

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDIMOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES



**Le paludisme d'importation chez des militaires
marocains ayant séjourné en République
Démocratique du Congo et en Côte d'ivoire**

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur KOUARA SARA

Née le 22 juillet 1988

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : BIOLOGIE MEDICALE

Sous la direction de

Professeur *Pr Errami Mohammed*

Session Mai 2019

PLAN

PLAN	2
ABREVIATIONS.....	3
INTRODUCTION	5
PATIENTS ET METHODES.....	8
RESULTATS	12
DISCUSSION	20
CONCLUSION.....	81
RESUMES.....	83
BIBLIOGRAPHIE	86
ANNEXES.....	92

ABBREVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AMA-1	: Apical membrane antigen 1
ARN	: Acide ribonucléique
CI	: Côte d'Ivoire
CSA	: Chondroïtin sulfate A
CSP	: Circum sporozoite protein
DDT	: Dichloro-diphényl trichloroéthane
DEET	: Diéthyltoluamide
EDTA	: Ethylène diamine tétra acétique
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
G6PD	: Glucose- 6- phosphate déshydrogénase
HRP2	: Histidin rich protein 2
St	: Indice de stabilité
ICAM	: Integrin cellular adhesion protein
IFI	: Immunofluorescence indirecte
IM	: Intramusculaire
IP	: Indice parasitaire
IS	: Indice splénique
IV	: Intraveineux
MSP	: Merozoite surface protein
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PCR	: Polymerase chain reaction
PfEMP1	: Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1
pLDH	: Lactate déshydrogénase parasitaire

PNLP-CI : Programme national de lutte antipalustre en Côte d'Ivoire

QBC : Quantitative buffy coat

RDC : République Démocratique du Congo

RESA : Ring erythrocyte surface antigen

RFLP : Restriction fragment length polymorphism

RTS,S : fusion protein of CSP **R**epeat region (R) **T** cell epitope region (T), fused to the hepatitis B **S**urface antigen (S) and assembled into virus like particles with infused copies of **S** antigen (S).

TDR : Test de diagnostic rapide.

TNF : Tumor necrosis factor

INTRODUCTION

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence, au développement et à la multiplication dans les globules rouges de l'homme (ou de l'animal) d'un protozoaire transmis par la piqûre infestante d'un anophèle femelle [1].

Quatre espèces plasmodiales sont responsables de cette parasitose chez l'homme : *P. falciparum* qui est responsable de 1% de mortalité dans les zones d'endémie, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. Dernièrement une cinquième espèce *P. knowlesi* (responsable du paludisme du singe), a été retrouvée comme infection humaine dans quelques pays d'Asie du sud-est [2, 3].

Les cinq espèces diffèrent par des critères biologiques, cliniques, par leur répartition géographique et par leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques. D'emblée il faut différencier *P. falciparum* des autres espèces. En effet, elle est la plus largement répandue à travers le monde, peut développer des résistances aux antipaludéens et peut être responsable de formes cliniques potentiellement mortelles si non traitées dans les 24 heures [4].

Selon les dernières estimations de l'OMS de décembre 2013, on a enregistré, en 2012, 207 millions de cas de paludisme qui ont causé 627 000 décès [5].

les populations vulnérables sont constituées surtout d'enfants en bas âge, d'immunodéprimés et de femmes enceintes vivants en zone d'endémie ainsi que les voyageurs issus de pays non endémiques se rendant dans les régions impaludées.

Chaque année 25 à 30 millions des voyageurs issus des pays non tropicaux visitent des régions d'endémie palustre avec environ 30000 cas de paludisme associé à ces voyages [6]. En outre, ces dernières décennies ont connu une augmentation constante des cas de paludisme d'importation dans les pays non endémiques malgré la baisse, rapportée par l'OMS, du nombre de cas de paludisme ces dernières années dans le monde. D'ailleurs, les dernières données de l'Europe et d'Amérique ont montré une augmentation du nombre de cas de paludisme

d'importation et les statistiques américaines ont estimé cette ascension à 14% en 2010. Cette même tendance a été observée au Maroc: 364 cas ont été enregistrés 2012, puis 312 cas en 2011, et seulement 218 cas en 2010 et 145 cas en 2009 [7]. Les patients étaient pour la plupart des voyageurs marocains occasionnels en Afrique sub-saharienne, des ouvriers, des commerçants, des expatriés et migrants vivant au Maroc après retour à leur pays d'origine et surtout des militaires en mission de maintien de paix [8].

A travers ce travail, nous avons essayé d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques du paludisme d'importation chez des militaires ayant séjourné en ex-Zaïre appelée actuellement République Démocratique du Congo (RDC) ou en Côte d'Ivoire se présentant avec un accès palustre confirmé par un diagnostic biologique.

Objectifs :

- Souligner les facteurs de risque particuliers aux militaires les rendant plus exposés au risque anophélien.
- Rappeler les différents tableaux cliniques et aspects biologiques rencontrés lors de cette parasitose afin de ne pas la méconnaître.
- Dégager les éventuelles contraintes à l'origine d'une mauvaise observance des moyens prophylactiques.

PATIENTS ET METHODES

A. PATIENTS

1. Type, lieu et période del'étude

C'est une étude rétrospective réalisée au service de Parasitologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès durant une période s'étendant du 01/01/2011 au 31/12/2015.

2. Population d'où étaient originaires nos patients

Dans le cadre de l'application des résolutions 1279 du 30 novembre 1999 et 1528 du 27 février 2004 du conseil de sécurité de l'ONU, deux contingents marocains de 848 en RDC et de 726 hommes en CI et ont été appelés à participer aux opérations de maintien de paix dans ces pays.

En RDC, 51 militaires étaient déployés dans la ville de Bunia (1275m d'altitude) située au nord-est du pays et 780 hommes étaient à Dungu (393m d'altitude) située plus au nord.

