de « corps chaud », surtout si associé à des frissons et des sueurs, doit faire évoquer le diagnostic [35]. *P. malariae* est responsable de formes en général modérées.

La fièvre palustre évolue par pics (liés à l'éclatement des schizontes) et peut donc être absente lors de l'examen. Une absence totale de fièvre est possible, mais rare. Les autres signes cliniques ne sont pas spécifiques et s'associent de façon plus ou moins fréquente : céphalées, nausées, vomissements et/ou intolérance alimentaire (« embarras gastrique fébrile »), diarrhée (plutôt chez l'enfant), douleurs abdominales, myalgies diffuses, frissons, asthénie parfois intense, anorexie, hypotension orthostatique et plus rarement signes respiratoires (toux, dyspnée), quel que soit l'âge [36-37].

L'examen clinique est, en général, peu contributif. Il permet de rechercher une splénomégalie, présente dans 30 % des accès de primo-invasions (souvent après quelques jours de fièvre), et se compliquant exceptionnellement d'infarctus splénique. Il doit rechercher des signes de gravité (signes neurologiques, pâleur cutanéomuqueuse, ictère, détresse respiratoire et hémodynamique, hémorragie) et une co-infection bactérienne (recherche d'une infection pulmonaire, urinaire, digestive, ou autre associée). Il doit être répété pendant la prise en charge pour détecter les symptômes évocateurs d'une forme grave débutante [38-39].

**Tableau N° 13: la comparaison des signes cliniques de l'accès palustre de notre série avec ceux d'autres études :**

	Elmandour M et al. 2017 (N=51) [11].	Arfaoui B et al. 1993-2015 (N=42) [12].	Samy J et al. 2006 (N=32) [10].	Notre étude 2011-2020 (N=354)
Fièvre	100 %	100%	96,8%	99,72%
Céphalées	30%	62%	15%	83,90%
Troubles digestifs	48,9%	56%	21,8%	44,63%
Troubles respiratoires	----	----	----	6,21%
Troubles neurologiques	1,9%	4,7%	----	1,13%

Dans notre série, la fièvre était le maître symptôme du paludisme d'importation, elle était retrouvée chez 99,72% des cas, très comparable à ce qui a été observé dans les séries d'EL Mandour M et al., Arfaoui B et al. et Samy J et al. avec des taux de 100% pour les deux premiers et 96,8% pour le dernier.

Les taux de céphalées retrouvés chez nos patients de 83,90% étaient élevés par rapport aux taux observés dans les séries d'Arfaoui et al., EL Mandouret al. et Samy J et al. qui étaient respectivement de 62%, 30%, 15,6%.

Le taux avec troubles digestifs était de 44,63% pour notre série, très proche des séries d'El Mandour M et al. et Arfaoui B et al. qui étaient respectivement de 48,9% et 56%. Pour les cas de Samy J et al. ce taux était moins important et n'était que de 21,8%.

## 4.2. Paludisme grave :

Selon l’OMS le paludisme grave se définit la présence d’une parasitémie (formes asexuées) à *P. falciparum* (beaucoup plus rarement aux quatre autres espèces plasmodiales) et par une ou plusieurs des manifestations définies séparément pour l’adulte et pour l’enfant. D’ailleurs, un cas de notre étude, s’est aggravé par détresse respiratoire conduisant à son décès. L’espèce en cause était *P. ovale*. Une telle complication en lien avec cette espèce est extrêmement rare : selon une méta-analyse, parmi 1365 cas de paludisme à *P. ovale*, il y avait 0,03% de cas graves. Le taux de mortalité parmi ces cas sévères était de 0,15% [40]. Cette définition ne résulte que d’études réalisées en zone d’endémie, et sa pertinence concernant le paludisme grave d’importation reste controversée.

Donc on a des critères cliniques et biologiques qui sont élaborés dans le cadre de l’actualisation récente des recommandations françaises pour la prise en charge du paludisme d’importation.

Elles fournissent aussi une évaluation de la fréquence et de la valeur pronostique de chaque critère dans notre contexte. Les particularités de l’enfant sont détaillées dans ces recommandations [26-41].

*P. vivax* qui peut entraîner des formes graves, notamment chez l’enfant, avec un risque élevé d’anémie et de thrombopénie profonde. *P. knowlesi* est à l’origine de formes graves dans 10 à 29 % des cas. Des formes graves et fatales ont aussi été rapportées avec *P. ovale* [42-47].

✓ **Les critères du paludisme grave d’importation de l’adulte à *P. falciparum*:**

Critères cliniques :

Défaillance neurologique :

**Le neuro-paludisme :**

Selon l’OMS le neuro-paludisme se définit comme un **paludisme grave (obnubilation, confusion, somnolence, prostration, convulsion, un score de Glasgow < 11), associé à un coma.**

Après correction d’une éventuelle hypoglycémie et sans autre cause, ces signes neurologiques doivent être associés à la présence de formes asexuées circulantes de *P. falciparum*. En présence d’un ou de plusieurs de ces signes neurologiques, le patient devra donc être hospitalisé dans un milieu de réanimation ou en unité de surveillance continue (USC), selon l’évaluation initiale du réanimateur [48]. 1,13 % dans notre série, tous avec une infection à *P. falciparum*, ont présenté des signes de gravité type neurologique, un peu proche de ce qui a été rapporté par El Mandour et al. qui était de 1,9%. Pour la série de Arfaoui et al., ce taux était un peu plus élevé et était de 4,7%.

#### Le coma :

Il n’est en général pas associé à des signes focaux. Il survient souvent brutalement et peut faire suite à une crise convulsive généralisée, rendant le diagnostic peu aisé. Les pupilles sont normales, avec un réflexe photomoteur préservé ; les autres paires crâniennes sont indemnes. En revanche, une divergence dans le regard est fréquente, de même que le bruxisme. Les réflexes ostéotendineux sont variables, parfois très vifs, exceptionnellement abolis. Les réflexes cutanéoplantaires peuvent être en extension [48].

#### Les convulsions :

Elles sont moins fréquentes chez l’adulte que chez l’enfant, et leur incidence semble plus élevée en zone d’endémie, aux alentours de 30 %, tandis qu’elle est plus faible au cours du neuro-paludisme d’importation, aux alentours de 6 %. Dans la nouvelle définition du paludisme grave d’importation de l’adulte, c’est

logiquement et par souci de simplicité que le critère de gravité “convulsions répétées” a été inclus dans le critère “défaillance neurologique” [49].

#### Les céphalées :

Elles seraient largement présentes de 30 à 80 % des cas de paludisme, mais non spécifiques du neuro-paludisme.

Les autres signes neurologiques :

La somnolence, la prostration, la confusion, les troubles du comportement (agitation) ou de la mémoire, la raideur de la nuque, parfois des signes focaux peuvent notamment être retrouvés. Ils imposent souvent la réalisation d’une imagerie cérébrale et d’autres examens complémentaires selon les contextes (ponction lombaire) à la recherche d’une autre étiologie pouvant expliquer les troubles.

#### ➤ **Imagerie cérébrale :**

L’imagerie cérébrale est souvent anormale avec des lésions d’intensité variable qui peuvent s’associer : ischémie, œdème cérébral, hémorragie.

Ainsi, en cas d’atteinte neurologique, et *a fortiori* en cas de signe focal ou de coma prolongé, une imagerie cérébrale doit être réalisée.

#### **Défaillance respiratoire incluant :**

- Si ventilation mécanique (VM) ou ventilation non-invasive (VNI) : [pression artérielle partielle en oxygène \(PaO<sub>2</sub>\)](#) / [fraction inspirée en oxygène \(FiO<sub>2</sub>\)](#) < 300 mm Hg.
- Si non ventilé PaO<sub>2</sub> < 60 mm Hg et/ou saturation pulsée en oxygène (SpO<sub>2</sub>) < 92 % en air ambiant et/ou fréquence respiratoire (FR) > 30/min.

#### **Défaillance cardio-circulatoire incluant :**

- Pression artérielle systolique (PAS) < 80 mm Hg et/ou présence de signes périphériques d’insuffisance circulatoire

- Nécessité de drogues vasopressives.

Critères biologiques :

- Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dL, hématocrite < 20 %
- Hypoglycémie : glycémie < 0,4 g/L
- Acidose : bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L, ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/L)
- Hyperlactatémie : > 2 mmol/L (à *fortiori* si > 5 mmol/L)

Hyperparasitémie : > 4 %. Pour notre étude, le taux de parasitémie était supérieur à 4% chez seulement 2,5% des cas, contrairement à l'étude d'Arfaoui et al. pour qui ce taux était plus élevé (12%).

- Insuffisance rénale : créatininémie >30 mg/L ou urée > 1,2 g/L

**NB :** Si *P. vivax* : mêmes critères sans la parasitémie > 4 % (car rarement > 2 %), anémie et ictère fréquents, quelques cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, rareté de l'atteinte neurologique et de l'acidose.

Si *P. knowlesi* : mêmes critères mais hyperparasitémie dès que > 2 %, atteintes hépatique et rénale fréquentes, atteinte neurologique très rare.

## 5-LES AUTRES FORMES CLINIQUES :

### 5.1. Paludisme et grossesse :

Selon OMS en 2019, 30 millions de femmes enceintes vivent dans des zones d'endémie palustre de l'Afrique. Deux cent mille (200 000) nourrissons et 10 000 femmes meurent de paludisme pendant la grossesse chaque année [50].

Les femmes primipares sont plus affectées par le paludisme gestationnel que les multipares par manque d'immunité contre les parasites séquestrés dans le placenta [51].

Les multipares acquièrent naturellement une résistance au *P. falciparum* au cours des grossesses successives à mesure qu'elles acquièrent des anticorps contre les globules rouges parasités qui se lient à la chondroïtine sulfate A du placenta [52]. Les manifestations cliniques du paludisme chez la femme enceinte sont variables selon l'intensité de la transmission et le niveau de prémuniton :

- **En zone de paludisme stable :**

Le paludisme gestationnel est le plus souvent asymptomatique. Toutefois, les plasmodies infectent le placenta et engendrent une anémie maternelle, même en l'absence d'une parasitémie périphérique. Cette anémie peut provoquer un retard de croissance in utero et un faible poids à la naissance engendrant une mortalité infantile [53].

- **En zone de paludisme instable :**

La mortalité maternelle est plus importante [54].

Une infection palustre pendant la grossesse est associée à une anémie, un risque accru de paludisme sévère et des complications fœto-maternelles graves telles qu'un avortement spontané ou une prématurité.

### *5.1.1. Retentissement du paludisme sur la grossesse :*

Au début, le paludisme entraîne **une accentuation des « signes sympathiques »** de la grossesse. Dans les grossesses avancées, il existe une corrélation entre le taux de parasitémie et la durée de la fièvre d'une part et le risque d'avortement d'autre part, surtout en zone endémique. **La mort fœtale in utero**, l'accouchement prématuré et **l'hypotrophie fœtale** sont plus fréquents [55].

**Les dystocies dynamiques** sont fréquentes et probablement liées à une hypoxie utérine. Il faut rester très vigilant et prévenir toute **hémorragie de la délivrance**

ou du post-partum, qui risquerait d'être mal tolérée, chez une femme déjà anémiée [56].

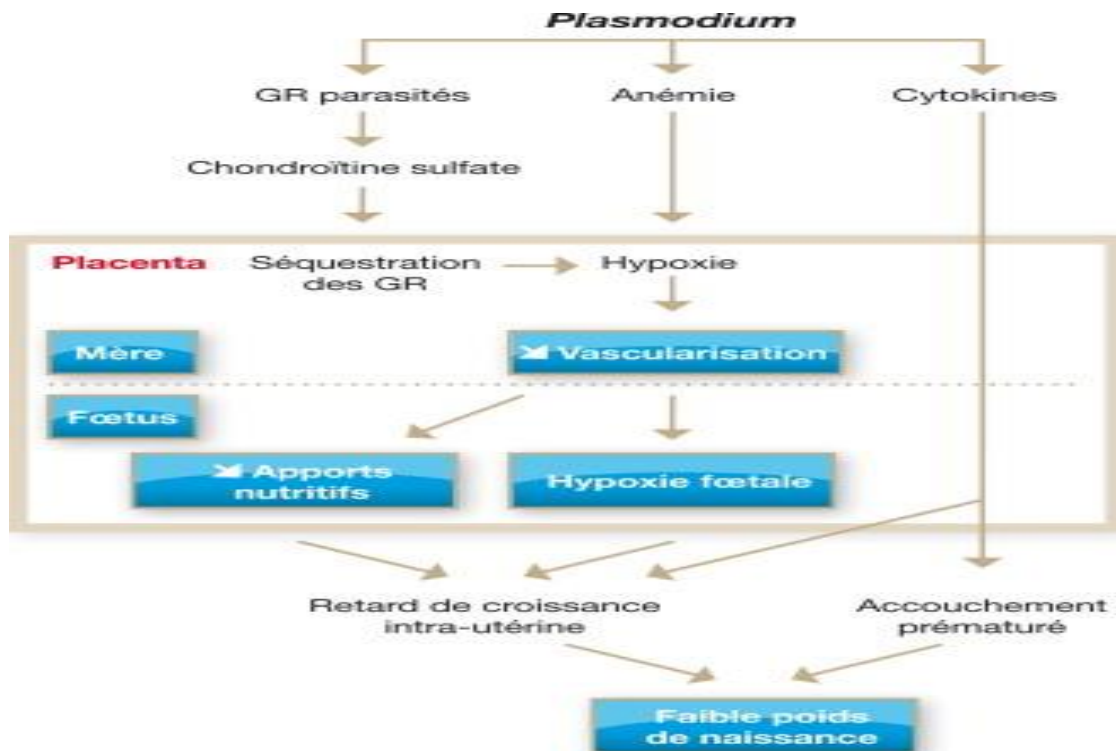


Figure 22: le retentissement du paludisme sur la grossesse [57].

### 5.2. Fièvre bilieuse hémoglobinurique :

La fièvre bilieuse hémoglobinurique ( *blackwater fever* ) correspond à une hémolyse intravasculaire aiguë cliniquement typique mais de physiopathogénie encore imprécise, même si la conjonction d'une double sensibilisation des hématies à *P. falciparum* et aux amino-alcools semble indispensable au déclenchement de cette hémolyse brutale. Elle survient dans un contexte stéréotypé, chez l'expatrié de longue date en zone d'endémie, traité itérativement et souvent de manière présomptive par différents amino-alcools. Le remplacement de la quinine par l'artésunate dans le traitement du paludisme grave, et avec le traitement de plus en plus fréquent du paludisme simple par Artemisinin-based

combination therapy (ACT), il est probable que cette maladie très rare va progressivement disparaître.

#### Signes cliniques :

La chronologie est caractéristique, car l'hémoglobinurie constante (urines couleur acajou) succède en moins de 24 h à la prise d'un amino-alcool. Les anomalies neurologiques sont minimales : coma rare, agitation possible.

#### Signes biologiques :

L'anémie est d'emblée profonde, autour de  $5 \text{ g.dL}^{-1}$ , la thrombopénie est modérée ( $80\,000/\text{mm}^3$ ), l'ictère mixte est marqué et les lactico-déshydrogénases (LDH) sont très élevées (autour de  $4\,000 \text{ UI. L}^{-1}$ ) ; enfin, la parasitémie est faiblement positive ( $< 1\%$ ) ou nulle.

### 5.3. Paludisme viscéral évolutif :

Est une manifestation chronique, observée lors d'infection à *P. falciparum* ou *P. ovale* en zones d'endémie. Il atteint surtout les enfants en phase d'acquisition de la prémunition, les adultes non prémunis qui sont exposés à des infections parasitaires répétées et mal traitées. Ils présentent habituellement une splénomégalie, pancytopénie avec parasitémie souvent indécélable. La sérologie est fortement positive.

## 6-LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

Devant la gravité potentielle d'un accès palustre qui se compliquerait, toute fièvre après séjour dans une zone intertropicale, tout particulièrement en Afrique, doit d'abord être considérée comme un paludisme jusqu'à preuve du contraire [58].

Un prélèvement sanguin au pli du coude doit être réalisé en toute urgence, quelle que soit l'importance relative de la fièvre au moment-même de la ponction veineuse. Le recueil dans un tube avec anticoagulant de type EDTA (éthylène

diamine tétra-acétique) ou citrate suffit à l'ensemble des investigations de base. Ensuite, le choix de la ou des méthodes diagnostiques dépend souvent des moyens à disposition, des circonstances locales, notamment du nombre de cas recherchés chaque année, et de la qualification du personnel de laboratoire.

Les outils de biologie médicale habituellement utilisés pour le diagnostic de certitude de paludisme d'importation sont soit directs, c'est-à-dire basés sur la mise en évidence directe du parasite au sein des hématies, soit indirects, par détection d'antigènes plasmodiaux circulant dans le sang, voire d'anticorps anti-*Plasmodium* dans de rares cas très particuliers [59-60].

### 6.1. Eléments biologiques d'orientation [61-63] :

**La thrombopénie** : l'anomalie la plus fréquemment observée et sa valeur prédictive positive est élevée chez le voyageur. Elle est parfois très profonde (< 20 G/ $\mu$ L) mais rarement associée à des signes hémorragiques.

L'association à **une anémie hémolytique** et à une hyperbilirubinémie libre, est très évocatrice du diagnostic.

L'absence de ces anomalies n'a toutefois aucune valeur d'exclusion. L'absence d'**hyperleucocytose**, voire une **leucopénie** peuvent aussi faire évoquer le paludisme.