Lieux de déploiement des effectifs du bataillon marocain en CI pendant la période 2011-2015

Années	Localités	Nombre de compagnies déployées
2011	Duékoué	3
	Bouaké	1
	Divo	1
	San Pedro	1
2012-2013-2014-2015	Duékoué	3
	Tai	1
	Guiglo	1
	Toulépleu	1

NB : une compagnie comprend environ 120 hommes.

En CI, un bataillon de 726 hommes (6 compagnies comprenant chacune environ 120 personnes) a été déployé. La moitié de ce bataillon (3 compagnies) n'a pas changé de lieu de déploiement entre 2011 et 2012. Les 3 compagnies restantes qui étaient à Bouaké, Divo et San Pédro en 2011 ont été déplacées au début de l'année 2012 vers de nouveaux sites : Tai, Guiglo et Toulépleu où elles étaient abritées transitoirement dans des tentes jusqu'au début de 2013 correspondant à l'achèvement de construction d'habitats préfabriqués.

Avant leur départ en mission, tous les militaires ont reçu une éducation sanitaire avec une sensibilisation aux différents risques sanitaires liés au milieu tropical notamment le paludisme.

La prise de la chimioprophylaxie a commencé dix jours avant le départ pour la méfloquine et le jour du départ pour la doxycycline.

3. Critères d'inclusion :

Ont été inclus tous les patients militaires ayant séjourné en CI ou en RDC admis pour accès palustre.

Le diagnostic positif a été retenu sur la présence d'hématozoaires de Plasmodium sur la goutte épaisse et le frottis sanguin.

4. Critères de non-inclusion:

N'ont pas été inclus dans l'étude, les militaires marocains ayant séjourné dans d'autres pays d'Afrique sub-saharienne, les patients civils et ceux originaires d'Afrique sub-saharienne.

B. METHODES

1. Recueil des données :

Pour chaque patient nous avons noté sur une fiche d'exploitation préétablie (voire annexe 1):

- L'âge
- Le lieu du séjour
- La durée du séjour en zone d'endémie
- La chimioprophylaxie et son observance

- Le délai entre le retour et l'apparition des premiers symptômes
- Antécédents du paludisme
- Les signes cliniques
- Les données parasitologiques et biologiques
- L'espèce plasmodiale et la parasitémie
- Les taux d'hémoglobine et de plaquettes

Nous avons aussi recueilli auprès des patients des informations concernant les conditions logistiques en relation avec la prophylaxie du paludisme.

2. Techniques de diagnostic parasitologique utilisées

Le diagnostic biologique a été réalisé sur prélèvement du sang veineux, recueilli sur tube contenant l'EDTA comme anticoagulant. Les examens réalisés étaient la goutte épaisse et le frottis sanguin.

3. Analyse statistique

Nous avons utilisé le logiciel Epi.info^{TM7} pour le calcul des moyennes ainsi que de leur écart-type quand le paramètre nous paraissait de distribution normale. Nous avons utilisé le test de Fisher pour la comparaison des proportions.

RESULTATS

Au total nous avons recensé 81 cas de paludisme parmi les militaires qui revenaient de la RDC et de la CI. Pour ceux qui revenaient de la RDC deux étaient en provenance de la ville de Bunia et les 24 autres cas de la ville de Dungu. Pour ceux ayant séjourné en CI nous avons noté 55 cas. Nous n'avons pas recueilli le lieu de séjour précis pour chaque patient.

Un seul cas a été enregistré en 2011, vingt-sept cas en 2012, douze cas en 2013, dix-huit cas en 2014 et vingt-trois cas en 2015 (Tableau 1)

Tableau 1: Répartition annuelle des cas en fonction du lieu de séjour

Année	CI	RDC	Total
2011	0	1	1
2012	17	10	27
2013	7	5	12
2014	11	7	18
2015	20	3	23
Total	55	26	81

La proportion de cas ayant eu le paludisme en 2012 était nettement supérieure à celles des cas recensés en 2011 ($p < 0,001$), 2013 ($p = 0,003$) et 2014 ($p < 0,001$).

1. L'âge et le sexe

L'âge moyen des patients était de 33,3+/- 7,5 ans (23 à 49 ans). Ils étaient tous de sexe masculin.

2. Durée du séjour en zone d'endémie

Tous nos patients ont complété une durée de 6 mois indépendamment du lieu du séjour

3. La chimio-prophylaxie et son observance

La chimioprophylaxie se faisait par une prise hebdomadaire d'un comprimé de 250mg de méfloquine pour les cas qui ont séjourné en RDC et par une prise quotidienne

d'un comprimé de 100mg de doxycycline pour ceux qui étaient en CI. Depuis 2013, ces derniers ont commencé également à prendre la méfloquine. La prise de la chimioprophylaxie se faisait habituellement par une prise collective de ces médicaments sous la supervision d'un responsable. Tous les militaires ont rapporté une bonne observance de cette prophylaxie pendant le séjour. La prise de méfloquine a été poursuivie pendant trois semaines après le retour et celle de la doxycycline pendant quatre semaines. Deux cas seulement ont rapporté une non-prise de doxycycline après leur retour. Le taux d'une bonne observance était globalement de 97,5% (n=79).

4. Délai d'apparition des symptômes après le retour

Le délai moyen entre le retour de la zone d'endémie et l'apparition des symptômes était de 175 jours avec un minimum de 4 jours et un maximum de 973 jours.

Ce délai variait en fonction des espèces: il était d'une moyenne de 68,7 jours (4-229 jours) pour *P. falciparum*, de 109 (33- 159 jours) pour *P. malariae* et de 227,1(14-973 jours) pour *P. ovale*.