**Tableau N°14: comparaison des données de l'hémogramme de nos patients avec ceux d'autres études.**

	Elmandour M et al. 2017 (N=51)[11].	Naitlho A et al 2010-2011 (N=34)[13].	Samy J et al. 2006 (N=32)[10].	Notre étude 2011-2020 (N=354)
Hyperleucocytose	0	2,9%	3,7%	6,3%
Leucopénie	9,8%	2,9%	----	9,8%
Anémie	11,7%	32,3%	18,5%	16,7%
Thrombopénie	58,8%	70,6%	74,1%	80,3%

La thrombopénie était le signe hématologique non spécifique le plus fréquemment retrouvé chez nos patients, elle était observée chez 80,3% des cas, un peu proche des taux des séries de Samy J et al. et Naitlho et al. qui étaient respectivement de 74,1% et 70,6%. Pour la série d'El Mandour et al., ce taux était un peu plus bas de 58,8%.

Le deuxième signe hématologique retrouvé était l'anémie présente chez 16,7% de nos cas, proche de ce qui a été observé dans les séries de Samy J et al. (18,5%) et El Mandour et al. (11,7%). Cependant Naitlho et al. ont rapporté un taux plus élevé de 32,3%.

La leucopénie était présente chez 9,8% des cas de notre série, exactement au même taux que ce qui a été rapporté dans la série d'El Mandour M et al. et un peu plus de ce qui a été retrouvé par Naitlho et al. (2,9%).

L'hyperleucocytose a été observée dans notre série chez 6,3% des cas, un peu plus que ce qui a été retrouvé par Naitlho et al. et Samy J et al. qui l'ont mis en évidence chez 2,9% et 3,7% respectivement.

**La CRP** est augmentée, ce qui permet de distinguer, parmi les fièvres importées avec thrombopénie, le paludisme des arboviroses.

**La procalcitonine** est un marqueur de l'inflammation qui se trouve augmenté lors des formes grave.

Les autres anomalies fréquemment retrouvées au cours de l'accès palustre sont les suivantes : lymphopénie, augmentation des transaminases (modérée mais parfois très élevée), anomalies de la fonction rénale, avec cependant une créatinine plasmatique souvent inférieure à 150  $\mu\text{mol/L}$  (17mg/l), liées aux vomissements, à l'intolérance alimentaire et hydrique et aux diarrhées.

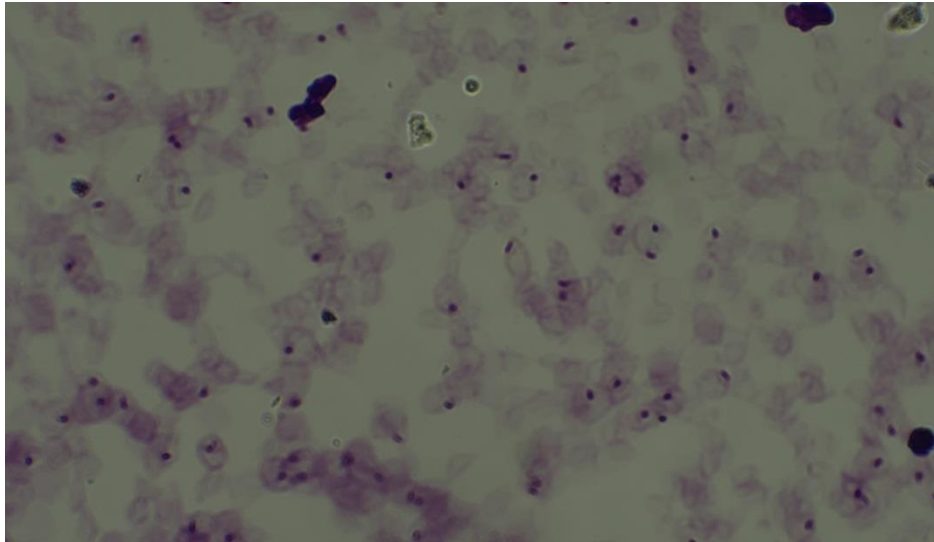
## 6.2. L'approche directe :

### 6.2.1. La goutte épaisse :

Même si elle a toujours été considérée comme la méthode de référence, la goutte épaisse, a longtemps souffert d'une lenteur de réalisation qui ne lui conférait alors qu'un rôle de confirmation à distance du frottis sanguin mince, ainsi que d'une difficulté de lecture qui ne la réservait qu'aux laboratoires les plus experts. Le développement d'alternatives rapides et plus aisées à interpréter l'a définitivement fait entrer en première ligne du diagnostic d'urgence du paludisme d'importation, d'autant plus qu'elle présente une bien meilleure sensibilité que le frottis, permettant en effet l'analyse d'un volume sanguin supérieur. Sa limite de détection a ainsi été estimée à 1 à 10 parasites / $\mu$ L de sang, ce qui permet, en cas de négativité et sous réserve qu'elle ait été lue en entier, d'éliminer l'hypothèse diagnostique de paludisme avec une très grande valeur prédictive négative. Dans ce sens, la goutte épaisse peut être considérée comme une technique de concentration fiable, même si la distinction des espèces plasmodiales est globalement plus complexe que sur un frottis sanguin.

**Le principe** de la réalisation technique de la goutte épaisse repose sur l'observation complète d'une préparation sanguine, déposée en un cercle réduit sur une lame de verre standard puis hémolysée *via* différents types d'agents comme la saponine, et ensuite colorée selon la méthode de Giemsa. Contrairement au frottis sanguin mince, l'intégrité des cellules sanguines n'est plus préservée, ce qui peut compliquer la lecture de la lame par un opérateur non averti. Les éléments parasitaires restent repérables grâce à leur noyau qui apparaît bien coloré sur un fond violet pâle, et entouré d'un anneau cytoplasmique bleu-gris plus ou moins épais en fonction de l'espèce plasmodiale . Connaissant précisément le volume sanguin initialement déposé sur la lame, il est possible d'estimer la parasitémie en

indiquant le nombre de formes parasitaires asexuées dénombrées sur l'ensemble de la goutte épaisse, ou calculée grâce à un produit en croix *via* les résultats de la numération formule sanguine, en ramenant le décompte de parasites au nombre de noyaux de leucocytes observés sur la préparation [64].



**Figure 23: *P. falciparum* sur goutte épaisse montrant un aspect en ciel étoilé**  
[Photo service de parasitologie-mycologie HMMI – Meknès]

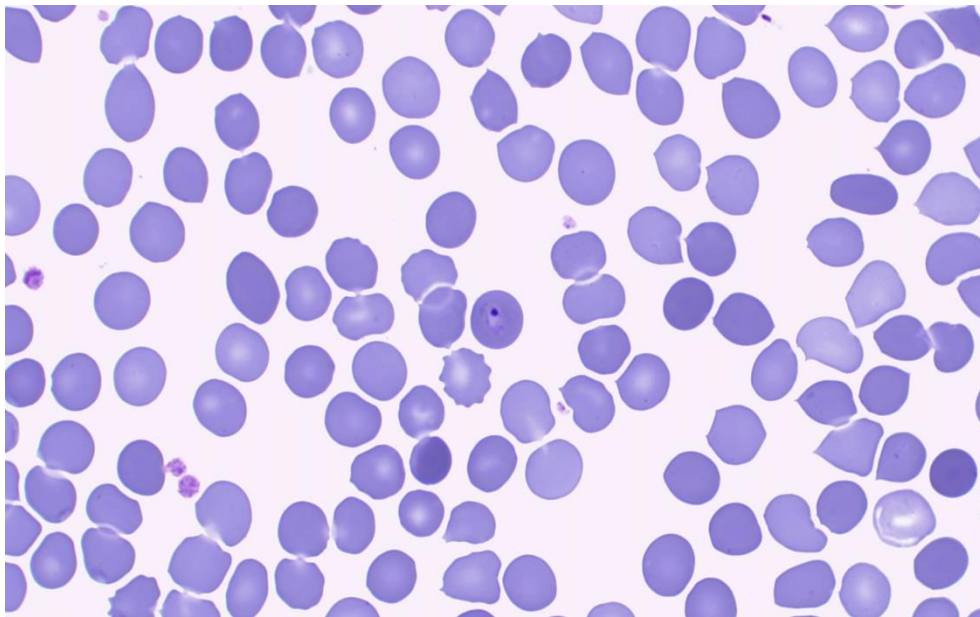
#### 6.2.2. *Frottis sanguin mince* [59,65-66] :

Le frottis sanguin mince est rapide, facile à interpréter pour le personnel de laboratoire habitué à la pratique de l'hématologie. Il présente un seuil de détection d'environ 50 trophozoïtes / $\mu$ L de sang. Si les parasites sont en nombre supérieur dans le sang, le frottis permet l'identification aisée de n'importe quelle espèce parasitaire, ainsi que de son stade, mais aussi une estimation de la charge parasitaire sanguine, encore dénommée parasitémie.

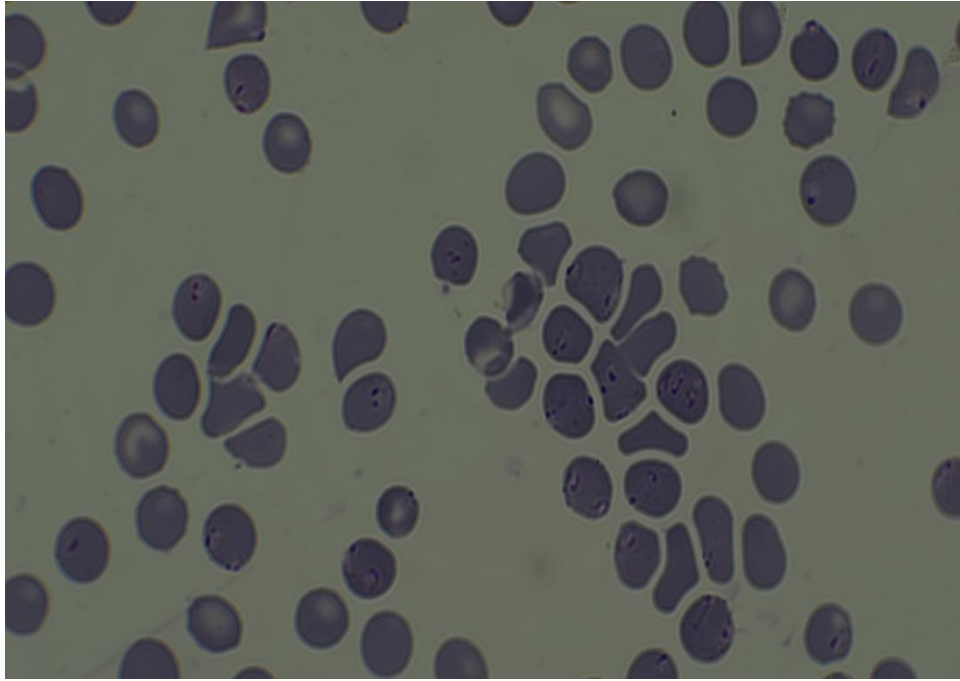
De façon pratique, une goutte de sang de l'ordre d'un microlitre est minutieusement étalée sur une seule couche cellulaire à la surface d'une lame de verre standard. Le frottis sanguin mince, ainsi constitué en forme de « langue de chat », est ensuite coloré selon la méthode de May-Grünwald-Giemsa (MGG) à

pH = 7,2 après fixation à l'alcool. La lame est attentivement lue à l'aide d'un microscope optique, au fort grossissement (x 1 000 sous immersion à l'huile). L'opérateur doit choisir des champs microscopiques où la répartition des hématies semble homogène, sans superposition. Il est nécessaire de parcourir au moins 400 champs pour proclamer une lame négative, ce qui correspond à environ 20 minutes de lecture pour un lecteur expérimenté. S'ils sont présents dans l'échantillon analysé, les parasites du genre *Plasmodium* sont endo-érythrocytaires : ils sont repérables au sein de l'hématie par la couleur soutenue rose-orangée à violette de leur noyau, et la teinte bleu-nuage de leur cytoplasme. Le microscopiste doit être averti de la possibilité de confusion qui existe avec des plaquettes superposées aux globules rouges, ou avec les corps de Howell-Jolly et anneaux de Cabot qui sont des reliquats de structures nucléaires érythrocytaires. Le diamètre de l'hématie parasitée et l'allure de son cytoplasme varient en fonction de l'espèce plasmodiale. Dans le cas d'une infection par *P. falciparum* par exemple, le parasite est retrouvé dans des hématies qui conservent une taille standard par rapport aux hématies saines environnantes. Avec cette espèce, plusieurs trophozoïtes peuvent par ailleurs être observés au sein d'une seule et unique hématie. Pour *P. vivax* et *P. ovale*, l'hématie parasitée est plus jeune, donc plus grosse, et est remplie de très nombreuses fines granulations sombres dites granulations de Schüffner. Pour l'infection à *P. ovale* elle est fragilisée et se déforme de façon soit anguleuse soit oblongue en s'allongeant dans le sens du frottis. Les trophozoïtes de *P. malariae* ont une disposition équatoriale en « drapeau » ou d'aspect percé en forme de « panier », observables au sein d'hématies âgées, dont la taille paraît diminuée par rapport aux hématies saines. Exceptionnellement diagnostiquée en Europe, *P. knowlesi* présente une morphologie microscopique très similaire à celle de *P. malariae*, et sa distinction

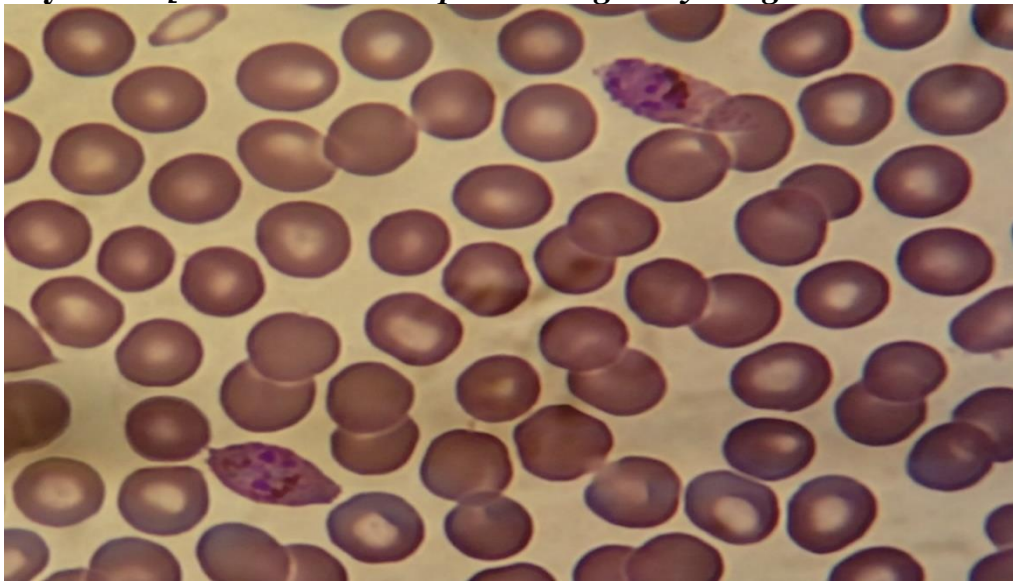
nécessite obligatoirement le recours à des techniques diagnostiques additionnelles. Les stades parasitaires autres que les trophozoïtes, c'est-à-dire les schizontes, ainsi que les gamétocytes sont parfois retrouvés. Les gamétocytes s'observent plus volontiers après la prise de médicaments antipaludiques ou pendant la phase de convalescence. Ainsi, ils doivent en général être plutôt considérés comme des marqueurs d'évolution positive, et lorsqu'ils sont repérés isolément à distance du diagnostic initial, ne témoignent en rien d'un échec thérapeutique.