5. Antécédents de paludisme

26 de nos patients avaient rapporté un antécédent de paludisme :

- 4 cas étaient dans la RDC
- 22 cas de la CI
-

15 cas avaient une infection à *P. ovale*, 10 cas une infection à *P. falciparum* et un seul cas une infection à *P. malariae*.

Tableau 2: Répartition annuelle des cas avec antécédents de paludisme en fonction des lieux de séjour et des espèces plasmodiales en cause.

		2012	2013	2014	2015	Total
Côte d'Ivoire	P. falciparum	5	2	0	0	7
	P. ovale	1	0	4	9	14
	P. malariae	0	1	0	0	1
République Démocratique du Congo	P. falciparum	2	1	0	0	3
	P. ovale	1	0	0	0	1
	P. malariae	0	0	0	0	0
Total		9	4	4	9	26

Durant l'année 2012, 9 cas avaient un antécédents de paludisme parmi eux 6 étaient en provenance de la CI : 5 cas avaient une infection à *P. falciparum* et un seul une infection à *P. ovale*. En 2015, tous les cas qui avaient des antécédents de paludisme (n= 9) avaient une infection à *P. ovale*.

En CI, la proportion de cas avec antécédent d'infection par le *P. falciparum* était plus élevée en 2012 qu'en 2015 (p=0,042).

7. Aspects cliniques

Les signes cliniques sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Aspects cliniques observés chez nos cas de paludisme

Tableau 3 : Signes cliniques observés chez nos cas de paludisme

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Fièvre	81	100
Céphalées	76	93,8
Troubles digestifs	34	41,9
Troubles respiratoires	9	11,1
Troubles neurologiques	1	1,2

La fièvre était le symptôme commun et était présente chez tous nos patients. 93,8% des cas avaient des céphalées et un seul cas des troubles neurologiques ayant nécessité son hospitalisation au service de réanimation.

8. Espèces plasmodiales

Tableau 5 : Répartition des cas en fonction des espèces plasmodiales en cause

Espèce	2011	2012	2013	2014	2015	Total
<i>P. falciparum</i>	0	19	7	3	3	32
<i>P. ovale</i>	1	6	4	14	20	45
<i>P. malariae</i>	0	1	1	1	0	3
<i>P. falciparum</i> + <i>P. ovale</i>	0	1	0	0	0	1
Total	1	27	12	18	23	81

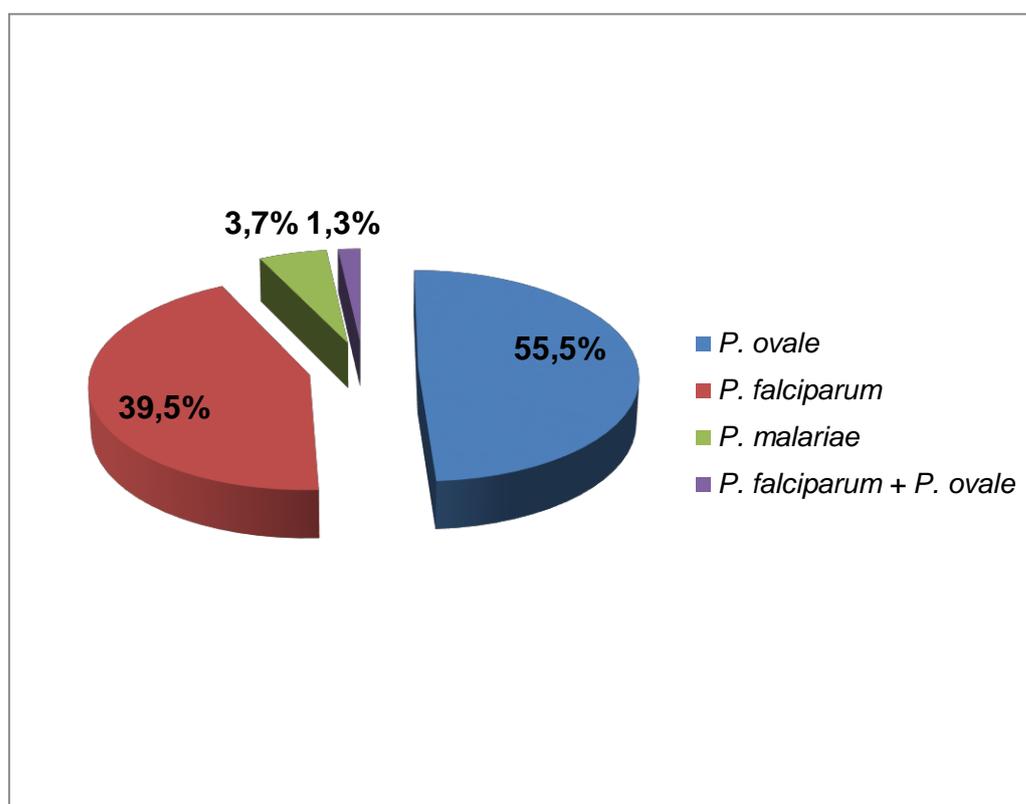
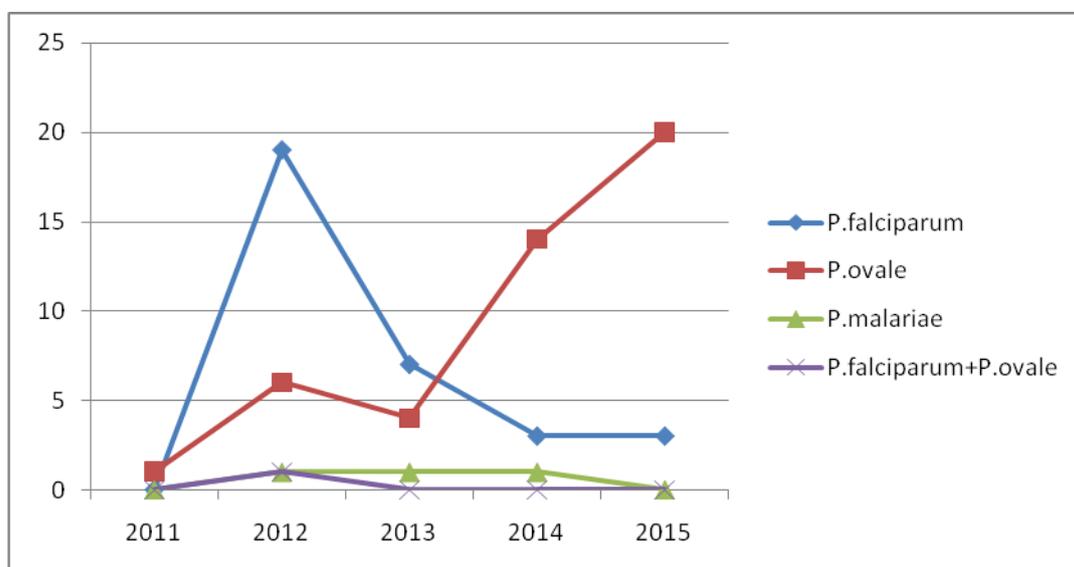