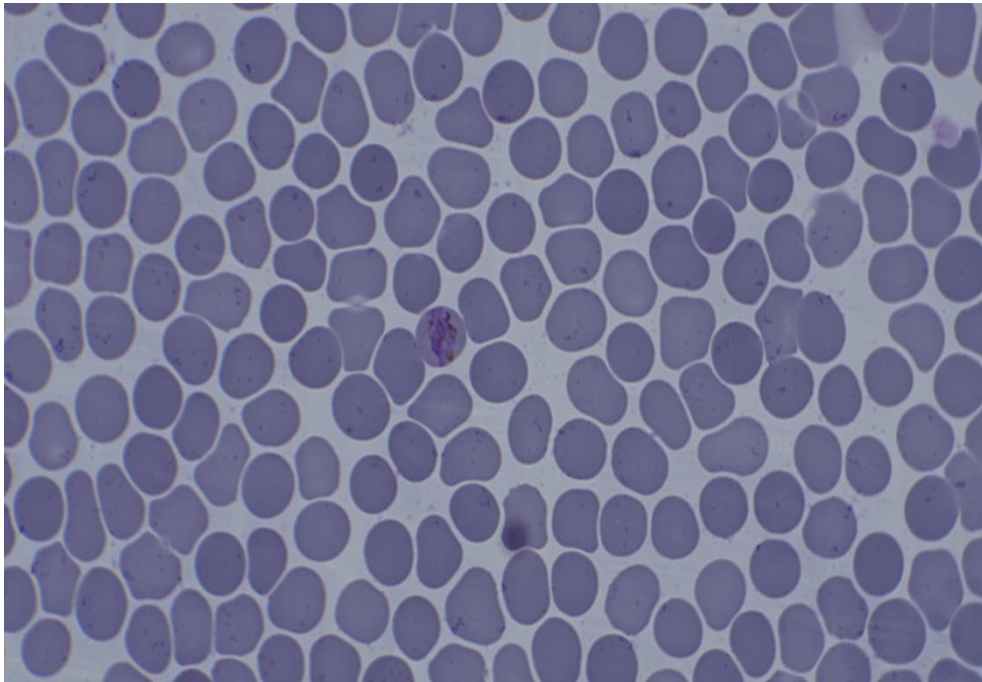
**Figure 24: Trophozoïte de *P. malariae* sur frottis sanguin, coloré au MGG, montrant le parasite en intra-érythrocytaire avec un noyau punctiforme rose repoussé en périphérie par une vacuole incolore entourée d'un liseré cytoplasmique bleu. [Photo service de parasitologie-mycologie HMMI – Meknès]**



**Figure 25 : *P. falciparum* sur frottis sanguin coloré au MGG montrant un aspect monomorphe fait de plusieurs trophozoïtes parfois scindés en deux (aspect en bracelet arabe), des formes périphériques et des polyparasitismes érythrocytaires. [Photo service de parasitologie-mycologie HMMI – Meknès]**



**Figure 26: *P. ovale* : sur frottis montrant des schizontes en intra-érythrocytaires. Les hématies parasitées sont allongées, frangées à leurs extrémités et contiennent des granulations de Schüffner. [Photo service de parasitologie-mycologie HMMI – Meknès]**



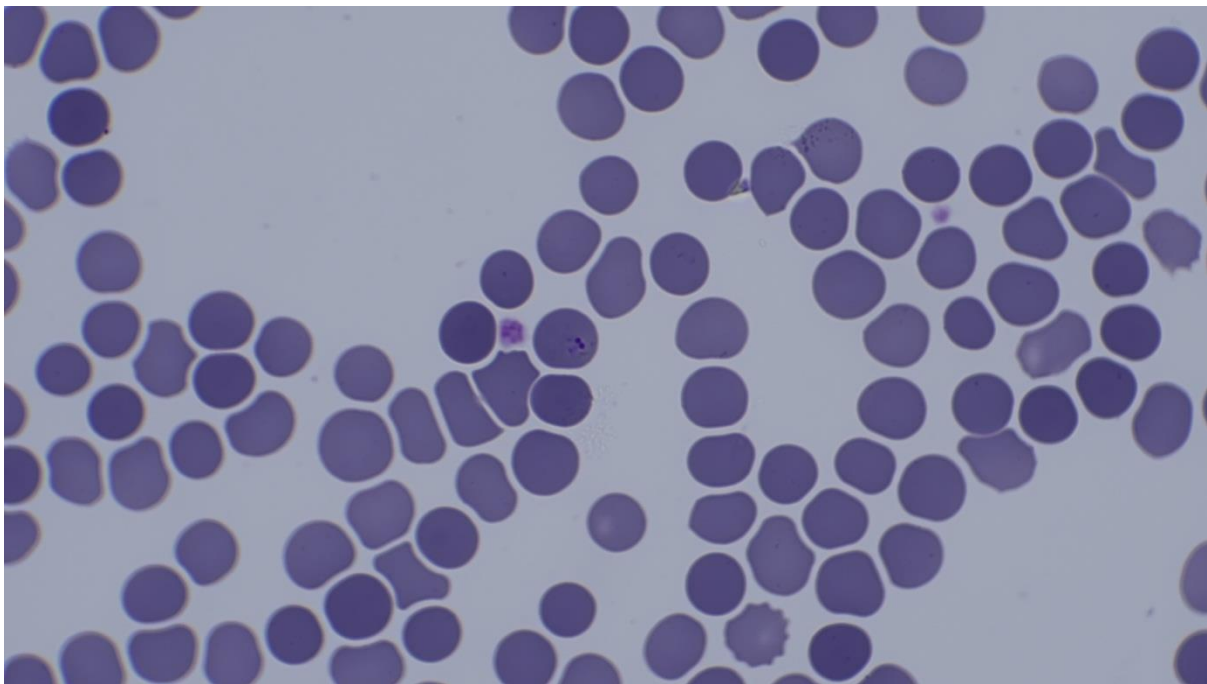
**Figure 27: Trophozoite âgé de *P. malariae* (aspect en bande équatoriale).**  
*[Photo service de parasitologie-mycologie HMMI – Meknès]*

**Tableau N° 15: Morphologie des différents éléments parasitaires observables sur frottis sanguin mince et concourant au diagnostic parasitologique de certitude de paludisme d'importation (coloration MGG, grossissement x1000).**

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
Allure générale du frottis sanguin	Monotone Parasitémie variable	Panaché à faible parasitémie	Panaché à faible parasitémie	Panaché à faible parasitémie
Poly parasitisme ( $\geq 2$ trophozoïtes/hématie parasitée)	Fréquent	Inhabituel	Possible	Exceptionnel
Taille des hématies parasitées	Standard	Augmentée	Augmentée	Diminuée
Forme des hématies parasitées	Standard	Trapézoïdale et anguleuse	Oblongue et frangée	Standard
Granulations de Schüffner intra-érythrocytaires	Absentes	Nombreuses et très fines	Nombreuses et fines	Absentes
Taches de Maurer intra-érythrocytaires	Occasionnelles	Absentes	Absentes	Absentes
Pigment malarique	Limité	Fin et dispersé	Fin et dispersé	Abondant et gros
Morphologie de l'anneau cytoplasmique des trophozoïtes matures	Fine en 'bague' ou en 'écouteur' ou de localisation marginée	Épaisse et amoéboïde	Épaisse et globuleuse	Évasée en 'drapeau' ou en 'panier'
Morphologie du noyau des trophozoïtes mature	Ponctuée, parfois divisée	Grosse, fragmentée et déformée	Grosse et globuleuse	Grosse
Morphologie des schizontes	/	10 – 14 $\mu\text{m}$ , 12 – 24 noyaux	10 $\mu\text{m}$ , 8 – 12 noyaux	5 – 6 $\mu\text{m}$ , 6 – 12 noyaux
Morphologie des gamétocytes (si présents)	10 $\mu\text{m}$ , falciforme	10 – 12 $\mu\text{m}$ arrondie	8 – 10 $\mu\text{m}$ , arrondie	5 – 6 $\mu\text{m}$ , arrondie

Le lecteur doit cependant être averti qu'il n'existe pas un seul et unique critère universel permettant de poser le diagnostic de telle ou telle espèce de façon certaine et définitive. Il est plutôt encouragé à tenter de rassembler un faisceau

d'arguments au cours de l'observation de la lame afin de garantir une identification correcte. Pour toutes ces raisons, il apparaît déraisonnable de porter un diagnostic de paludisme et une identification d'espèce sur l'observation d'un seul élément parasitaire isolé. L'opérateur doit donc s'efforcer de procéder à la lecture d'un grand nombre de champs microscopiques. Ceci est vrai puisqu'il arrive parfois de trouver des atypies, et quand le nombre d'éléments parasitaires observés est très faible, ça risque de rendre l'identification de l'espèce erronée. Dans l'exemple de la figure ci-dessous (figure n° ), on observe un trophozoïte jeune de *P. malariae* dont le noyau est scindé en deux prêtant confusion avec l'espèce *P. falciparum*. C'est l'observation d'autres images sur le même frottis sanguin qui nous a permis de faire la distinction.



**Figure 28 : Trophozoïte de *P. malariae* présentant un noyau atypiquement scindé en deux.**[Photo service de parasitologie-mycologie HMMI – Meknès]

La charge parasitaire sanguine est estimée sur le frottis sanguin en pourcentage, en établissant un rapport entre le nombre d'hématies parasitées et le nombre

d'hématies totales, saines et parasitées, décomptées sur plusieurs champs microscopiques homogènes en nombre et répartition de globules rouges. Seuls les trophozoïtes et schizontes doivent être considérés par ce dénombrement. Pour notre étude, le taux moyen de parasitémie était de 0,46% avec des extrêmes allant de 0,01 à 8%.

**Tableau N° 16: Comparaison des taux de parasitémie de notre série avec ceux des autres études**

Parasitémie	Naitlho A et al. 2010-2011 (N=34)	Notre étude 2011-2020 (N=354)
<1%	20%	81,9%
1-2%	67,7%	10,2%
2-5%	5,9%	7,3%
>5%	5,3%	0,6%

L'étude comparative des taux de parasitémie de notre étude avec celle de Naitlho et al. trouve une certaine différence. En effet, pour notre série 0,6% seulement des cas avaient une parasitémie supérieure à 5 % contre 5,3% pour la série de Naitlho et al. Ces différences seraient vraisemblablement dues à la proportion plus importante de *P. ovale* dans notre série par rapport à la série citée. Pour cette espèce connue comme parasitant préférentiellement les hématies jeunes, la parasitémie ne dépasse pas habituellement 2%.

### 6.2.3. La fluorescence directe :

La méthode de *quantitative buffy coat Malaria* (QBC Malaria<sup>®</sup>) est une technique de concentration utilisant l'affinité d'un agent intercalant, l'acridine orange, pour les brins d'acides nucléiques des noyaux plasmodiaux. Pratiquement, après incorporation de l'acridine dans le spécimen sanguin à analyser, celui-ci est placé dans un microtube capillaire. Par centrifugation du microtube, la sédimentation

sépare les différentes couches cellulaires de l'échantillon en fonction de leur densité respective : les leucocytes, puis les hématies, et enfin les plaquettes. La surface de la couche érythrocytaire est observée en lumière UV, à 480 nm de longueur d'onde, afin d'y rechercher les hématies renfermant l'acridine orange qui se serait fixée sur les noyaux parasitaires.

Les globules rouges étant normalement dépourvus de toute structure nucléaire propre, seuls ceux hébergeant un ou des parasites sont repérables, puisque *Plasmodium* spp est un protozoaire possédant un vrai noyau. Cette méthode a une sensibilité équivalente à celle de la goutte épaisse, et permet de détecter des parasitémies très basses, de l'ordre de 1 parasite/ $\mu$ L de sang.

En revanche, elle nécessite l'équipement par un microscope à fluorescence et n'autorise pas la détermination de la parasitémie, ni de l'espèce plasmodiale, et doit donc être considérée seulement comme une technique de dépistage.

### **6.3. L'approche indirecte :**

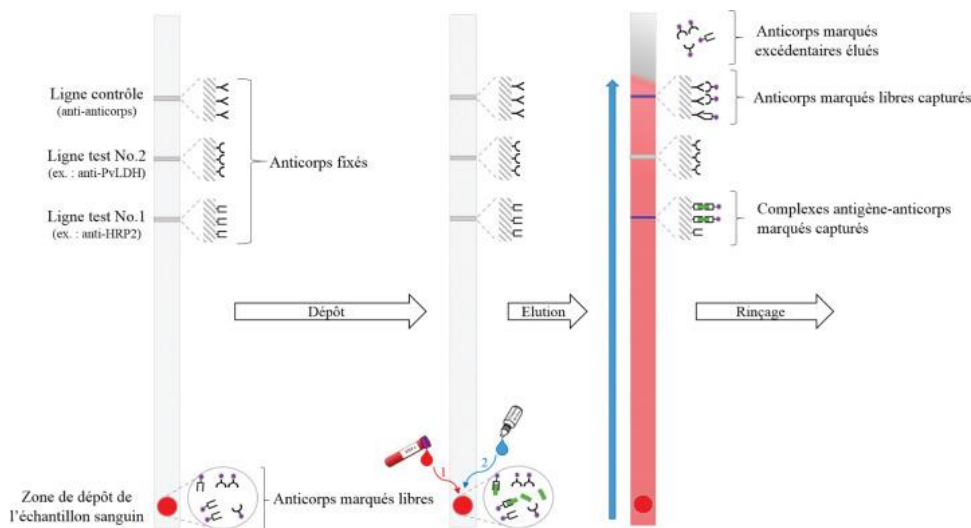
#### *6.3.1. La détection des antigènes circulants :*

Basée sur le principe d'immunochromatographie sur support solide, les tests de diagnostic rapide (TDR) détectent des antigènes parasitaires de nature protéique circulant dans le sang périphérique. Certains dispositifs sont capables de fixer les antigènes monospécifiques, c'est-à-dire ceux propres à l'espèce *P. falciparum*, ou à *P. vivax*, d'autres détectent des antigènes mixtes, appartenant à toutes les espèces plasmodiales.

Les TDR sont très simples d'utilisation, généralement conditionnés en emballage unitaire, et ne nécessitent que quelques microlitres de sang total à déposer à l'extrémité d'une bandelette de nitrocellulose.

Au niveau de ce site de dépôt, le fabricant a préalablement déposé les anticorps monoclonaux marqués correspondants aux différents antigènes recherchés. Si l'un de ces antigènes plasmodiaux est présent dans le sang testé, il se lie avec l'anticorps monoclonal marqué correspondant.

Grâce à l'apport d'un tampon de lyse, le sang contenant les antigènes et les anticorps monoclonaux migrent ensuite par capillarité le long de la bandelette. Si un complexe immun s'était précédemment formé, il est arrêté là encore de façon immune, et matérialisé par le développement d'une bande colorée à l'endroit spécifiquement indiqué par le fabricant. Sur cet endroit sont fixés des anticorps anti-antigènes parasitaires, un contrôle interne est présent dans chaque test : l'excès d'anticorps réactifs, non fixés sur le ou les antigènes plasmodiaux recherchés, continue à migrer le long de la bandelette, et est arrêté en aval par un anticorps anti-anticorps non spécifique, fixé à la membrane. Une nouvelle ligne colorée apparaît alors et valide ainsi le bon fonctionnement du test ([figure TDR](#))



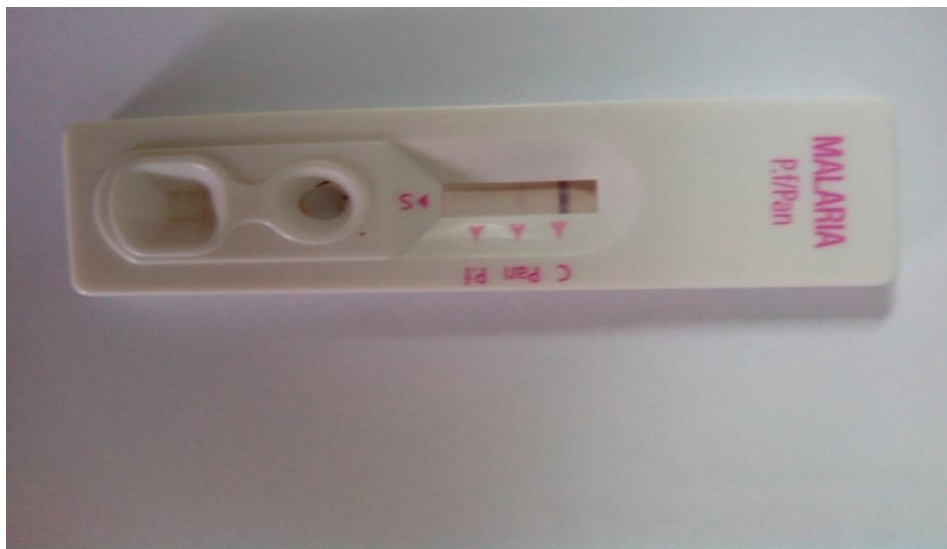
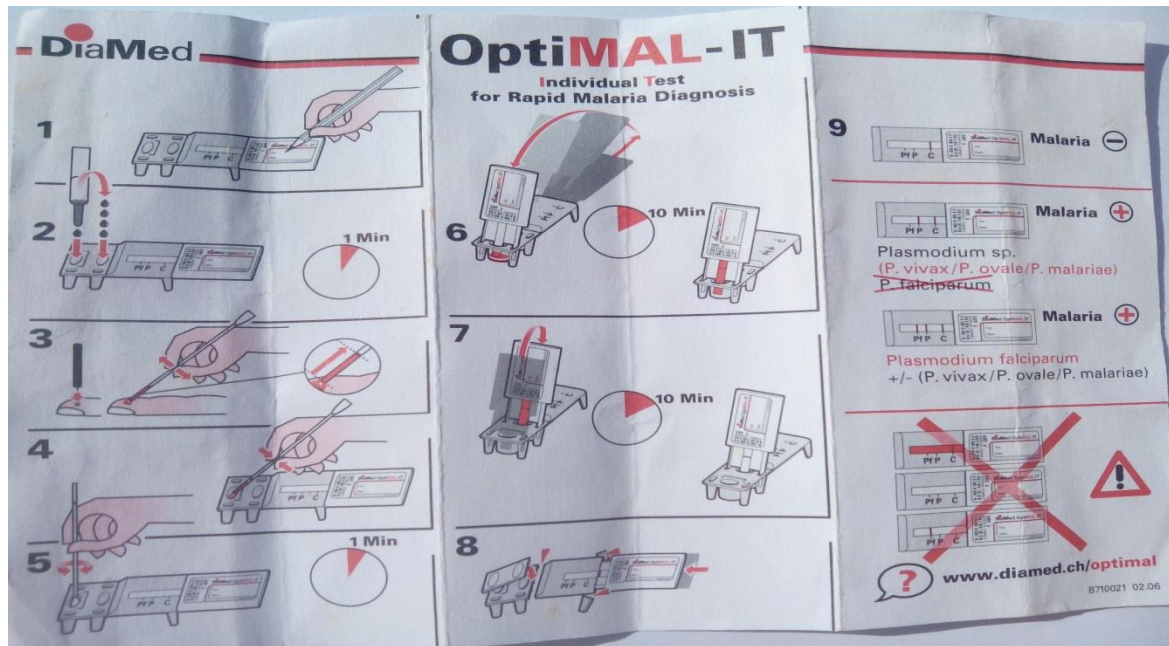
**Figure 29: Principe de fonctionnement d'un test de diagnostic rapide dans le cadre de la recherche d'antigènes plasmodiaux circulants dans le sang périphérique.**

Au total, les résultats sont disponibles en moyenne en 5 à 30 minutes, en fonction des marques.

Une dizaine de dispositifs différents de TDR est dorénavant disponible sur le marché et bénéficie d'un marquage « CE ». Tous présentent une bonne sensibilité, surtout pour la détection de l'antigène HRP2 (*histidin-rich protein 2*), propre à l'espèce *P. falciparum*, pour lequel le seuil de détection est proche de celui de la goutte épaisse.

Seules les très faibles parasitémies, ainsi que les très fortes par effet de zone, peuvent fausser l'interprétation des TDR pour HRP2. Avec des limites de détection proches de 100 parasites/ $\mu$ l, les résultats sont globalement moins bons pour la détection des autres antigènes plasmodiaux, qu'ils soient spécifiques d'espèce ou mixtes, telles que la LDH (lactate déshydrogénase) ou l'aldolase, surtout lors des infections avec l'espèce *P. ovale* pour lesquelles des faux-négatifs sont très fréquents.

Les TDR ne permettent pas de mesurer la parasitémie, ni d'identifier l'espèce plasmodiale en cause quand les antigènes qu'ils détectent sont mixtes, et souffrent de réactions croisées avec certains éléments sanguins comme le facteur rhumatoïde. De plus, à cause du temps de clairance qui est prolongé, surtout pour l'antigène HRP2 de *P. falciparum*, le résultat de TDR peut rester positif plusieurs jours, voire semaines, après la résolution d'un accès palustre [67]. Il peut donc servir pour un diagnostic retrospectif d'un accès palustre décapité par un traitement probabiliste.



**Figure 30 et 31 : Tests rapides détectant les quatre espèces de Plasmodium.**  
 [Photos service de parasitologie-mycologie HMMI – Meknès]

### 6.3.2. Détection d'anticorps :

La détection d'anticorps anti- *Plasmodium* n'a en général pas d'indication dans la démarche diagnostique d'un accès palustre aigu. Les anticorps ne sont en effet produits par les plasmocytes dérivés des lymphocytes B qu'environ 10 à 20 jours après le premier contact avec le parasite dans le sang circulant et donc le début de

l'accès. La détection des anticorps anti- *Plasmodium* peut être éventuellement réalisée dans des contextes diagnostiques très spécifiques de patients présentant des formes chroniques de l'infection, tels que le paludisme viscéral évolutif ou la splénomégalie palustre hyperactive qui sont des entités plutôt diagnostiquées chez les sujets résidant en zones d'endémie, et non chez les voyageurs épisodiques. Étant donné que sa positivité peut perdurer jusqu'à deux ans après l'épisode infectieux, la sérologie est aussi parfois employée pour établir une preuve rétrospective d'une fièvre passée, jusque-là inexplicée. Une autre circonstance de l'utilisation de la sérologie, en dehors du strict cadre du diagnostic, est aussi la recherche d'un contact antérieur avec les plasmodies chez un sujet candidat à un don de sang.

Les tests d'immunofluorescence indirecte, l'hémagglutination indirecte et l'ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) sont classiquement utilisés. Ce sont des antigènes de l'espèce *P. falciparum* qui servent généralement à préparer les kits réactifs.

### 6.3.3. Détection d'acides nucléiques :

Longue à réaliser et encore relativement onéreuse en comparaison avec les techniques directes, la recherche d'acides nucléiques spécifiques des espèces du genre *Plasmodium* par PCR (*polymerase chain reaction*) reste limitée à certains laboratoires équipés. Habituellement, la petite sous-unité de l'ARNr (*acide ribonucleique ribosomale*) est ciblée. Bien que très sensible car permettant de détecter de très faibles parasitemies de l'ordre de 0,3 parasites/ $\mu$ L de sang, l'usage de la biologie moléculaire est pour l'instant réservé aux centres spécialisés. Ces techniques sont par exemple utilisées dans les cas équivoques avec de très faibles parasitemies ou avec des formes parasitaires altérées par la prise médicamenteuse préalable d'antipaludiques, et donc difficilement reconnaissables [68].

La PCR est également utile dans le suivi post-thérapeutique et l'étude des gènes parasitaires impliqués dans la résistance aux antipaludiques. La PCR quantitative autorise la quantification de l'ADN plasmodial et donc une évaluation de la charge parasitaire [65].

## 7-LE TRAITEMENT :

### 7.1. Traitement d'accès palustre simple [69] :

Dès qu'il est porté, le diagnostic d'accès palustre impose un traitement en urgence. Le traitement de l'accès simple de l'adulte repose maintenant en première intention sur une association contenant un dérivé de l'artémisinine ou *artemisinin combined therapy* (ACT) par voie orale : dihydroartémisinine–pipéraquline (Eurartesim®) ou artéméther–luméfantrine (Riamet®)

Depuis 2017, quelle que soit l'espèce (*P. falciparum* ou non *falciparum*),

#### Le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne est un ACT :

- Soit arténimol (dihydroartémisinine)-pipéraquline (Eurartesim®) :

Chez l'adulte (et l'enfant > 35 kg) : 3 prises de 3 cp. (4 si > 75 kg) à 24 heures d'intervalle, à jeun.

Chez l'enfant < 35 kg : la posologie par prise varie de 1/2 à 2 cp. selon le poids à partir de 7 kg

- Soit artéméther-luméfantrine (Riamet®, Lumate forte®) : à prendre avec un repas chez l'adulte (et l'enfant > 35 kg) en 6 prises de 4 cp. À H0, H8, H24, H36, H48, H60. Chez l'enfant < 35 kg, la posologie par prise varie de 1 à 3 cp. selon le poids à partir de 5 kg.

**NB :** En pratique, à efficacité et tolérance comparables entre les 2 ACT (même si des données récentes sont en faveur d'un excès de rechutes avec le Riamet®), il y a une petite tendance à préférer Eurartesim® du fait d'une posologie plus simple et d'une prise à jeun. Ces 2 ACT partagent une intolérance cardiaque potentielle

(ECG si facteurs de risques ; contre-indication si facteurs de risque d'allongement du QTc)

### **Le traitement de la 2<sup>ème</sup> ligne :**

Contre-indication aux ACT, on utilise :

- **L'atovaquone-proguanil (Malarone®):**

Chez l'adulte et l'enfant > 40 kg : 4 cp. en une prise au cours d'un repas, répétée 2 fois à 24 heures d'intervalle soit 12 cp. Au total en 3 prises chez l'adulte et l'enfant > 40 kg ; possibilité de vomissements. Posologie fonction du poids chez l'enfant < 40 kg.

### **Le traitement de la 3<sup>ème</sup> ligne :**

- **La quinine :** par voie orale a pour seule indication la grossesse : (500 mg, 3 fois/j pendant 7 jours. Risque de vertiges, céphalées, acouphènes au bout de 1 à 2 jours) et par voie IV (même posologie ; 8 mg/kg x3/j chez l'enfant) en cas de vomissements répétés.

**La méfloquine** n'est plus recommandée chez l'adulte (toxicité neuropsychique) mais reste possible en 2<sup>e</sup> ligne chez l'enfant.

### **Chez la femme enceinte :**

Le traitement classique de la primo-invasion et de l'accès simple dus à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* repose sur la chloroquine (Nivaquine®), à raison de 9 comprimés à 100 mg à J1 (6 cp. + 3 cp. 6 heures plus tard) et 300 mg à J2 et J3. Ce traitement pourra être repris quelques mois plus tard, en cas de reviviscence [70]. En cas d'accès pernicieux, le traitement doit être instauré d'urgence : quinine 1,5 à 2 g en perfusion lente par voie intraveineuse pendant 3 à 5 jours. La chloroquine (Nivaquine ®) et la quinine ne sont ni abortives, ni tératogènes [71]. Mais la quinine peut augmenter les contractions d'un utérus manifestant déjà une tendance contractile prématurée [72].

S'il s'agit d'une souche de *P. falciparum* chloroquino-résistante, cas devenu le plus fréquent, on traite par la quinine, l'association atovaquone-proguanil (Malarone ®), éventuellement par l'halofantrine (Halfan ®) ou encore par méfloquine (Lariam ®), mais ce dernier produit peut provoquer des effets secondaires non négligeables à type de troubles digestifs ou même neuropsychiques mais n'a pas d'effet abortif ni tératogène [73]. L'association artésunate-atovaquone-proguanil s'est avérée efficace et bien tolérée [74]. Toutefois, actuellement l'artémisinine, bien que n'ayant provoqué aucun effet néfaste ni chez la mère ni chez le fœtus [75], reste encore déconseillée au cours du premier trimestre de la grossesse, en l'attente d'études complémentaires [76].

**En cas de fièvre bilieuse hémoglobinurique [77-78] :**

Les modalités du traitement doivent être connues puisque lors de la fièvre bilieuse, la quinine est contre-indiquée car elle aggrave et entretient l'hémolyse intravasculaire. La prise en charge initiale doit se faire en réanimation. Tous les amino-alcools (quinine, halofantrine, méfloquine, luméfántrine) sont contre-indiqués, car il existe des réactions croisées, chaque molécule étant susceptible de déclencher une hémolyse intravasculaire massive chez un même patient. Ainsi, si la parasitémie est positive (toujours faiblement) et selon la gravité, le traitement antipalustre curatif sera assuré par ACT (voie orale) ou artésunate IV.

Le traitement symptomatique : les transfusions sont souvent peu efficaces et mal tolérées (hémolyse immédiate), mais parfois nécessaires (ischémie myocardique). Une courte corticothérapie peut se discuter au cas par cas, sans preuve formelle de son efficacité. En cas d'anurie ou d'insuffisance rénale aiguë sévère, l'hémodialyse s'impose mais peut être mal tolérée si l'anémie est profonde. Au décours d'un épisode de fièvre bilieuse, le patient doit être informé du risque de récurrence qu'il encourt avec tous les amino-alcools qui doivent donc être contre-

indiqués. En cas de retour en zone d'endémie, les traitements prophylactiques (atovaquone-proguanil, doxycycline) et curatifs (dérivés de l'artémisinine, atovaquone-proguanil) doivent être discutés au cas par cas.

### **7.2. Traitement d'accès palustre grave :**

Le traitement curatif du paludisme grave de l'adulte impose une molécule « parasiticide » et la voie IV durant les premiers jours. Le paludisme grave à *P. falciparum* (ou à l'une des quatre autres espèces plasmodiales) est une urgence diagnostique et thérapeutique. Le traitement doit donc être initié immédiatement (au plus tard dans les 2 h). Il repose désormais sur l'artésunate (AS) IV chez l'adulte, la femme enceinte quel que soit son terme, et chez l'enfant, puisqu'il a prouvé sa supériorité sur la quinine IV. Bien que les données d'efficacité de l'AS au cours des accès graves concernant les autres espèces non *falciparum* soient rares, les recommandations françaises se sont alignées sur les recommandations de l'OMS [79-80] et préconisent l'utilisation de l'AS pour toute forme de paludisme grave et ce quelle que soit l'espèce responsable. La quinine est maintenant un traitement de seconde ligne, aux indications très limitées (allergie à l'AS). Les modalités pratiques d'utilisation de l'AS et de la quinine sont précisées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau N° 17: Modalités thérapeutiques et principales caractéristiques du traitement curatif du paludisme grave par artésunate ou quinine IV [26,80-82] :**

	Artésunate (Malacef®)	Quinine (Quinimax®)
Dose de charge	2,4 mg/kg IV à H0, H12, H24 Diluer doucement 60 mg d'artésunate dans 1 mL de bicarbonate de sodium fourni, puis à nouveau diluer dans 5 mL de glucose à 5 %, pour obtenir 6 mL d'une solution à 10 mg/mL Vitesse d'injection : 3 mL/min	16 à 20 mg/kg en 4 h IV dans du G5 % ou G10 %, sans dépasser 1 800 mg (si patient obèse) Contre-indications à la dose de charge : Allongement du QT > 25 Traitement antérieur par quinine, halofantrine ou méfloquine Dysfonction hépatique : réduction du tiers de la dose de charge
Dose d'entretien	2,4 mg/kg/24 h pendant 7 jours maximum puis relais systématique par un traitement complet de 3 jours par ACT (voie orale ou sonde nasogastrique) Après un minimum de 3 à 4 doses IV, si le patient est conscient, sans critère persistant de gravité, avec un transit fonctionnel : relais oral par un traitement complet de 3 jours par ACT (Eurartesim® ou Riamet®)	À débiter 4 h après la fin de la dose de charge : Soit 24 à 30 mg/kg/j en IV continu Soit 8 à 10 mg/kg en 4 h toutes les 8 h, sans dépasser 3 000 mg/j (obèse) Relais <i>per os</i> à la même posologie à envisager après 72 h si voie digestive fonctionnelle Durée totale : 7 jours
Effets secondaires	Troubles digestifs, neutropénie (1 %), réticulocytopenie (< 1 %) Altération du bilan hépatique Œdème de Quincke (1/3 000) Risque théorique d'atteinte neurologique, mais non retrouvé en clinique Risque de surdité transitoire Risque possible de convulsion et vertige Anémie hémolytique différée (PADH pour <i>post-artesunate delayed hemolysis</i> )	Hypoglycémie parfois très profonde avec coma Allongement du QTc puis troubles du rythme et de la conduction Cinchonisme (atteinte de la VIII <sup>e</sup> paire crânienne : troubles digestifs, céphalées, acouphènes, surdité réversible). Ce phénomène ne traduit que l'imprégnation thérapeutique, il ne doit donc pas entraîner de réduction de posologie, et disparaît à l'arrêt
Surveillance	Examen clinique et sanguin à J3, J7, J14, J21 et J28 : particulièrement NFS, taux de réticulocytes, taux d'haptoglobine	Glycémie horaire pendant la dose de charge puis toutes les 4 h. Risque majoré d'hypoglycémie chez la femme enceinte

	Frottis/Goutte épaisse à J3, J7, J28 Si survenue d'une anémie différée jusqu'à J28 : bilan diagnostique complet d'anémie ECG quotidien	Quininémie à la fin de la dose de charge puis quotidiennement, surtout si insuffisance rénale ou hépatique Concentration attendue entre 10 et 15 mg/L après dose de charge, puis entre 10 et 12 mg/L. Contrôle recommandé à la 72 <sup>e</sup> heure ECG quotidien avec contrôle QTc Frottis/Goutte épaisse à J3, J7, J28
--	--	--

## RATIONNEL DE L'UTILISATION DE L'ARTESUNATE [26,81-82] : EFFICACITE ET TOLERANCE

Contrairement à la plupart des antipaludiques conventionnels, les dérivés de l'artémisinine (dihydroartémisinine [DHA] ou arténimol, artémether, artéether, artésunate, acide artésunique, artélinat, artémotil) ont une action sur presque tous les parasites intra-érythrocytaires, des stades asexués précoces (stades annulaires circulants) aux stades tardifs (vieux trophozoïtes et schizontes responsables de la cytoadhérence) et aux formes sexuées (gamétocytes) immatures. L'activité rapide et puissante sur les parasites jeunes circulants empêche leur développement et inhibe en quelques heures les phénomènes de séquestration ( *rosetting* et cytoadhérence). Parmi les antipaludiques disponibles à ce jour, l'artémisinine et ses dérivés sont les plus puissants : ils réduisent d'un facteur 10 000 à 100 000 une population parasitaire initiale par cycle de 48 h.

L'utilisation de l'AS dans le traitement du paludisme grave à *P. falciparum* au plan mondial a été validée par une méta-analyse de 8 études randomisées contrôlées opposant l'AS IV ou intramusculaire à la quinine IV, concernant 1 664 patients adultes et 5 765 patients enfants, réalisées en zone d'endémie entre 1989 et 2010, en Asie et en Afrique [83]. La réduction de mortalité du paludisme grave de l'adulte et de l'enfant a été estimée à 40 % et 25 % respectivement, par rapport

à la quinine. L'utilisation de l'AS au cours du paludisme grave est désormais une recommandation forte de l'OMS et concerne tous les patients quel que soit l'âge. Au cours du paludisme grave d'importation, une revue systématique récente a étudié l'efficacité de l'AS dans ces circonstances. Sur une étude prospective, 12 études rétrospectives et 7 études de cas, colligeant 624 voyageurs, le taux de mortalité était de 4 % [84].

L'AS est mieux toléré que la quinine et présente moins d'effets secondaires. Une attention particulière doit être portée au risque d'hémolyse tardive post-artésunate ou *post-artesunate delayed hemolysis* (PADH) responsable dans de rares cas d'une anémie profonde. Elle survient en règle au cours de la deuxième ou troisième semaine après le diagnostic et le début du traitement par AS [85]. Elle se manifeste par l'apparition ou l'aggravation d'une hémolyse. Elle est en rapport avec le mécanisme d'action de la DHA et a été récemment rapportée au phénomène de déparasitage (ou *pitting*) des globules rouges parasités dans la rate qui, au décours du traitement par AS IV, en ressortent viables mais fragilisés, ce qui explique secondairement la survenue de cette hémolyse retardée [85]. Son incidence chez les voyageurs traités pour paludisme grave est de l'ordre de 15 % nécessitant une transfusion dans 50 % des cas [84]. Sa survenue ne contre-indique pas une utilisation ultérieure de l'artémisinine ou de ses dérivés (avis d'experts). La surveillance hématologique et parasitologique est détaillée dans le tableau ci-dessus.