Figure 1 : Répartition des cas en fonction des espèces

L'espèce la plus fréquemment retrouvée était *P. ovale* identifiée dans 55,5% des cas (n=45) suivie de *P. falciparum* dans 39,5% (n=32). *P. malariae* a été retrouvé dans 3,7% des cas (n=3). L'association *P. falciparum* + *P. ovale* a été observée une seule fois (n=1).

En 2012, le *P. falciparum* était prédominant et représentait 70,4% des cas (n=19) alors que le *P. ovale* représentait seulement 22,2% des cas (n=6). En revanche, pendant les années 2014 et 2015, le *P. ovale* était plus prédominant et a été observé chez 77,7% des cas (n=14) en 2014 et chez 87% des cas (n=20) en 2015 alors que le *P. falciparum* ne représentait que 16% (n=3) en 2014 et 13% (n=3) en 2015. Le *P. ovale* était plus fréquemment importé en 2014 et 2015 qu'en 2012 ($p < 0,001$).

Figure 2 : Evolution de la répartition annuelle des espèces de Plasmodium en cause



9. Parasitémie

a. Parasitémie globale :

La parasitémie moyenne était de 0,69% et les valeurs variaient entre 0,01% et 8%. Le taux de parasitémie maximal était de 8% pour le *P. falciparum* et de 2% pour le *P. ovale*.

Tableau 5 : Répartition des cas en fonction du taux de parasitémie

Parasitémie	0,01	0,1	0,2	0,5	1	2	3	5	8
Nombre de cas	19	36	1	8	8	4	1	3	1
Pourcentage (%)	23,4	44,4	1,3	9,9	9,9	4,9	1,3	3,7	1,2

67,9% (n=55) des cas avaient une parasitémie inférieure ou égale à 0,1%. 4,9% (n=4) seulement avaient une parasitémie supérieure à 4%.

A. en fonction du lieu de séjour

Tableau 6: Répartition des parasitémies pour les cas ayant séjourné en CI

Parasitémie	8	5	3	2	1	0,5	0,1	0,01
Nombre de cas	1	3	1	2	8	7	21	12
Pourcentage (%)	1,9	5,4	1,9	3,6	14,5	12,7	38,1	21,8

Tableau 7: Répartition des parasitémies pour les cas ayant séjourné en RDC

Parasitémie (%)	2	0,5	0,2	0,1	0,01
Nombre de cas	2	1	1	15	7
Pourcentage (%)	7,6	3,8	3,8	57,6	27,2

7,3% des cas (n=4) ayant séjourné en CI avaient une parasitémie supérieure à 4%. 40% (n=22) avaient une parasitémie supérieure à 0,1%.

Pour les cas ayant séjourné en RDC, 15,3% seulement (n=4) avaient une parasitémie supérieure à 0,1%.

La proportion de cas avec parasitémie supérieure à 0,1% était plus élevée chez les patients en provenance de la CI que ceux qui étaient en RDC (p=0,029)

10. Troubles hématologiques

L'anémie a été observée chez 26% des cas (n=21) et la thrombopénie chez 84% des cas (n=68).

11. Protocole thérapeutique

A l'admission, au service des urgences, le traitement initial consistait en l'administration de la quinine diluée dans le sérum glucosé par VIV en dose de charge de 17mg/kg en 4 heures ensuite perfusion de 8mg/kg en 4 heures 3 fois par jour. En absence de signes de gravité, les malades étaient transférés le deuxième jour dans le service de médecine interne où ils poursuivaient leur traitement par la quinine par voie orale à la dose de 500 mg 3 fois par jour pendant une durée de 6 jours. Pour les cas de paludisme grave, le traitement par la quinine par VIV était prolongé pendant au moins 2 jours. Le relai par voie orale par la même dose a été instauré dès que l'état du malade le permettait avec une durée totale du traitement de 7 jours.

7. Evolution

Tous les cas avaient une évolution favorable sauf un cas de paludisme à P. ovale qui a décédé dans un tableau de détresse respiratoire.

DISCUSSION

A. Epidémiologie

1. L'agent pathogène

a. Classification

La classification des parasites du genre *Plasmodium* a longtemps reposé sur des critères morpho-anatomiques, puis biochimiques. Les données actuelles de la biologie moléculaire (séquençage de l'ARN ribosomique, tubulines, facteurs d'élongation de la traduction...) ont permis de confirmer ou, parfois d'affiner cette classification.

L'agent du paludisme appartient au (à):

Phylum des Apicomplexa : embranchement d'organismes de protistes unicellulaires qui, la plupart du temps, possèdent un organe appelé apicoplaste, qui fait partie d'une structure apicale conçue pour aider l'entrée dans une cellule hôte.