#### Résistance à l'artémisinine [81-82] :

La résistance aux dérivés de l'artémisinine a été décrite essentiellement en Asie du Sud-Est (frontière Thaïlande–Cambodge, frontière Thaïlande–Myanmar, certaines zones du Laos, du Vietnam et de la province du Yunnan en Chine). Cette « résistance », caractérisée par un allongement de la clairance parasitaire, semble

sous-tendue par des mutations du gène *kelch13* parasite. L'impact clinique de cette résistance entraîne une moindre efficacité de l'artémisinine et de ses dérivés, responsable de recrudescence plus ou moins précoce voire d'échec thérapeutique primaire (augmentation de la parasitémie à J3, persistance des symptômes et de la fièvre).

En pratique, la résistance s'exprime par un alignement des vitesses de clairance sous artémisinine sur la vitesse de clairance parasite sous quinine, secondaire à une moindre efficacité de l'artémisinine sur les formes jeunes annulaires [86].

Ces exemples sont pour le moment rares mais source d'inquiétude si cette résistance venait s'étendre à l'Afrique. La persistance d'une parasitémie à J3 sous AS bien dispensé doit faire suspecter un risque de résistance et doit en être incité afin de réaliser une analyse moléculaire de la souche. Enfin, en cas d'accès palustre grave au retour d'une zone de résistance le traitement associera la quinine à l'AS, éventuellement combiné à la doxycycline (avis d'experts, recommandations OMS) [80-82].

## **8-LA PROPHYLAXIE :**

### **La prophylaxie individuelle :**

#### **8.1. La protection personnelle antivectorielle (PPAV) chez l'enfant et l'adulte [87] :**

Le paludisme est une maladie transmise par des moustiques du genre *Anopheles*, à activité essentiellement nocturne. La PPAV a pour but de réduire le contact Homme-vecteur. Trois outils ont fait la preuve de leur efficacité : la moustiquaire imprégnée d'un pyréthrianoïde de synthèse, la protection vestimentaire avec le port de vêtements couvrants si possible imprégnés de perméthrine et l'application d'un

répulsif sur les zones cutanées accessibles aux piqûres. Leur utilisation combinée permet une meilleure protection antivectorielle. Si les répulsifs sont largement mis en avant dans les diverses recommandations, ils ne sont qu'un des outils de la mise en œuvre de la PPAV. Des différentes mesures de protection personnelle contre les moustiques, la moustiquaire imprégnée est la plus efficace.

La PPAV peut être le seul mode de prévention du paludisme dans les situations de faible risque de paludisme. Lorsque l'évaluation du risque palustre justifie une chimioprophylaxie, elle doit y être systématiquement associée.

### *8.1.1. La moustiquaire imprégnée de pyréthrinoïdes [88-92] :*

C'est le moyen de PPAV qui apporte le plus de protection. Pendant le sommeil, son usage est recommandé quel que soit l'âge. Avant l'âge de la marche, cette mesure est à privilégier chez l'enfant éveillé, puisque les répulsifs cutanés ne sont pas recommandés dans cette classe d'âge ou doivent l'être à une fréquence et une concentration faible, n'assurant une protection que pour une durée de temps très limitée.

Les moustiquaires imprégnées d'insecticide apportent une bien meilleure protection que les moustiquaires non imprégnées, car, en plus de la barrière physique, l'imprégnation crée une barrière chimique insecticide et répulsive empêchant les moustiques de s'en approcher. La durée d'efficacité de l'imprégnation dépend de la méthode d'imprégnation : cela va d'au moins 3 ans pour la plupart des moustiquaires pré-imprégnées industriellement à seulement quelques mois en cas d'imprégnation manuelle.

La tolérance de ces moustiquaires est bonne, comme le montre une étude réalisée en Inde sur près de 2000 villageois avec des effets indésirables minimes d'irritation de la peau (4 %), de démangeaisons (8 %) et d'irritation des yeux (1,2

%). Ces effets étaient observés pendant les premières heures d'utilisation et uniquement lors du premier usage

Depuis 2012, les recommandations concernant l'utilisation contre les moustiques de produits insecticides de type pyréthrianoïde disponibles pour l'imprégnation des vêtements ou des moustiquaires ont changé. En effet, les autorités sanitaires de l'Union Européenne ont décidé de retirer du marché la bifenthrine et la deltaméthrine en 2013 puis 2014 en raison d'une importante toxicité environnementale (toxicité aquatique).

#### *8.1.2 Les vêtements imprégnés de perméthrine :*

Le port de vêtements, amples et couvrant le maximum de surface cutanée, est recommandé à tout âge. Comme pour les moustiquaires, leur imprégnation apporte une efficacité supplémentaire. **La perméthrine** possède à la fois une bonne tolérance et efficacité, ce qui en fait un agent de choix pour une application sur les vêtements. Les imprégnations permanentes sont efficaces plus longtemps, du fait de leur plus grande résistance aux lavages, les imprégnations par aspersion ou trempage ont l'inconvénient de devoir être renouvelées au bout de 5 lavages. Il faut néanmoins informer les voyageurs du risque écologique de la diffusion dans l'environnement de la perméthrine que fait courir le lavage (eau de rinçage).

#### *8.1.3. Les répulsifs cutanés [93-96] :*

Les répulsifs cutanés en éloignant les moustiques, ont une efficacité contre les piqûres d'anophèles pendant au moins 6 heures s'ils sont utilisés à des concentrations suffisantes. Dans le cadre de la prévention du paludisme, les répulsifs sont utiles en soirée et surtout la nuit en dehors de la moustiquaire

Tous les répulsifs sont actuellement soumis à une évaluation par la communauté européenne. Quatre molécules biocides font l'objet d'une instruction : le **DEET**,

la **picaridine**, l'**IR3535** et le **PMDRBO**. À terme, le choix du répulsif se portera vers un produit titulaire d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Depuis mars 2016, 3 spécialités contenant du DEET disposent d'une AMM en France : Spring® et Verotex® Antimoustique à une concentration de 30 % et Insect Ecran® « zones infestées adultes » à une concentration de 50 %. Pour Spring® et Verotex® l'AMM est limitée à un usage chez l'adulte avec 3 applications par jour ; pour Insect Ecran® zones infestées, l'usage est également possible dans le cadre de la prévention d'une maladie vectorielle chez la femme enceinte en trois applications maximums par jour et l'enfant de plus de 24 mois en deux applications maximums par jour. Cependant, dans l'attente des procédures d'AMM encore en cours, un accord professionnel a préconisé un usage des diverses molécules en fonction de l'âge.

Si un répulsif et un écran solaire sont tous les deux nécessaires, une combinaison de répulsif et d'écran solaire dans un même produit n'est pas souhaitable. L'utilisation combinée de DEET et de l'écran solaire entraîne une absorption significativement plus élevée des deux composés, ce qui entraîne un risque accru de toxicité. Le répulsif doit être appliqué après l'application de l'écran solaire (délai d'environ 15 minutes souhaitable).

Utilisés selon les recommandations, les produits contenant du DEET sont considérés comme sûrs. Des réactions toxiques (dermatite), allergiques, voire neurologiques (y compris encéphalopathie) ou cardiovasculaires ont cependant été décrites chez les enfants, bien que rares, principalement après une utilisation inappropriée du répulsif. Une analyse rétrospective des cas signalés dans la base nationale des cas d'intoxication des centres antipoison français a été publiée en 2007. Entre 2000 et 2006, 396 cas ont été enregistrés, principalement liés à des expositions accidentelles. Il ressort de cette étude que les conséquences ont été

très modérées. Depuis 2007, aucun nouveau rapport n'a été publié pour exposer les cas enregistrés entre 2006 et 2016.

## **8.2 La chimioprophylaxie [97-100] :**

De façon générale, il est indispensable pour toute prescription de chimioprophylaxie (CP), d'évaluer le rapport bénéfice-risque. Il convient de considérer d'une part, le bénéfice en termes d'éviction du risque de développer un paludisme selon le type de voyage, et d'autre part le risque d'effets indésirables, notamment graves, ou d'interactions médicamenteuses liés aux médicaments. La prise en compte de cette balance bénéfice-risque se justifie par la constatation :

- D'une diminution de l'incidence du paludisme dans le monde depuis une quinzaine d'années, avec des pays, essentiellement en Asie et Amérique tropicale, en phase de pré-élimination.
- D'une forte baisse du risque pour le voyageur dans ces régions du monde, et surtout en milieu urbain.
- D'une faible observance à la CP des voyageurs (de l'ordre de 50 %).

### **Principes de la chimioprophylaxie**

Il faut tenir compte de :

- La zone visitée
- L'intensité de la transmission dans la zone
- Conditions, de la durée et de la période du séjour
- Caractéristiques et des contre-indications du voyageur
- L'observance prévisible.

### *8.2.1 Balance bénéfico-ricque [101-106] :*

base de la justification de la CP

Dans les situations de faible risque palustre, le risque d'effets indésirables graves peut-être équivalent voire plus important que le risque d'impaludation : il est alors licite de ne pas prescrire de CP. C'est en pratique le cas dans la plupart des régions touristiques d'Asie et d'Amérique tropicale, notamment pour des séjours courts « conventionnels » (séjours de moins de 1 mois avec nuitées en milieu urbain). Dans ces situations le risque d'exposition à la maladie pour le voyageur se situe autour ou en dessous de 1/100 000 par mois d'exposition.

Il est admis que la fréquence des effets indésirables graves, toutes molécules confondues, est du même ordre. Ainsi, globalement et même s'il est difficile de faire la part des choses dans les publications entre traitement préventif et curatif, le risque des effets secondaires des traitements antipaludiques a été estimé à 1/100 et le risque d'effet indésirable grave, plus difficile à estimer, serait de 1/10 000.

Une surévaluation du risque peut aboutir à des prescriptions superflues pour le voyageur avec un risque d'exposition non justifiée à des effets indésirables des antipaludiques sans parler du coût et de la contrainte.

Dans tous les cas, la prescription d'antipaludiques à titre prophylactique relève obligatoirement d'une ordonnance médicale.

### *8.2.2. Les indications de la chimioprophylaxie :*

La notion de nuitées en milieu urbain sous-entend que l'essentiel des nuits se passent dans ce contexte : une ou quelques rares nuitées en zone rurale ne remettraient pas en cause cette abstention de CP.

Les situations épidémiologiques étant évolutives, les recommandations sont susceptibles d'être modifiées dans le temps. La référence à des documents

actualisés comme le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire en France permet de suivre ces évolutions [107].

Dans tous les cas, il est nécessaire d'insister sur la protection contre les piqûres de moustiques et sur la prise en charge rapide d'une fièvre en zone d'endémie et après le retour (surtout pendant dans les deux premiers mois).

En cas de traitement curatif bien conduit au retour, il n'est pas nécessaire de reprendre une CP.

### **Les séjours prolongés et l'expatriation :**

Les voyageurs de plus de 3 mois et les expatriés sont un groupe particulièrement à risque. Les recommandations pour la prévention du paludisme sont moins bien codifiées pour ce groupe hétérogène de voyageurs. Le risque de paludisme augmente avec la durée du séjour notamment en raison de la durée d'exposition et d'une adhérence moins bonne à la chimioprophylaxie et aux mesures de prévention. À titre d'exemple, pour une expatriation de 2 ans en Afrique subsaharienne, le risque, habituellement évalué de 1 à 2 % par mois d'exposition, serait théoriquement de 24 à 48 %.

L'observance de la chimioprophylaxie dans notre étude qui était de 99,5% aurait été surestimée durant l'interrogatoire fait avec les patients. Une étude américaine ayant évalué cette adhérence chez des militaires ayant séjourné en Afghanistan a retrouvé également une surestimation de ce taux d'observance. En effet, 60% des cas ont rapporté un bon suivi de leur chimioprophylaxie alors que le dosage sérique hebdomadaire n'a révélé que 38% de bonne compliance [108]. Une autre étude, a été réalisée chez des militaires français, pendant les 15 derniers jours en zone d'endémie et 15 jours après le retour. Une bonne observance de la chimioprophylaxie a été observée chez seulement 46,2% [109]. Les causes de la mauvaise adhérence étaient surtout l'activité nocturne, antécédent de paludisme,

méconnaissance des comportements de l'insecte. La période critique était surtout les 03 semaines après le retour au pays d'origine pendant lesquels, il y a eu souvent arrêt de la chimioprophylaxie. Cette constatation a été vérifiée par l'étude de Samy J et al. qui ont essayé d'évaluer l'observance de la chimioprophylaxie chez 35 cas pendant les 03 semaines suivant le retour à leur pays. Le dosage de la doxycycline plasmatique a révélé que seulement 7 cas avaient un taux sérique compatible avec une prise de la doxycycline. 26 cas avaient un dosage plasmatique négatif et 02 cas avaient une concentration plasmatique de la doxycycline infrathérapeutique [10].

Par ailleurs, l'incidence des effets indésirables se concentre essentiellement dans les 2 à 3 premiers mois de la prise de la (CP) anti-palustre. Ainsi compte tenu de l'importance du risque, la CP devrait être maintenue le plus longtemps possible lorsqu'elle est indiquée (Afrique sub-Saharienne essentiellement).

Doxycycline, méfloquine, chloroquine et association chloroquine-proguanil peuvent être prescrites sans limitation de temps. La limite fixée à 3 mois dans l'AMM en France pour l'atovaquone-proguanil est d'ordre administratif (pas de toxicité particulière sur une prescription plus longue) [110-115].

En cas de longs séjours et d'expatriation, on recommandera aux voyageurs et expatriés une CP de 3 à 6 mois minimum puis d'évaluer la pertinence, auprès d'une source fiable, d'une CP prolongée, selon le type de séjour, la qualité des recours sur place et la zone visitée. Si le risque de paludisme le justifie, une prescription au long cours, y compris pendant quelques années, est licite. Cette préconisation est facilitée en zone sahélienne car la prise de la CP peut se limiter à couvrir la saison des pluies (où se concentre la transmission), en se poursuivant 1,5 mois après la fin des pluies pour prendre en compte les dernières générations

d'anophèle (CP saisonnière). L'identification d'un référent médical local fiable est recommandée pour obtenir conseils, diagnostic et traitement en cas de fièvre.

### 8.2.3. Produits et posologies recommandés :

#### **CHLOROQUINE :**

La chloroquine est le traitement préventif recommandé dans les zones où il n'y a pas de résistance de *P. falciparum*. Haïti est le seul pays qui correspond, dans son ensemble, à ce critère. D'autres zones plus limitées, toutes situées en Amérique latine et dans les Caraïbes, peuvent également justifier d'une chimioprophylaxie des infections à *P. falciparum* par chloroquine. La résistance de *P. vivax* à la chloroquine est elle-même en augmentation. Elle est importante en Papouasie-Nouvelle Guinée et Indonésie, de bas grade dans le sous-continent Indien, et elle se développe aussi en Asie du Sud-Est (Thaïlande, Cambodge), en Éthiopie, ainsi qu'en zone amazonienne. Très récemment, a été rapporté un cas de récurrence de paludisme à *P. malariae* traité par un schéma classique de chloroquine. *P. malariae* a été considéré comme sensible à la chloroquine et la rechute ici semble en lien avec le très faible métabolisme des formes hépatiques de cette espèce [116-117].

L'absorption digestive de la chloroquine est complète et rapide. Ses concentrations sanguines maximales sont atteintes en une à trois heures. Elle se concentre préférentiellement dans les hématies et est excrétée au niveau du rein et du foie [118].

Les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) de la chloroquine varient en fonction de l'âge. Ainsi, des échecs de traitement curatif par chloroquine (doses standard de 25 mg/kg) sont plus fréquemment observés chez les enfants de moins de 15 ans, en lien avec des concentrations sanguines sub-optimales. Ces inconnues sur la dose exacte à administrer aux enfants en

traitement curatif font débat et ont jeté le trouble sur la protection réellement conférée par la dose de 1,7 mg/kg par jour, actuellement recommandée en prophylaxie pour les enfants [119].

En France, le sulfate de chloroquine est commercialisé sous le nom de Nivaquine® avec des comprimés dosés à 100 mg et une forme sirop à 25 mg/5 ml. Comme pour tout autre médicament, les comprimés doivent être écrasés chez les enfants de moins de 6 ans pour éviter les fausses routes. La prise (1,7 mg/kg par jour, maximum : 100 mg/j) doit débuter le jour ou la veille du départ et être poursuivie jusqu'à quatre semaines après le retour. Pour les séjours de plus de trois mois et chez les expatriés, il est recommandé de maintenir la chimioprophylaxie le plus longtemps possible. La chloroquine peut probablement être poursuivie sans danger pendant plusieurs années, l'effet toxique cumulatif sur la rétine ne se produisant qu'après au moins 5 à 6 ans d'usage continu. Dans ces cas d'usage prolongé, ou en cas de survenue de troubles visuels, un avis ophtalmologique (électrorétinogramme) est nécessaire tous les ans [120-123].

La prise orale peut être difficile chez le jeune enfant en raison du goût amer de la chloroquine. Cette amertume peut être atténuée par la prise concomitante d'un aliment sucré (confiture, pâte à tartiner, miel). La tolérance est bonne. Un prurit peut être observé chez les sujets à peau noire, plus fréquemment chez le jeune adulte. Le risque principal de la chloroquine chez l'enfant est en fait celui d'un surdosage accidentel [120] [124].

### **CHLOROQUINE–PROGUANIL :**

En France, l'association chloroquine–proguanil est commercialisée sous le nom de Savarine® dosée à 100 mg de chloroquine et 200 mg de proguanil par comprimé. La Savarine® (un comprimé par jour en prophylaxie) n'a pas l'AMM pour les sujets de moins de 50 kg et de moins de 15 ans. En pratique, il faut donc

associer, chez l'enfant de plus de 9 kg, une prise quotidienne de 1,7 mg/kg par jour de chloroquine (Nivaquine®) et une autre de 3 mg/kg par jour de proguanil (Paludrine®, comprimés à 100 mg, maximum : deux comprimés par jour). La prise doit débiter le jour ou la veille du départ et se poursuivre jusqu'à quatre semaines après le retour.

Cette association n'a pour seule indication que les exceptionnelles impossibilités d'utiliser une autre chimioprophylaxie.

### **ATOVAQUONE-PROGUANIL :**

Cette chimioprophylaxie est recommandée pour un voyage en zone de multirésistance de *P. falciparum*, c'est-à-dire presque partout où cette espèce est présente. Les dosages respectifs des formes "adulte" (Malarone®) et enfant (Malarone® enfant) sont de 250 et 62,5 mg d'atovaquone, associés à 100 et 25 mg de proguanil.

Le médicament est également disponible sous forme de génériques, mais certains d'entre eux ont récemment perdu leur AMM en raison de doutes sur l'équivalence avec le produit princeps [116,120,125-126].

L'atovaquone est une hydroxynaphtoquinone, analogue du coenzyme Q ou ubiquinone, qui intervient dans le transport d'électrons au niveau des mitochondries de différents parasites (*Plasmodium sp.*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jirovecii*) [127].

L'atovaquone, très lipophile, doit être prise avec un repas riche en graisses (ou avec du lait) pour être absorbée complètement [128-129]. Elle n'a pas de métabolisme hépatique ou rénal et son élimination est biliaire, avec un cycle entérohépatique qui prolonge sa demi-vie (> 94 % d'élimination dans les selles en trois semaines). Sa clairance augmente avec le poids du sujet et varie selon l'ethnie. La demi-vie de l'atovaquone est donc longue, surtout chez l'adulte (2 à

3 jours contre 1 à 2 jours chez l'enfant). Cette propriété, associée à une activité schizonticide intrahépatocytaire, explique que la chimioprophylaxie par atovaquone ne nécessite d'être poursuivie qu'une semaine hors zone d'endémie. En traitement curatif du paludisme, l'atovaquone seule conduit à l'émergence rapide d'une résistance. C'est pourquoi elle doit toujours être associée à d'autres molécules.

Le proguanil qui lui est associé, comme la pyriméthamine, est un inhibiteur de la dihydrofolate réductase, en jeu dans la synthèse des folates. Inactif par lui-même, il nécessite d'être métabolisé en cycloguanil, par les cytochromes P450 2C19 et 3A des hépatocytes. La demi-vie du cycloguanil est courte (de l'ordre de 19 heures), ce qui fait que l'accumulation du produit en prises répétées est limitée, et que son efficacité impose une observance parfaite. Les effets indésirables comportent des troubles digestifs passagers, plus rarement une alopecie, des éruptions cutanées ou une stomatite. La posologie doit aussi être adaptée en cas d'insuffisance rénale.

La dose recommandée en prophylaxie d'atovaquone–proguanil chez l'enfant de plus de 11 kg est d'un comprimé pédiatrique par 10 kg de poids et par jour. Au-dessus de 40 kg, on peut utiliser la forme adulte : un comprimé par jour. Au-dessous de 11 kg, le produit n'a pas d'AMM en France, mais il est proposé, dans les pays anglo-saxons. À partir de 5 kg : un demi-comprimé pédiatrique pour les enfants de 5 à 8 kg, trois quarts de comprimé pédiatrique pour ceux de 8 à 10 kg. De petits massicots existent dans le commerce pour couper les comprimés. On conseille de prendre le traitement avec un repas ou une boisson lactée pour favoriser l'absorption digestive. La prise doit être débutée le jour ou la veille du départ et doit se poursuivre une semaine après le retour [116,120,130-131].

En prophylaxie du voyageur non immun, l'efficacité de l'atovaquone–proguanil a été évaluée à plus de 95 % contre placebo, et elle est comparable à celles de chloroquine-proguanil ou de la méfloquine. Cependant on assiste à un développement de la résistance de *P. falciparum* à l'atovaquone–proguanil. La résistance au proguanil a été rapportée un peu partout, y compris en Afrique subsaharienne, du fait de mutations sur le gène de la dihydrofolate réductase (*Pfdhfr*). La résistance à l'atovaquone est liée à une anomalie du cytochrome b (*Pfcbt*), secondaire à une mutation sur un seul codon (le plus souvent codon 268). Rare à l'état sauvage, elle survient le plus souvent sous traitement, notamment lorsque les souches sont résistantes au proguanil (en situation de monothérapie par atovaquone) [132-137].

De fait, la tolérance de la prophylaxie par atovaquone–proguanil est très bonne. On observe moins d'effets indésirables modérés à sévères, et moins d'arrêts de traitement pour effet indésirable, qu'avec l'association chloroquine–proguanil ou la méfloquine. La tolérance neuropsychiatrique notamment est meilleure qu'avec ce dernier médicament.

La prophylaxie par atovaquone–proguanil est limitée à trois mois par manque de données, mais les deux composants du produit ont pu être administrés séparément pendant plusieurs années dans d'autres indications et sans encombre. La mise à jour 2017 des recommandations pour la pratique clinique « Prise en charge et prévention du paludisme d'importation » confirme que cette prophylaxie peut être utilisée plus de trois mois hors AMM. [120, 121,129, 132-135].

#### **MEFLOQUINE (OU QUINOLEINE METHANOL) :**

Elle est commercialisée sous le nom de Lariam®, en comprimés quadrisécables dosés à 250 mg. Il n'existe pas de forme pédiatrique. La posologie recommandée est de 5 mg/kg par semaine chez l'enfant de plus de 15 kg. En France, la molécule

n'a pas l'AMM en prophylaxie pour des poids inférieurs à 15 kg, mais elle peut être utilisée dès 5 kg en traitement curatif. En revanche, une chimioprophylaxie par Lariam® est possible dès 6 kg aux États-Unis et au Royaume-Uni (un quart de comprimé par semaine). Comme chez l'adulte, il est souhaitable de tester la tolérance du produit une ou deux fois avant l'arrivée en zone d'endémie. La prise hebdomadaire doit être poursuivie durant le séjour et 3 à 4 semaines au retour. Le mauvais goût du médicament peut être atténué avec du soda ou du chocolat. Le mode d'action de la méfloquine est mal connu. Comme les autres quinoléines, elle inhiberait la dégradation enzymatique de l'hémoglobine. La résistance à la méfloquine a émergé à la fin des années 1980 en Asie du Sud-Est.

Elle est stable géographiquement et peu fréquente, au point que, dans ces zones de résistance à la méfloquine, on continue d'utiliser l'association artésunate–mefloquine en traitement curatif. Et d'ailleurs, si l'efficacité thérapeutique de l'association artésunate–mefloquine diminue, c'est plus le fait d'une résistance à l'artésunate (par mutation du gène *Kelch* du chromosome 13 [K13]) que d'une résistance à la méfloquine : au Myanmar par exemple, une étude récente rapporte 33,5 % de mutations de K13, dont 76,8 % sont connues comme associées à une résistance, contre seulement 5,5 % de mutations de *Pfmdr1*. Toutes les mutations de *Pfmdr1* n'entraînent pas de résistance à la méfloquine, qui reste rare en Afrique [116,120,130-131,138-139].

En 2014, l'European medicines agency a émis une alerte sur les effets neuropsychiques de la méfloquine, qui peuvent se poursuivre après l'arrêt du traitement et semblent plus fréquents chez les femmes et chez les sujets aux antécédents de ce type. Cela a conduit à proposer une meilleure information des professionnels de santé, notamment via une check-list des contre-indications à renseigner avant de prescrire le produit, et à la délivrance d'une carte patient pour

les sujets sous méfloquine (fournie avec le médicament, et visant à les informer de tout effet adverse de ce type). En pédiatrie, une étude a retrouvée 10 % d'effets indésirables chez les enfants prenant de la méfloquine (diarrhée, anorexie, cauchemars, céphalées, troubles du sommeil, hallucinations, vomissements, etc.), contre 23 % chez ceux qui sont traités par chloroquine. Chez l'enfant, la tolérance de la méfloquine semble meilleure en chimioprophylaxie qu'en traitement curatif, où les vomissements sont fréquents. Les contre-indications de la méfloquine en pédiatrie sont une hypersensibilité connue, les troubles de la conduction cardiaque, les antécédents de convulsions et de troubles psychiatriques [120,140-146].

### **DOXYCYCLINE :**

La doxycycline (Doxypalu® ou Tolexine®, comprimés à 50 et 100 mg ; Granudoxy® Gé, comprimés à 100 mg ; formes génériques) est la seule tétracycline recommandée en prophylaxie du paludisme. Elle est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans (risque d'altérations de l'émail dentaire lors de prises prolongées). La posologie est de 100 mg/j si le poids est supérieur à 40 kg, 50 mg/j si le poids est inférieur à 40 kg. La prise doit être faite au cours du repas du soir (risque de photosensibilité), avec un verre d'eau, et au moins une heure avant le coucher. Elle doit débiter le jour ou la veille du départ et être poursuivie pendant quatre semaines au retour [116] [120].

Rapidement absorbée après la prise orale, la doxycycline a une demi-vie courte (15–25 heures) qui impose une bonne observance. Elle exerce son activité antiplasmodiale en bloquant l'expression du génome de l'apicoplaste, une organelle parasitaire impliquée dans la biosynthèse des acides gras et probablement dans la formation des vacuoles parasitophores. Elle a une action schizonticide lente, et plus importante sur les trophozoïtes matures et les jeunes

schizontes érythrocytaires. Elle n'est que partiellement efficace sur les formes intrahépatiques, et pas du tout sur les hypnozoïtes. Son efficacité protectrice est supérieure à 90 % et sa tolérance est satisfaisante (troubles digestifs, risque de photosensibilité). [116,146-149].

La résistance à la doxycycline est difficile à appréhender en raison de variations selon les techniques effectuées et le seuil choisi. Elle paraît faible, par exemple inférieure à 5 % en Guyane, à un seuil de 35 µM de concentration médiane inhibitrice (IC<sub>50</sub>). Deux gènes sont identifiés, dont le nombre de copies est plus important dans les souches de sensibilité diminuée : *P. falciparum* *metabolite drug transporter* (*pfmdt*), qui code pour un transporteur membranaire similaire à une pompe d'efflux, et *P. falciparum* guanosine triphosphatase (GTPase) TetQ (*pfTetQ*), semblable à la protéine ribosomale TetA des bactéries résistantes à la doxycycline. Mais la résistance à la doxycycline de *P. falciparum* est probablement multigénique, et pourrait également impliquer des gènes qui codent pour l'acide ribonucléique ribosomal (ARNr) des apicoplastes plasmodiaux.

### **La prophylaxie collective :**

La lutte collective contre le paludisme est surtout antivectorielle. Contre les formes adultes de l'insecte, elle fait appel à la méthode chimique qui consiste à asperger des insecticides rémanents en intra-domiciliaire et aux alentours des habitations par les services d'hygiène. Cette lutte peut être dirigée contre les formes larvaires par des méthodes mécaniques par drainage des gîtes larvaires de l'insecte (marécages et diverses collections d'eau), par des méthodes chimiques en utilisant des larvicides rémanents ou encore par des méthodes biologiques, notamment par le poisson larvicide *Gambusia holbrooki* comme c'était le cas pour le Maroc.



**Figure 332 et 33 : Opérations de désinsectisation aux alentours des lieux de déploiement par des militaires marocains en missions humanitaires en Afrique sub-saharienne. [Photos service de parasitologie-mycologie HMMI – Meknès]**

### **8.3. Le vaccin :**

Plusieurs stratégies vaccinales ont été mises au point contre le paludisme. Le vaccin RTS, S a été retenu comme le plus prometteur, son principe consiste à immuniser les sujets par des molécules de la protéine (circumsporozoite protein) naturellement présente au niveau de la partie apicale du sporozoïte. Elle permet à ce dernier de reconnaître des récepteurs spécifiques à la surface des hépatocytes. Des essais cliniques phase III ont été menés sur 5ans (entre 2005 et 2014). Ils ont permis d'inscrire environ 15 000 jeunes enfants et nourrissons dans 7 pays d'Afrique subsaharienne. Parmi les enfants âgés de 5 à 17 mois qui ont reçu 4 doses de RTS, S, le vaccin a permis de prévenir environ 4 cas de paludisme sur 10 (39 %) sur 4 ans et environ 3 cas sur 10 (29 %) de paludisme grave, avec des réductions significatives ont été également observées dans l'ensemble des hospitalisations ainsi que dans les admissions dues au paludisme ou à l'anémie sévère. Le vaccin a permis aussi réduction de 29 % du besoin de transfusions sanguines, qui sont nécessaires pour traiter l'anémie du paludisme mettant la vie en danger.

A l'issus de ces essais, les effets indésirables notés étaient négligeables. Un programme pilote a été recommandé par l'OMS. En 2019 trois pays ont été retenus pour ce fait : le Kenya (le 13 septembre), le Ghana (le 30avril), et le Malawi (le 23avril). L'objectif de ce programme était de vacciner 360000 enfants par an dans les zones sélectionnées dans les trois pays [150].

### **9-LIMITES DE NOTRE ETUDE :**

Notre étude était rétrospective, malgré l'exploitation de fiches préétablies au service de parasitologie-mycologie, il y a eu un risque de données manquantes. Ces fiches ne comprenaient pas des données biochimiques (CRP, procalcitonine, bilan hépatique, bilan lipidique, lactates). Nous n'avons pas eu de moyens fiables

pour estimer l'observance de la chimioprophylaxie de tous les malades : les compliances rapportées par les patients seraient biaisées par crainte d'une méprise à leurs envers.

## **10. PERSPECTIVES :**

Des études supplémentaires prospectives sur le terrain, nous paraissent être utiles afin d'élucider les vraies observances de la chimioprophylaxie et les éventuelles raisons entravant les adhérences aux moyens préventifs.



Le paludisme d'importation est une urgence diagnostique et thérapeutique constituant une préoccupation majeure dans notre hôpital vu la persistance de missions de maintien de paix pour les militaires marocains en Afrique subsaharienne. Pour tout militaire consultant pour un syndrome infectieux, un interrogatoire minutieux, à la recherche d'un éventuel séjour en zone d'endémie palustre, permettra d'évoquer à temps le diagnostic de cette parasitose. Un antécédent d'accès palustre doit être également recherché étant donné les fréquentes récurrences de l'infection à *P. ovale*. Ce diagnostic reste toujours possible malgré un délai relativement long (03 ans pour notre étude) entre le retour au pays et l'apparition des signes cliniques. La découverte d'une thrombopénie à l'hémogramme est un signe biologique en faveur de ce diagnostic. Tous ces éléments présomptifs doivent inciter à la réalisation en urgence, d'une goutte épaisse et d'un frottis sanguin à la recherche des hématozoaires de *Plasmodium*. Cet examen permet de préciser l'espèce plasmodiale en cause et le taux de parasitémie. Devant un diagnostic positif, la recherche de signes de gravité cliniques et biologiques est nécessaire afin d'adapter la prise en charge du patient. Une double sensibilisation nous paraît être nécessaire, à la fois pour le personnel soignant et les militaires appelés à servir en zones d'endémie palustre, en leur communiquant les meilleurs moyens de prise en charge pour les premiers et de prévention pour les seconds.



# RESUMES

## **RESUME**

**Le titre : Le paludisme d'importation chez les militaires ayant séjourné en Afrique subsaharienne (expérience du service de parasitologie de l'Hôpital Militaire My Ismail de Meknès)**

**Rapporteur : Pr.Mohammed ER-RAMI**

**Auteur : Karima Merras**

**Mots-clés : Paludisme d'importation - Militaires – Biologie – Chimio prophylaxie - Meknès.**

Le paludisme est une maladie parasitaire due à un protozoaire du genre *Plasmodium* qui vit en intra érythrocytaire. Il est transmis à l'Homme par un insecte vecteur du genre *anophelus*.

Le Maroc n'a enregistré aucun cas de paludisme autochtone depuis 2005. Cependant, il est toujours concerné par le paludisme d'importation. Les voyageurs d'une manière générale et les militaires en particulier, qui sont appelés souvent à servir dans les missions de maintien de paix en zones d'endémie, Sont susceptibles d'être atteints par cette parasitose.

Nous avons mené une étude rétrospective au laboratoire de parasitologie-mycologie en collaboration avec le service de médecine interne de l'Hôpital Militaire My Ismail de Meknès (HMMI), afin de préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, évolutives et préventives de ce paludisme d'importation.

Entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2011 et le 31 Décembre 2020, nous avons colligé 354 cas (militaires). Leur âge moyen était de  $35 \pm 15$  avec des extrêmes allant de 23ans à 58ans.

54,80% des cas (n= 194) ont séjourné en république centre africaine (RCA), 24,01% des cas (n=85) en république démocratique du Congo (RDC) et 21,19 % (n=75) en Côte d'ivoire.

L'espèce la plus retrouvée était *Plasmodium ovale* (*P. ovale*) chez 73,4 % des cas (n=260). *P. falciparum* chez 24,3 % des cas (n=86), *P. malariae* chez 1,1% des cas (n=4).

L'association *P. ovale* et *P. falciparum* a été mise en évidence chez 0,9% des cas (n=3).

La fièvre était le symptôme majeur chez 99,72 des cas (n=353).