La Classe des Aconoidasida : manque d'une structure au niveau du complexe apicale appelée conoïde, qui est un ensemble de microtubules.

L'Ordre des Haemosporidia : contient les parasites qui envahissent les globules rouges.

La Famille des Plasmodiidae

Le Genre *Plasmodium*

Quatre espèces sont parasites pour l'homme, celles-ci sont regroupées en deux sous-genres :

Sous-genre *Plasmodium* : *P. (Plasmodium) vivax*, *P. (Plasmodium) malariae*, *P. (Plasmodium) ovale* [9].

Récemment, en 2010, Sutherland et al ont révélé l'existence de deux sous espèce de *P. ovale* en Afrique de l'Ouest : *P. ovale curtisi* et *P. ovale wallikeri* [10].

Sous-genre *Laverania* : *P. (Laverania) falciparum* [11].

Une 5^{ème} espèce, plus rare, a été décrite en 1932 par Knowles chez le singe, est actuellement responsable de cas humains dans certaines zones de forêts d'Asie du Sud-Est. Cette espèce émergente est responsable de formes graves voire mortelles [12].

L'infection par *P. ovale* était majoritaire dans notre étude, retrouvée chez 55,5% des cas, plus que ce qui a été trouvé dans la série tunisienne d'Ajili et al. (27%) et les deux séries françaises de Mayet et al. (6,6%) et de Migliani et al. (2%) [13-15].

La deuxième espèce la plus fréquente dans notre étude était le *P. falciparum* dans 39,5%. Cependant cette espèce a été la plus fréquente dans 3 séries de militaires français ayant exercé en CI : celle de Samy J et al., Mayet et al. et de Migliani et al. avec des fréquences respectives de 84%, 83,3% et 78,9%. Cette espèce était aussi majoritaire (60%) dans la série tunisienne d'Ajili et al. correspondant à des militaires ayant séjourné en CI, RDC et Rwanda [13-16].

Le taux d'infection par *P. malariae* parmi nos cas (3,4%) reste comparable à celui des séries françaises de Mayet et al. (6,6%) et de Migliani et al. (8%).

Cependant pour le *P. vivax* on n'a pas trouvé de cas d'infection due à cette espèce contrairement à ce qui a été rapporté chez des militaires ayant séjourné en CI par Ajili F et al. qui ont recensé 10% des cas, Mayet et al. qui ont trouvé 2,8% des cas et par Migliani et al. qui ont noté cette espèce chez 1,8% des cas. Ces derniers auteurs ont émis l'hypothèse d'une erreur diagnostique ou encore d'une infection à *P. vivax* contractée bien auparavant lors d'un séjour en Guyane Française car cette espèce serait absente en CI [11,15].

Le taux d'infection mixte à deux espèces trouvé parmi nos cas était un peu proche de celui trouvé dans la série de Migliani et al. (2,7%).

Pendant 2014 et 2015, nous avons constaté une augmentation du nombre de cas dus à *P. ovale* et une diminution du nombre de cas dus à *P. falciparum*. Une émergence de l'infection à *P. ovale* a été aussi rapportée chez des militaires français ayant séjourné en CI depuis 2005 alors que l'incidence globale du paludisme au sein de ces troupes a connu une importante diminution entre 2005 et 2012. Les auteurs ont avancé l'hypothèse d'une forte exposition à l'infection par cette espèce ou encore une diminution de l'efficacité de la chimioprophylaxie par la doxycycline sur le *P. ovale* [16].

b. Morphologie :

En général la dimension du parasite varie entre 1 et 60 μm . Les grandes formes sont multinucléées constituent de véritables plasmodies d'où le nom Plasmodium, il peut prendre une forme amiboïde [17].

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

Trophozoïte : Aspect et taille varient en fonction de son âge et de l'espèce. Le trophozoïte jeune par exemple, présente habituellement, après coloration de May-Grunwald-Giemsa un cytoplasme bleu pâle qui contient un noyau punctiforme rouge foncé repoussé en périphérie par une vacuole nutritive incolore. Le cytoplasme apparaît sous forme d'un liseré bleu à la périphérie du parasite: aspect en « bague à chaton » ou en « bracelet arabe » quand le noyau se trouve scindé en deux chez *P. falciparum* [18]. Parfois on observe aussi la présence d'un pigment malarique, issu du catabolisme de l'hème, appelé hémozoïne coloré en brun noir.

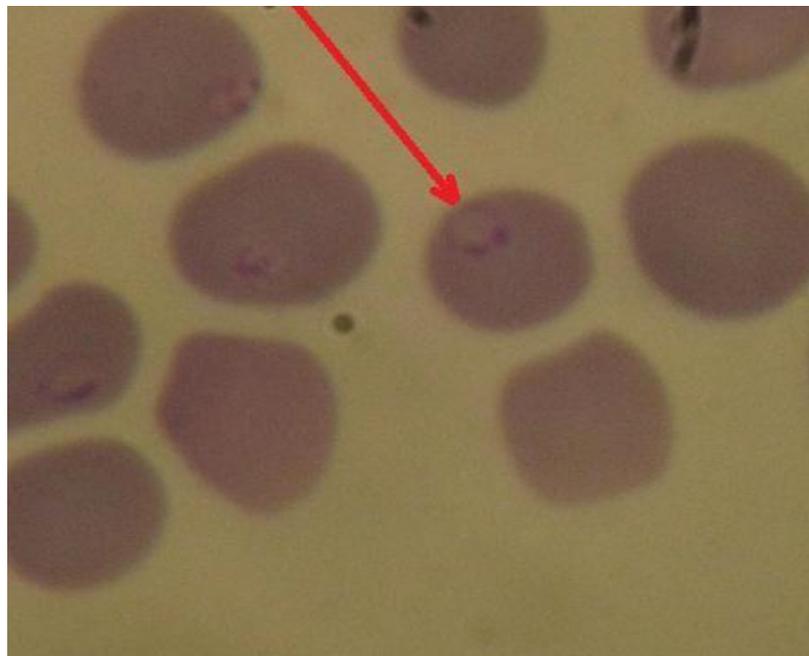


Photo1: Trophozoïte de *P. falciparum* sur frottis sanguin [Photo laboratoire de Parasitologie HMMI-Meknès]

Schizonte : Élément multinucléé, résultant d'une succession de divisions intra-hépatocytaires ou intra-érythrocytaires du noyau du trophozoïte (schizogonie). Chaque noyau s'entoure d'une plage cytoplasmique. Le schizonte mûr ou corps en rosace occupant presque la totalité de la cellule se charge de pigment malarique ou hémozoïne. Le corps en rosacé mûr se dilate et éclate libérant plusieurs éléments appelés mérozoïtes [18,19] .

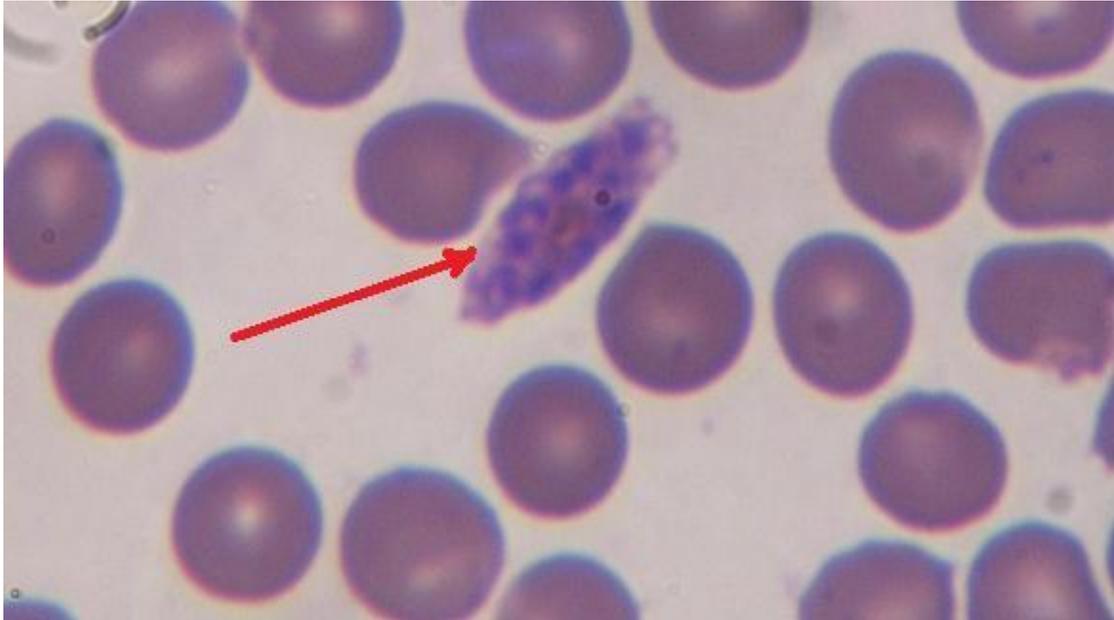


Photo 2: Schizonte de *P. ovale* sur frottis sanguin

[Photo laboratoire de parasitologie HMMI-Meknès]

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



Photo 3: Mérozoïtes de Plasmodium sp. sur frottis sanguin

[Photo laboratoire de Parasitologie HMMI-Meknès]

Gamétocytes : Eléments unicellulaires différenciés, peuvent prendre, selon l'espèce, des formes falciformes ou arrondies. Le noyau est petit, rouge, unique. Le cytoplasme parsemé de granulations dont la couleur diffère selon les gamétocytes mâles (couleur lilas) ou femelles (couleur bleue). Capables de s'engager dans une multiplication sexuée, lorsqu'ils sont transmis au moustique vecteur (anophèle) lors d'un repas sanguin de ce dernier □20, 21□ .

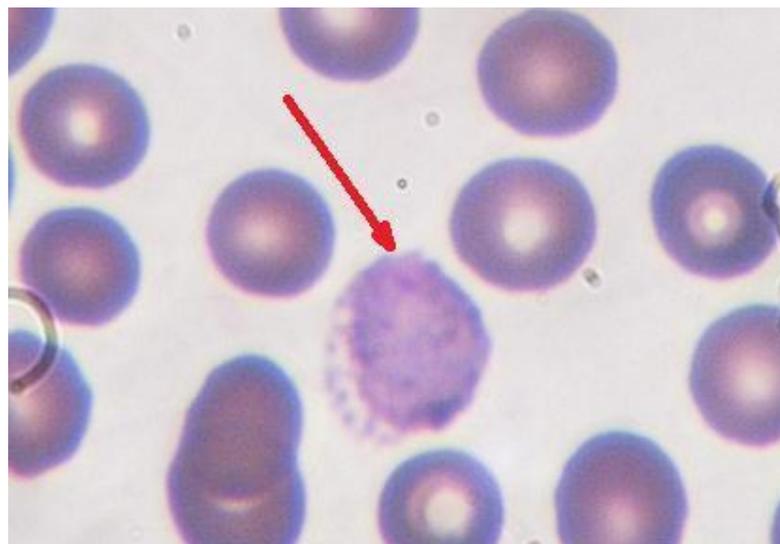


Photo4: Gamétocyte de P. ovale sur frottis sanguin [Photo laboratoire de Parasitologie HMMI-Meknès]

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

Gamètes : On distingue le gamète femelle ou ovule, de forme ronde, issu de la maturation du gamétocyte femelle préalablement absorbé lors d'un repas sanguin et les microgamètes mâles, fusiformes, flagellés et mobiles, issus de la multiplication et la maturation d'un gamétocyte mâle [22] .