Lors du séjour en zone d'endémie, la chimio prophylaxie était à base de la méfloquine chez 92,66% des cas (n=328) et la doxycycline chez 7,34% des cas (n=26).

## **ABSTRACT**

**Title: Imported malaria among military personnel who have stayed in sub-Saharan Africa (experience of the parasitology department of the My Ismail Military Hospital in Meknes)**

**Director : Pr.Mohammed ER-RAMI**

**Author: Karima Merras**

**Keywords : Imported malaria- Military – Biology- Chemoprophylaxis- Meknes .**

Malaria is a parasitic disease caused by a protozoan of the genus *Plasmodium* which lives within erythrocytic cells. It is transmitted to humans by an insect vector of the genus *Anopheles*.

Morocco has not recorded any cases of indigenous malaria since 2005. However, it is still affected by import malaria. Travelers in general and the military in particular, who are often called upon to serve in peacekeeping missions in endemic areas, are susceptible to be affected by this parasitosis.

We conducted a retrospective study in the parasitology-mycology laboratory in collaboration with the internal medicine department of the Mly Ismail Military Hospital in Meknes (HMMI), in order to specify the epidemiological, clinical, biological, evolutionary and preventive characteristics of imported malaria

Between 1 January 2011 and 31 December 2020, we collected 354 cases (military). Their average age was  $35 \pm 15$  with extremes ranging from 23 years to 58 years.

54.80% of cases (n = 194) stayed in the Central African Republic (CAR), 24.01% of cases (n = 85) in the Democratic Republic of Congo (DRC) and 21.19% (n = 75) in Ivory Coast.

Most found kind was oval *Plasmodium* (*P. ovale*) to 73,4 % of cases (n=260). *P. Falciparum* to 24,3 % of cases (n=86), *P. malariae* to 1,1 % of cases (n=4).

The association of *P. ovale* and *P. falciparum* was demonstrated in 0.9% of cases (n = 3).

Fever was the major symptom in 99.72 of the cases (n = 353).

During the stay in an endemic area, chemoprophylaxis was based on mefloquine in 92.66% of cases (n = 328) and doxycycline in 7.34% of cases (n = 26).

## ملخص

**العنوان:** استيراد الملاريا بين الجنود الذين اقاموا في أفريقيا جنوب الصحراء (مصلحة علم الطفيليات بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل مكناس)

**الاستاذ المشرف:** الاستاذ محمد الرامي

**تأليف:** كريمة مراس

**الكلمات المفتاحية:** الملاريا المستوردة - عسكري - البيولوجيا - الوقاية الكيميائية - مكناس

الملاريا مرض طفيلي تسببه طفيليات من جنس المتصورة تعيش داخل خلايا كريات الدم الحمراء. ينتقل إلى البشر عن طريق ناقل حشرات من جنس (*anophelus*).

لم يسجل المغرب اي حالة ملاريا محلية منذ عام 2005 غير أنه لا يزال يتأثر باستيراد الملاريا. ومن المرجح أن يتأثر بهذا الطفيلي المسافرون بوجه عام والعسكريون بوجه خاص، الذين كثيرا ما يُطلب إليهم الخدمة في بعثات حفظ السلام في المناطق الموبوءة.

وقد أجرينا دراسة بأثر رجعي في مختبر علم الطفيليات وعلم الميكروبات بالتعاون مع قسم الطب الباطني في المستشفى العسكري مولاي إسماعيل مكناس (HMMI)، لتحديد الخصائص الوبائية والسريرية والبيولوجية والتطورية والوقائية لهذه الملاريا المستوردة.

ففي الفترة ما بين 1 يناير/كانون الثاني 2011 و31 ديسمبر/كانون الأول 2020، جمعنا 354 حالة (عسكرية). وكان متوسط عمرهم  $35 \pm 15$  ويتراوح بين 23 سنة و58 سنة.

54.80 في المئة من الحالات (العدد = 194) كانت في جمهورية أفريقيا الوسطى. 24.01 في المئة من الحالات (العدد = 85) في جمهورية الكونغو الديمقراطية و21.19 في المئة (العدد = 75) في ساحل العاج.

كانت الأنواع الأكثر شيوعًا هي المتصورة البيضوية ( $P. 73.4$  *ovale*) في المئة من الحالات (العدد = 260). المتصورة المنجلية في 24,3 في المئة من الحالات (العدد = 86) ، المتصورة الملاريا في 1.1 في المئة من الحالات (العدد = 4).

تم إثبات ارتباط المتصورة البيضوية و المتصورة المنجلية في 0,9 في المئة من الحالات (عدد = 3). كانت الحمى هي العَرَض الرئيسي في 99.72 حالة (العدد = 353).

أثناء الإقامة في منطقة موبوءة، اعتمدت الوقاية الكيميائية على الميفلوكين في 92.66% من الحالات (العدد = 328) والدوكسيسيكليين في 7.34% من الحالات (العدد = 26).

## ANNEXE N° 1

### FICHE DE RENSEIGNEMENTS PALUDISME

Date : ..... Tel.....

Nom : .....

Prénom : .....

Age : .....

Profession : .....

Grade : .....

Unité : .....

Lieu de séjour

Pays : .....

Ville : .....

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

Chimioprophylaxie au cours du séjour: oui  non

Nature : Mefloquine  Doxycycline

Régulièrement suivie

Mal suivie

Chimioprophylaxie après le retour : oui  non

Bien suivie

Mal suivie

ATCD paludisme : oui  non

(Date : .....) )

Signes cliniques :

Fièvre

Céphalées

Troubles digestifs

Troubles respiratoires

Troubles neurologiques

Traitement en cours : .....

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

Espèce : .....

Parasitémie : .....



# BIBLIOGRAPHIE

1. OMS : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria> consulté le 26 février 2021
2. [www.peacekeeping.un.org](http://www.peacekeeping.un.org).2019 consulté le 26 février 2021
3. Observatoire Boutros-Ghali du maintien de la paix : <https://www.observatoire-boutros-ghali.org> consulté le 26 février 2021
4. Bruce-Chwatt LJ. History of malaria from prehistory to eradication. In: Wernsdorfer W, editor; McGregor I, editor. eds. *Malaria: Principles and Practice of Microbiology* . 1st ed. Edinburgh, United Kingdom: Churchill Livingstone;1988.p.835.
5. Sherman IW. Bref historique du paludisme et découverte du cycle de vie du parasite. Dans: Sherman IW, éditeur, éd. *Paludisme: biologie, pathogénèse et protection des parasites*. Washington, DC: ASM;1998.p.411.
6. Karlen A. *L'homme et les microbes: maladies et fléaux dans l'histoire et les temps modernes*. New York: GP Putnam. 1995.
7. Cartwright F. *Maladie et histoire*. New York: Dorset Press. 1991;230.
8. Jarcho S. La découverte de Laveran dans la rétrospective d'un siècle. *Bull Hist Med* 1984;58(2):215-24.
9. Laveran CLA. Un parasite nouvellement découvert dans le sang de patients souffrant de paludisme. *Étiologie parasitaire des attaques de paludisme*. 1880. Traduit du français et réimprimé dans: Kean BH, Mott KE, Russell AJ, eds. *Médecine tropicale et parasitologie. Enquêtes classiques*. Vol. 1. 1ère éd. Ithaca, New York: Cornell University Press; 1978.p.678.
10. Samy J, Aigle L, Chinelatto M, Woloch A. Paludisme d'importation au retour de l'opération "Licorne " : à propos de 32 cas survenus au 2<sup>ème</sup> Régiment étranger de parachutistes. *Médecine et armées* 2010;38(1):83-87.

11. El Mandour M, Paludisme d'importation : expérience du centre de virologie des maladies infectieuses et tropicales à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V(2017 , thèse de doctorat en médecine (rabat) .2017
12. [https://www.infectiologie.org.tn/pdf\\_ppt\\_docs/resume-poster-2010-2016/2015.pdf](https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/resume-poster-2010-2016/2015.pdf) consulté le 28février 2021
13. <https://www.smmg.ma/publications/documents/60-paludisme-d-importation-experience-du-4eme-hopital-militaire-de-dakhla/file.html> consulté le 29février 2021
14. Al-Olayan EM, Beetsma AL, Butcher GA, Sinden RE, Hurd H. Complete development of mosquito phases of the malaria parasite in vitro. *Science* 2002;295(5555):677-79. DOI: 10.1126/science.1067159
15. Arbach R. Review of the internal classification of the genus *Anopheles* (Diptera : Culicidae): the foundation for comparative sytematics and phylogenetic research. *Bull Entomol Res* 1994;84:33–42
16. Kiszewski A, Mellinger A, Spielman A, Malaney P, Sachs SE, Sachs JA. Global index representing the stability of malaria transmission. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70(5):486-498.
17. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Anoph%C3%A8le> consulté le 25 février 2021
18. From Krogstad DJ: Blood and tissue protozoa. In: Schaechter M, Medoff G, Eisenstein BI, eds. *Mechanisms of Microbial Diseases*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins;1993:600.
19. Cycle parasitaire : <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html> consulté le 05 Mai 2021.
20. Kitchen AD, Chiodini PL: Malaria and blood transfusion. *Vox Sang* 2006; 90:77-84.

21. Dominique C, Martin D, Dominique RL, Françoise B, Michel M, Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Paris : Elsevier Masson ;2007,p.47.
22. Leffler EM, Band G, Busby GBJ, et. al. Resistance to malaria through structural variation of red blood cell invasion receptors. Science 2017; 356.
23. La répartition du paludisme dans le monde : <http://tpe12-schweitzer-paludisme.e-monsite.com/pages/geographie-et-climat.html> consulté le 09 Mai 2021.
24. Dominique C, Martin D, Dominique RL, Françoise B, Michel M, Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Paris: Elsevier Masson ;2007,p.44-45.
25. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire : <http://www.who.int/wer> consulté le 04 Avril 2021.
26. World Health Organization : Severe Malaria. Trop Med Int Health 2014; 19:7-131.
27. Laurent V, Buffet P, Jaureguiberry S. physiopathologie du paludisme a *Plasmodium falciparum* : principaux mécanismes et avancées récentes. La Lettre de l'Infectiologue 2012;27:222-26.
28. Wassmer SC, Grau GE. Severe malaria: what's new on the pathogenesis front?. Int J Parasitol 2017;47:145-52.
29. Van der Heyde HC, Nolan J, Combes V, Gramaglia I, Grau GE. A unified hypothesis for the genesis of cerebral malaria: sequestration, inflammation and hemostasis leading to microcirculatory dysfunction. Trends Parasitol 2006;22:503-8.

30. Buffet PA, Safeukui I, Deplaine G, Brousse V, Prendki V, Thellier M, et al. The pathogenesis of *Plasmodium falciparum* malaria in humans: insights from splenic physiology. *Blood* 2011;117:381–92.
31. Duffy PE, Fried M. Malaria in the pregnant woman. *Curr Top Microbiol Immunol* 2005;295:169-200.
32. Cot M, Deloron P. Paludisme associé à la grossesse: conséquences et perspectives d'intervention. *Med Trop* 2003;63:369-80.
33. Rogerson SJ, Mwapasa V, Meshnick SR. Malaria in pregnancy: linking immunity and pathogenesis to prevention. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77:14-22.
34. Desai M, Ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamo K, Brabin B et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2007;7:93-104.
35. Luxemburger C, Nosten F, Kyle DE, Kiricharoen L, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ. Clinical features cannot predict a diagnosis of malaria or differentiate the infecting species in children living in an area of low transmission. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998;92:45-49.
36. Bouchaud O, Pull L, Siriez JY. Le paludisme simple en 2012 : grands classiques et nouveautés. *La Lettre de l'Infectiologue* 2012;Tome XXVII: 227-33. (n ° 6 - novembre-décembre 2012).
37. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. Malaria. *Lancet* 2014;383:723-35.
38. Bonnard P, Guiard-Schmid JB, Develoux M, Rozenbaum W, Pialoux G. Splenic infarction during acute malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005; 99:82-6.

39. Imbert P, Rapp C, Buffet PA. Pathological rupture of the spleen in malaria: analysis of 55 cases (1958–2008). *Travel Med Infect Dis* 2009; 7:147-59.
40. Kotepui M, Kotepui KU, Milanez GD, Masangkay. Severity and mortality of severe *Plasmodium ovale* infection : a systemic review and metanalysis .*PLoS One* 2020 ;15(6):e0235014.
41. Bouchaud O, Bruneel F, Caumes E, et al. Management and prevention of imported malaria. Update of the 2007 French clinical guidelines. *Med Mal Infect* 2020;161-93.
42. Antinori S, Corona A, Ridolfo AL, Galimberti L, Ricaboni D, Milazzo L, et al. Imported *Plasmodium vivax* malaria with severe thrombocytopaenia: can it be severe malaria or not? *Malar J* 2016;15:105.
43. Douglas NM, Anstey NM, Buffet PA, Poespoprodjo JR, Yeo TW, White NJ, et al. The anaemia of *Plasmodium vivax* malaria *Malar J* 2012;11:135.
44. Rogerson SJ, Carter R. Severe vivax malaria: newly recognised or rediscovered. *PLoS Med* 2008;5:e136.
45. Naing C, Whittaker MA, Nyunt Wai V, Mak JW. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8:e3071.
46. Barber BE, William T, Grigg MJ, Menon J, Auburn S, Marfurt J, et al. A prospective comparative study of knowlesi, falciparum, and vivax malaria in Sabah, Malaysia: high proportion with severe disease from *Plasmodium knowlesi* and *Plasmodium vivax* but no mortality with early referral and artesunate therapy. *Clin Infect Dis* 2013;56:383-97.
47. Groger M, Fischer HS, Veletzky L, Lalremruata A, Ramharter M. *Malar J*. Revue systématique de la présentation clinique, du traitement et des caractéristiques de rechute du paludisme humain à *Plasmodium ovale* . *Am J Trop Med Hyg* 2017;16:112.

48. Newton CR, Warrell DA. Neurological manifestations of falciparum malaria. *Ann Neurol* 1998;43(6):695-702.
49. Bruneel F, Tubach F, Corne P et al. Severe imported falciparum malaria: a cohort study in 400 critically ill adults. *PLoS One* 2010;5(10):e13236..
50. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Des vies en danger: le paludisme pendant la grossesse. Consulté le 16 avril 2019.
51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7992404/> consulté le 06 avril 2021.
52. McLean ARD, Ataide R, Simpson JA, Beeson JG, Fowkes FJI. Malaria and immunity during pregnancy and postpartum: a tale of two species. *Parasitology* 2015;142(8): 999-1015.
53. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Le paludisme chez les femmes enceintes. Consulté le 06 Mai 2021.
54. Saito M, Gilder ME, Nosten F, Guérin PJ, McGready R. Methodology of assessment and reporting of safety in anti-malarial treatment efficacy studies of uncomplicated falciparum malaria in pregnancy: a systematic literature review. *Malar J.* 2017;16(1). PubMed| Google Scholar .
55. Murphy SC, Breman JG. Gaps in the childhood malaria burden in Africa: cerebral malaria, neurological sequelae, anemia, respiratory distress, hypoglycemia, and complications of pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64:57-67.
56. Steketee RW. Pregnancy, nutrition and parasitic diseases. *J Nutr* 2003; 133:1661-67.
57. Rogerson SJ, Mwapasa V, Meshnick SR. Malaria in pregnancy: linking immunity and pathogenesis to prevention. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77:14-22.

58. Casalino E, Le Bras J, Chaussin F, et Al. Predictive factors of malaria in travelers to areas where malaria is endemic. *Arch Intern Med* 2002;162:1625-30.
59. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales, Société Française de Médecine des Armées, Société Française de Parasitologie, Société Française de Pédiatrie, Société de Médecine des Voyages, et al. Recommendations for clinical practice. Management and prevention of imported *Plasmodium falciparum* malaria. (Revision 2007 of the 1999 Consensus conference). Short text. *Med Mal Infect.* 2008 Feb ;38(2):54–67, 39–53.
60. Warhurst DC, Williams JE. ACP Broadsheet Laboratory diagnosis of malaria. *J Clin Pathol* 1996;49:533-38.
61. Ansart S, Perez L, Thellier M, Danis M, Bricaire F, Caumes E. Predictive factors of imported malaria in 272 febrile returning travelers seen as outpatients. *J Travel Med* 2010;17:124-29.
62. Casalino E, Le Bras J, Chaussin F, Fichelle A, Bouvet E. Predictive factors of malaria in travelers to areas where malaria is endemic. *Arch Intern Med* 2002;162:1625-30.
63. McGuire W, D’Alessandro U, Olaleye BO, Thomson MC, Langerock P, Greenwood BM et. Al. C-reactive protein and haptoglobin in the evaluation of a community-based malaria control programme. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1996;90:10-14.
64. Thellier M, Datry A, Alfa Cissé O, San C, Biligui S, Silvie O et al. Diagnosis of malaria using thick bloodsmears: definition and evaluation of a faster protocol with improved readability. *Ann Trop Med Parasitol* 2002;96:115-24.
65. Centre National de Référence du Paludisme pour la France métropolitaine. [www.cnrpalu-france.org/](http://www.cnrpalu-france.org/). Consulté le 22 Mars 2021.