Ookinète : élément mobile et allongé, se trouvant dans la lumière intestinale de l'insecte, issu de la fécondation de l'ovule par le gamète mâle. Après invasion de l'intestin du moustique elle se différencie en oocyste [23] .

Oocyste : Forme enkystée et immobile de l'ookinète siégeant sous la membrane basale intestinale et au contact de la cavité générale de l'insecte. Après plusieurs divisions de son noyau par méiose (sporogénèse), il renferme plusieurs sporozoïtes.

Sporozoïtes : Eléments fusiformes, allongés et mobiles munis d'un complexe apical et dont le cytoplasme est réduit à un fin filament avec un noyau central. C'est l'élément infestant pour l'homme lors de piqûre par l'insecte [24] .

c. Biologie

• **Nutrition et métabolisme du parasite**

Le parasite se nourrit de l'hémoglobine qu'il digère grâce aux protéases vacuolaires avec libération d'acides aminés que le Plasmodium utilise pour sa propre synthèse protéique.

Ce catabolisme produit aussi de l'hème oxydé (ferriproto-porphyrine IX) qui déclencherait la formation d'une cascade de radicaux oxygénés libres toxiques pour le parasite. Si elle n'était pas détoxifiés par sa polymérisation en cristaux d'hémozoïne, ces dérivés oxygénés seraient nocifs au parasite. Les médicaments amino-4-quinoléines (chloroquine) agissent par interaction avec l'hémozoïne.

Pour la synthèse des acides nucléiques (pyrimidines) et des acides aminés, le parasite utilise des enzymes, parmi elles celle de la voie des folates notamment la dihydro-folate réductase qui permet la réduction du dihydro-folate en tétrahydro-folate. Plusieurs médicaments agissent en inhibant cette synthèse : amino-alcools, sesquiterpènes et anti-métabolites [24] .

- **Cycle biologique et transmission à l'homme**

La transmission de la maladie à l'homme est surtout vectorielle. L'infection chez l'homme commence par la piqûre de l'anophèle femelle infecté. Les sporozoïtes libérés des glandes salivaires du moustique entrent dans la circulation sanguine d'où ils disparaissent au bout de 30 à 45 minutes : certains sont détruits par les macrophages, les autres pénètrent dans les hépatocytes. Après une phase de division dans les hépatocytes, il produit des schizontes hépatiques: c'est la phase pré- érythrocytaire (avant l'invasion du globule rouge) ou exo-érythrocytaire (hors du globule rouge) du parasite qui correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique. Cette phase dure entre 1 à 2 semaines en fonction des espèces. Ensuite les schizontes éclatent et libèrent des milliers de mérozoïtes dans le sang. La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes. Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, une schizogonie hépatique retardée peut avoir lieu par la reprise de l'évolution de sporozoïtes ayant été quiescents dans les cellules hépatiques (hypnozoïtes) [25]. Ceci peut entraîner la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs mois après la piqûre du moustique expliquant ainsi les rechutes tardives observées avec ces 2 espèces. Les hypnozoïtes n'existent pas dans l'infection à *P. falciparum* (évolution en un seul tenant) et ils n'ont pas été mis en évidence non plus dans l'infection à *P. malariae* [26].

Les mérozoïtes issus de l'éclatement des schizontes hépatiques envahissent les globules rouges, c'est la phase sanguine ou érythrocytaire qui correspond à la phase clinique de la maladie. La pénétration du mérozoïte dans l'érythrocyte et sa maturation en trophozoïte puis en schizonte prend 24, 48 ou 72 heures (en fonction de l'espèce : 24 heures pour *P. knowlesi*, 48 heures pour *P. falciparum*, le *P. vivax* et le *P. ovale*, 72 heures pour *P. malariae*) et conduit à la destruction du globule rouge hôte et à la libération de 8 à 32 nouveaux mérozoïtes. Après certains cycles de schizogonie érythrocytaires, certains mérozoïtes se différencient en formes sexuées, les gamétocytes mâles et femelles [22].

La phase sanguine rend possible d'autres modes de contamination : transmission congénitale, transfusionnelle, par greffe d'organe ou transmission accidentelle chez le personnel de santé manipulant du sang contaminé ou encore chez les toxicomanes.

- **Le Cycle biologique du parasite chez l'anophèle :**

La partie du cycle qui se déroule chez l'anophèle est sexuée qu'on nomme sporogonie, les Plasmodium se multiplient à partir des gamètes femelles et de gamètes mâles et aboutissent à la formation de sporozoïtes.

Ce cycle commence lorsqu'un anophèle pique un être humain atteint de paludisme dont les globules rouges contiennent des gamétocytes mâles et femelles du parasite.

Dans l'estomac de l'anophèle, le gamétocyte mâle subit trois divisions et aboutit à la formation de microgamètes mâles. Le gamétocyte femelle subit une maturation sans division et aboutit à la formation d'un macrogamète femelle (ovule). La fécondation du macrogamète femelle par le microgamète mâle donne naissance à un œuf qui porte le nom d'ookinète. L'ookinète entre dans la paroi de l'estomac de l'anophèle, s'y installe et forme une structure nommée oocyste. C'est là que se forment des milliers de sporozoïtes.

Quand il est mûr, l'oocyste éclate et libère les sporozoïtes. Ceux-ci se dispersent dans le corps de l'anophèle, mais se dirigent plus particulièrement vers les glandes salivaires. Aussi, lorsque l'anophèle pique un hôte, il injecte des milliers de sporozoïtes en même temps que sa salive, qui agit comme anticoagulant.

Le repas sanguin des anophèles leur permet d'absorber les substances nutritives essentielles à la formation de leurs œufs. C'est pourquoi seules les femelles piquent.