66. Guidelines for the treatment of malaria Available from: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294440/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294440/) . Consulté le 22 Mars 2021.
67. Malaria rapid diagnostic test performance. Results of WHO product testing of malaria RDTs: Round 3 (2010-2011) [Internet]. WHO. [cited 2017 Mar 16]. Available from: [www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241502566/en/](http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241502566/en/) . Consulté le 06 Mai 2021.
68. Britton S, Cheng Q, McCarthy JS. Novel molecular diagnostic tools for malaria elimination: a review of options from the point of view of high-throughput and applicability in resource limited settings. *Malar J* 2016;15:88.
69. Bouchaud O, Bruneel F, Caumes E, Houzé S, Imbert P, Pradines B et al. Management and prevention of imported malaria. Update of the 2007 French clinical guidelines. *Med Mal Infect* 2019.
70. Kalanda GC, Hill, Verhoeff FH, Brabin BJ. Comparative efficacy of chloroquine and sulphadoxine-pyrimethamine in pregnant women and children: a meta-analysis. *Trop Med Int Health* 2006;11:569-77.
71. Bourée P, Palies B. Paludisme et grossesse. *Rev Fr Gynecol Obst* 1986;81:559-62.
72. Richard-Lenoble D, Chandenier J, Duong TH. Traitements antiparasitaires chez la femme enceinte et chez l'enfant en 2003. *Med Trop* 2003;63:491-97.
73. Bricaire F, Salmon D, Danis M, Gentilini M. Antipaludiques et grossesse. *Bull Soc Pathol Exot* 1991;84:721-38.
74. McGready R, Ashley EA, Moo E, Cho T, Barends M, Nosten F et al. A Randomized Comparison of Artesunate-Atovaquone-Proguanil versus Quinine in Treatment for Uncomplicated Falciparum Malaria during Pregnancy. *J Infect Dis* 2005;192:846-53.

75. Deen JL, von Seidlein L, Pinder M, Walraven GE, Greenwood BM. The safety of the combination artesunate and pyrimethamine-sulfadoxine given during pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001;95:424-28.
76. Dellicour S, Hall S, Chandramohan D, Greenwood B. The safety of artemisinin during pregnancy: a pressing question. *Malaria J* 2007;6:15.
77. Bruneel F, Gachot B, Wolff M, Régnier B, Danis M, Vachon F. Resurgence of blackwater fever in long-term European expatriates in Africa. Report of 21 cases and review. *Clin Infect Dis* 2001;32:1133-40.
78. Bruneel F, Gachot B, Wolff M, et al. Fièvre bilieuse hémoglobinurique. *Presse Med.* 2002;31:1329-1334.
79. Bruneel F, Thellier M, Eloy O, Mazier D, Boulard G, Danis M. Transfusion-transmitted malaria. *Intensive Care Med* 2004;30:1851-52.
80. World Health Organization: Guidelines for the treatment of malaria. 2015. World Health Organization Geneva.
81. Bouchaud O, Bruneel F, Caumes E, Houzé S, Imbert P, Pradines B. Gestion et prévention du paludisme importé. Mise à jour 2018 des recommandations cliniques françaises 2007. *Med Mal Infect* 2020;50:161-93.
82. Bruneel F, Raffetin A, Corne P, Llitijos JF, Mourvillier B, Argaud L. Prise en charge du paludisme grave importé chez les adultes. *Med Mal Infect* 2018; 25.
83. Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG. Artesunate versus quinine pour le traitement du paludisme sévère. *Rev du système de base de données Cochrane* 2012;6.
84. Roussel C, Caumes E, Thellier M, Ndour PA, Buffet PA, Jauréguiberry S. Artesunate to treat severe malaria in travellers: review of efficacy and safety and practical implications. *J Travel Med* 2017;24.

85. Jaureguiberry S, Ndour PA, Roussel C, Ader F, Safeukui I, Nguyen M. Postartesunate delayed hemolysis is a predictable event related to the lifesaving effect of artemisinins. *Blood* 2014;124:167-75.
86. Witkowski B, Amaratunga C, Khim N, Saorin K, Valentin D, Christiane B et al. Un marqueur moléculaire du paludisme à *Plasmodium falciparum* résistant à l'artémisinine. *Lancet Infect Dis* 2013;13:1043-49.
87. Debboun M, Strickman D. Insect repellents and associated personal protection for a reduction in human disease. *Med Vet Entomol* 2013;27:1-9.
88. PPAV working group: Personal protection against biting insects and ticks. *Parasite* 2011;18:93-111.
89. Sharma SK, Tyagi PK, Upadhyay AK, Haque MA, Mohanty SS, Raghavendra K, et al. Efficacy of permethrin treated long-lasting insecticidal nets on malaria transmission and observations on the perceived side effects, collateral benefits and human safety in a hyperendemic tribal area of Orissa, India. *Acta Trop*;2009.12.p.181-87.
90. Répulsifs pour la protection contre les moustiques et autres insectes piqueurs. 2016. Ministère des Affaires sociales et de la Santé [accessed April 17, 2017] <http://www.social-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/especes-nuisibles-et-parasites/repulsifs-moustiques>. Consulté le 06 Mai 2021.
91. Haverinen J, Vornanen M. Deltamethrin is toxic to the fish (crucian carp, *Carassius carassius*) heart. *Pestic Biochem Physiol* 2016;129:36-42.
92. Sugano M, Ishiwatari T. The biological activity of a novel pyrethroid: metofluthrin. *Top Curr Chem* 2012;314:203-20.

93. MedecineDesVoyages.net.  
[http://www.medecinedesvoyages.net/medvoyages/news/news.php?id\\_news=9006&debut=0&numNews=0](http://www.medecinedesvoyages.net/medvoyages/news/news.php?id_news=9006&debut=0&numNews=0). Consulté le 06 Mai 2021.
94. Rodriguez J, Maibach HI. Percutaneous penetration and pharmacodynamics: wash-in and wash-off of sunscreen and insect repellent. *J Dermatol Treat* 2016;27:11-18.
95. Yiin LM, Tian JN, Hung CC. Assessment of dermal absorption of DEET-containing insect repellent and oxybenzone-containing sunscreen using human urinary metabolites. *Environ Sci Pollut Res Int* 2015;22:7062-70.
96. Comité de coordination de toxicovigilance. <http://www.centres-antipoison.net/cctv/>. Consulté le 06 Mai 2021.
97. WHO: World Malaria Report.  
<http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/report/en/>. Consulté le 06 Mai 2021.
98. Stoney RJ, Chen LH, Jentes ES, Wilson ME, Han PV, Benoit CM, et al. Malaria prevention strategies: adherence among Boston area travelers visiting malaria-endemic countries. *Am J Trop Med Hyg* 2016;94:136-42.
99. [http://www.invs.santepubliquefrance.fr/beh/2007/25\\_26/index.htm](http://www.invs.santepubliquefrance.fr/beh/2007/25_26/index.htm). Consulté le 06 Mai 2021.
100. Van Rijckevorsel GGC, Sonder GJB, Geskus RB, Wetsteyn JCFM, Ligthelm RJ, Visser LG et al. Declining incidence of imported malaria in the Netherlands, 2000–2007. *Malar J* 2010;9:300.
101. Behrens RH, Carroll B, Hellgren U, Visser LG, Siikamäki H, Vestergaard LS, et al. The incidence of malaria in travellers to South-East Asia: is local malaria transmission a useful risk indicator?. *Malar J* 2010;9:266.

102. Schmid S, Chiodini P, Legros F, D'Amato S, Schöneberg I, Liu C, et al. The risk of malaria in travelers to India. *J Travel Med* 2009;16:194-99.
103. Behrens RH, Carroll B, Beran J, Bouchaud O, Hellgren U, Hatz C, et al. The low and declining risk of malaria in travellers to Latin America: is there still an indication for chemoprophylaxis?. *Malar J* 2007;6:114.
104. Voumard R, Berthod D, Rambaud-Althaus C, D'Acremont V, Genton B. Recommendations for malaria prevention in moderate to low risk areas: travellers' choice and risk perception. *Malar J* 2015;14:139.
105. Schlagenhauf P, Tschopp A, Johnson R, Nothdurft H, Beck B, Schwartz E, et al. Tolerability of malaria chemoprophylaxis in non-immune travellers to sub-Saharan Africa: multicentre, randomised, double blind, four arm study. *BMJ* 2003; 27:1078.
106. Angles A, Bagheri H, Montastruc JL, Magnaval JF. Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance. Effets indésirables des médicaments (EI) aux antipaludiques. Analyse du rapport spontané de la base de données française de pharmacovogilance (1996–2000). *Presse Med* 2003;32: 106-13.
107. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire - Recommandations sanitaires pour les voyageurs. 2017. <http://www.invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2017/BEH-hors-serie-Recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2017>. Consulté le 06 Mai 2021.
108. Brisson M, Brisson P. Compliance with antimalaria chemoprophylaxis in a combat zone. *Am J Trop Med Hyg* 2012;86(4):587-90.
109. Migliani R , Pradines B , Michel R , Aoun O , Dia A, Deparis X . Malaria control strategies in french armed forces. *Travel Med Infect Dis* 2014;12:307-17.

110. Overbosch D. Post-marketing surveillance: adverse events during long-term use of atovaquone/proguanil for travelers to malaria-endemic countries. *J Travel Med* 2003;10:S16-S20.
111. Van Genderen PJ, Koene HR, Spong K, Overbosch D. Atovaquone / proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in nonimmune travelers : results from a randomized, double-blind study. *J Travel Med* 2007; 14:92-5.
112. Checkley AM, Hill DR. Prevention of malaria in long-term travelers. *Trends Parasitol* 2007;23:462-65.
113. Schlagenhauf P, Petersen E. Malaria chemoprophylaxis: strategies for risk groups. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:466-72.
114. Steffen R, Amitirigala I, Mutsch M. Health risks among travelers—need for regular updates. *J Travel Med* 2008;15:145-6.
115. Cunningham J, Horsley J, Patel D, Tunbridge A, Lalloo DGL. Compliance with long-term malaria prophylaxis in British expatriates. *Travel Med Infect Dis* 2014;12:341-8.
116. Haut Conseil de la santé publique: Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2016. *Bull Epidemiol Hebd Paris* 2016;1-66. Consulté le 24 Mai 2021.
117. Price RN, von Seidlein L, Valecha N, Nosten F, Baird JK, White NJ. *Lancet Infect Dis* 2014;14:982-87.
118. Pradines B, Vial H, Olliaro P. Prophylaxie et traitement du paludisme : problèmes, récents développements et perspectives. *Med Trop* 2003;63:79-98.
119. Anez A, Moscoso M, Garnica C, Ascaso C. Évaluation de la dose pédiatrique de chloroquine dans le traitement du paludisme à *Plasmodium vivax*. *Malar J* 2016;15:371.

120. Société de pathologie infectieuse de langue française. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* : recommandations pour la pratique clinique 2007 (révisions de la conférence de consensus 1999). Texte long. Med Mal Infect 2008;38:68-117.
121. Chen LH, Wilson ME, Schlagendorf P. Prevention of malaria in long term travelers. JAMA 2006;296:2234-44.
122. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF. American Academy of Ophthalmology Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. Ophthalmology 2011;118:415-22.
123. Dettoraki M, Moschos MM. The role of multifocal electroretinography in the assessment of drug-induced retinopathy: a review of the literature. Ophthalmic Res 2016;56:169-77.
124. Aghahowa SE, Obianwu HO, Isah AO, Arhewoh IM. Chloroquine-induced Pruritus. Indian J Pharm Sci 2010;72:283-89.
125. Organisation mondiale de la santé. Liste des pays, territoires et zones. Vaccination contre la fièvre jaune - prescriptions et recommandations : situation du paludisme : et autres prescriptions en matière de vaccination. <http://www.who.int/ith/chapters/ithcountrylistFR.pdf?ua=1>. Consulté le 24 Mai 2021.
126. European medicines agency. EMA recommends suspension of medicines over flawed studies at Semler Research Centre. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/refer\\_rals/Semler/human\\_referral\\_000403.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/refer_rals/Semler/human_referral_000403.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f). Consulté le 05 Mai 2021.
127. BaggishAL, Hill DR. Antiparasitic agent atovaquone. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:1163-73.

128. Nixon GL, Moss DM, Shone AE, Lalloo DG, Fisher N, O'Neill P, et. al. Antimalarial pharmacology and therapeutics of atovaquone. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:677-85.
129. Boggild AK, Parise ME, Lewis L, Kain KC. Atovaquone-proguanil: report from the CDC expert meeting on malaria chemoprophylaxis (II). *Am J Trop Med Hyg* 2007;76:208-23.
130. Arguin PM, Tan KR. Malaria. In: Centers for disease control and prevention, editors. The yellow book. CDC Health information for international travel, Oxford University press; 2016. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/malaria>. Consulté le 24 Mars 2021.
131. Public health England. Guidelines for malaria prevention in travellers from UK 2016. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/585695/2016\\_ACMP\\_guidelines\\_Final\\_-\\_Updated\\_Ethiopia\\_2\\_.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/585695/2016_ACMP_guidelines_Final_-_Updated_Ethiopia_2_.pdf). Consulté le 24 Mars 2021.
132. Overbosch D, Schilthuis H, Bienzle U, Behrens RH, Kain KC, Clarke PD et al. Atovaquone-proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in nonimmune travelers: results from randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis* 2001;33:1015-21.
133. Nakato H, Vivancos R, Hunter PR. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of atovaquone-proguanil (Malarone) for chemoprophylaxis against malaria. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:929-36.
134. Hogg B, Clarke PD, Camus D, Nothdurft HD, Overbosch D, Gunther M, et al. Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria

- prophylaxis in non-immune travellers: a randomised, double-blind study. Lancet 2000;356:1888-94.
135. Camus D, Djossou F, Schilthuis HJ, Hogh B, Dutoit E, Malvy D, et al. Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in nonimmune pediatric travelers: results of an international, randomized, open-label study. Clin Infect Dis 2004;38:1716-23.
  136. Sutherland CJ, Landy M, Price N, Burke M, Fivelman QL, Pasvol G, et al. Malar J 2008;7:240.
  137. Plucinski MM, Huber CS, Akinyi S, Dalton W, Eschete M, Grady K, et al. Novel mutation in cytochrome B of Plasmodium falciparum in one of two atovaquone-proguanil treatment failures in travelers returning from same site in Nigeria. Open Forum Infect Dis 2014;1.
  138. Phyo AP, Ashley EA, Anderson TJC, Bozdech Z, Carrara VI, Sriprawat K, et al. Declining efficacy of artemisinin combination therapy against *P. falciparum* on Thai-Myanmar border (2003-2013): the role of parasite genetic factors. Clin Infect Dis 2016;63:78-791.
  139. Ménard D, Khim N, Beghain J, Adegnika AA, Shafiul-Alam M, Amodu O, et al. Une carte mondiale des polymorphismes de l'hélice K13 de *Plasmodium falciparum* .N Engl J Med 2016;374:2453-64.
  140. European medicines agency. PRAC recommendations on signals. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PRAC\\_recommendation\\_on\\_signal/2014/02/WC500162042.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2014/02/WC500162042.pdf). Consulté le 02 mars 2021
  141. Van Riemsdijk MM, Sturkenboom MC, Peppinkhuizen L, Stricker BH. Mefloquine increases the risk of serious psychiatric events during travel abroad: a nationwide case-control study in the Netherlands. J Clin Psychiatry 2005;66:199-204.

142. Schlagenhauf P, Hatz C, Behrens R, Visser L, Funk M, Holzer B, et al. Mefloquine at the crossroads? Implications for malaria chemoprophylaxis in Europe. *Travel Med Infect Dis* 2015;13:192-6.
143. Albright TA, Binns HJ, Katz BZ. Side effects of and compliance with malaria prophylaxis in children. *J Travel Med* 2002;9:289-92.
144. Dubos F, Delattre P, Demar M, Carne B. Traitement par méfloquine chez les nourrissons et les enfants atteints de paludisme à *Plasmodium falciparum*: un traitement efficace et bien toléré. *Pathol Biol* 2003;51:534-9.
145. Minodier P, Noël G, Salles M, Retornaz K, Walters H, Combes JC, et al. Cardiotoxicité mortelle liée à l'halofantrine: une revue basée sur une base de données de sécurité mondiale. *Arch Pediatr* 2005;12:67-71.
146. Minodier P, Noël G, Tall M, Retornaz K, Piarroux R, Parzy D et al. Imported pediatric malaria in Marseille. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:883-6.
147. Gaillard T, Madamet M, Pradines B. Tetracyclines in malaria. *Tétracyclines dans le paludisme* . *Malar J* 2015 ;14:445.
148. Dahl EL, Shock JL, Shenai BR, Gut J, DeRisi JL, Rosenthal PJ: Tetracyclines specifically target the apicoplast of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3124-31.
149. Briolant S, Almeras L, Belghazi M, Boucomont-Chapeaublanc E, Wurtz N, Fontaine A, et al. *Plasmodium falciparum* proteome changes in response to doxycycline treatment. *Malar J* 2010; 9:141.
150. OMS : <https://www.who.int/malaria/media/malaria-vaccine-implementation-qa/fr>

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

## أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
  - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلتا صحة مريضى هدفي الأول.
  - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
  - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
  - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
  - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
  - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
  - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
  - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمتا بالله.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 166

سنة: 2021

استيراد الملاريا بين الجنود الذين اقاموا في أفريقيا جنوب الصحراء  
(مصلحة علم الطفيليات بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل مكناس)

### أطروحة

قدمت ونوقشت يوم: .....

من طرف

السيدة: كريمة مراس

المزداة في 11 ماي 1995 بتاهلة

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: الملاريا المستوردة - عسكري - البيولوجيا - الوقاية الكيميائية - مكناس

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد: الحسين بالوش

أستاذ في الكيمياء والكيمياء الحيوية

مشرف

السيد: محمد الرامي

أستاذ في علم الطفيليات

عضوة

السيدة: سارة العوفي

أستاذة في علم الطفيليات