Il faut 10 à 40 jours après l'ingestion de gamétocytes pour que l'anophèle produise des sporozoïtes dans ses glandes salivaires. Ce délai varie selon la température et l'espèce de Plasmodium. Le moustique demeure porteur de sporozoïtes le reste de sa vie soit de quelques jours à un mois [27].

2. Vecteur

L'anophèle est un insecte diptère appartenant à la famille des Culicidae.

Il existe environ 500 espèces dont une cinquantaine est capable de transmettre le paludisme à l'homme. Dans la pratique, 20 espèces assurent l'essentiel de la transmission dans le monde. Les principaux vecteurs de la maladie sont, pour l'Afrique : *An. gambiae* s.s., *An. arabiensis*, *An. funestus*, *An. nili* et *An. moucheti* [28, 29].

Le corps de l'insecte est grêle et allongé, pattes fines, antennes longues et filiformes, les ailes à apex arrondi, écailleuses et peu poilues, pièces buccales réunies en une trompe au moins quatre fois plus longue que la tête. Au repos, l'abdomen est relevé, très oblique par rapport au support [30].

Les mâles se nourrissent exclusivement de nectar de fleurs, jus sucrés et exsudats végétaux et les femelles sont hématophages et piquent surtout la nuit. Leur cycle d'agressivité varie d'une espèce à l'autre, par exemple *An. gambiae* pique entre 18 et 06 heures [28].

Chez les anophèles, les préférences alimentaires et trophiques comme l'anthropophilie (quand l'anophèle préfère le sang humain pour se nourrir) et la zoophilie (quand l'alimentation se fait préférentiellement de sang animal) sont capitales pour évaluer la capacité vectorielle des populations d'insectes. Les espèces anthropophiliques ont un potentiel élevé de transmission de plasmodies à l'homme [32, 33].

Les anophèles vecteurs peuvent piquer aussi bien à l'intérieur (endophages) qu'à l'extérieur (exophages) des maisons selon la disponibilité ou l'accessibilité des hôtes. En Côte d'Ivoire, il a été observé qu'en zone de Savane, *An. gambiae* pique à l'intérieur et à l'extérieur des habitations humaines ce qui accentue la transmission [32].

Les anophèles femelles se trouvent parfois obligés de chercher leur nourriture à une certaine distance du lieu d'émergence. Les anophèles se reproduisent dans l'eau et chaque espèce a ses préférences : certaines par exemple préfèrent l'eau douce de faible profondeur comme les flaques, les rizières et les empreintes laissées par les sabots d'animaux. Les larves d'*An. gambiae* par exemple ont besoin pour se développer d'eau douce, peu chargée en matière organique, calme et ensoleillée, d'autres espèces peuvent se multiplier dans des eaux saumâtres [34].

Dans le cycle biologique des moustiques, il y a quatre stades: l'œuf, la larve, la puppe (nymphe) et l'adulte. Les trois premiers stades sont aquatiques. Le temps pris par chaque stade pour se développer dépend de la température de l'eau et d'autres facteurs, mais plus la température est élevée, plus ce temps est court, ce qui favorise le taux de croissance et de génération [35]. En plus de l'abondance du vecteur, sa longévité conditionne également la transmission de la maladie. Elle est influencée par les facteurs génétiques et l'humidité: plus le degré hygrométrique est élevé plus la longévité est importante [36]. Dans la nature, on considère que la longévité moyenne est de 3 à 4 semaines pour les principaux vecteurs de *Plasmodium* en Afrique sub-saharienne [32].

3. Répartition géographique

Le risque de contracter le paludisme diffère d'un pays à l'autre. En 2013, 97 pays et territoires sont à risque de transmission du paludisme et 7 pays sont dans la phase de prévention de la réintroduction de cette maladie, soit un total de 104 pays et territoires où le paludisme est actuellement considéré comme endémique [37].

On retrouve le paludisme dans les zones tropicales et subtropicales pauvres du globe notamment en Afrique subsaharienne et à une moindre échelle en Afrique du Sud, en Asie du Sud-Est, dans les Iles du Pacifique, en Inde et en Amérique Centrale et du Sud [38]. C'est dans les pays d'Afrique où *P. falciparum* est majoritairement présent, que surviendraient 80% des cas et 90 % des décès annuels (le Nigéria et la République démocratique du Congo totalisent plus de 40% du nombre total de décès par paludisme dans le monde) [39]. *P. vivax* est retrouvé dans des zones de l'Amérique centrale, l'Amérique du sud, l'Afrique du nord (Algérie, Mauritanie), le Moyen Orient et le Sous-continent Indien. La prévalence de ces deux espèces est approximativement égale dans des zones de l'Amérique du Sud, l'Asie du Sud et en Océanie. *P. vivax* est rare dans l'Afrique subsaharienne alors que *P. ovale* est fréquent en Afrique de l'Ouest. *P. malariae* est retrouvé dans la plupart des régions endémiques mais il est relativement rare en dehors de l'Afrique [40].

Le *P. knowlesi* existe en Asie du sud-est dans les zones forestières où vivent les singes macaques et des anophèles qui piquent autant les singes que les hommes. Elles appartiennent au groupe *An. leucosphyrus* : *An. latens* et *An. cracens*. Cette zoonose existe du Myanmar à la Malaisie, en Indonésie et aux Philippines [41].

4. Stabilité, instabilité du paludisme:

La notion de stabilité versus instabilité du paludisme est une donnée épidémiologique capitale. Elle a été introduite par Macdonald en 1957. Elle permet d'apprécier l'intensité et la pérennité de la transmission du paludisme dans une région. Elle dépend uniquement du vecteur. Dans une région donnée, elle est déterminée par l'anthrophilie et la longévité des anophèles. Elle peut être caractérisée par un indice : indice de stabilité (I.St)

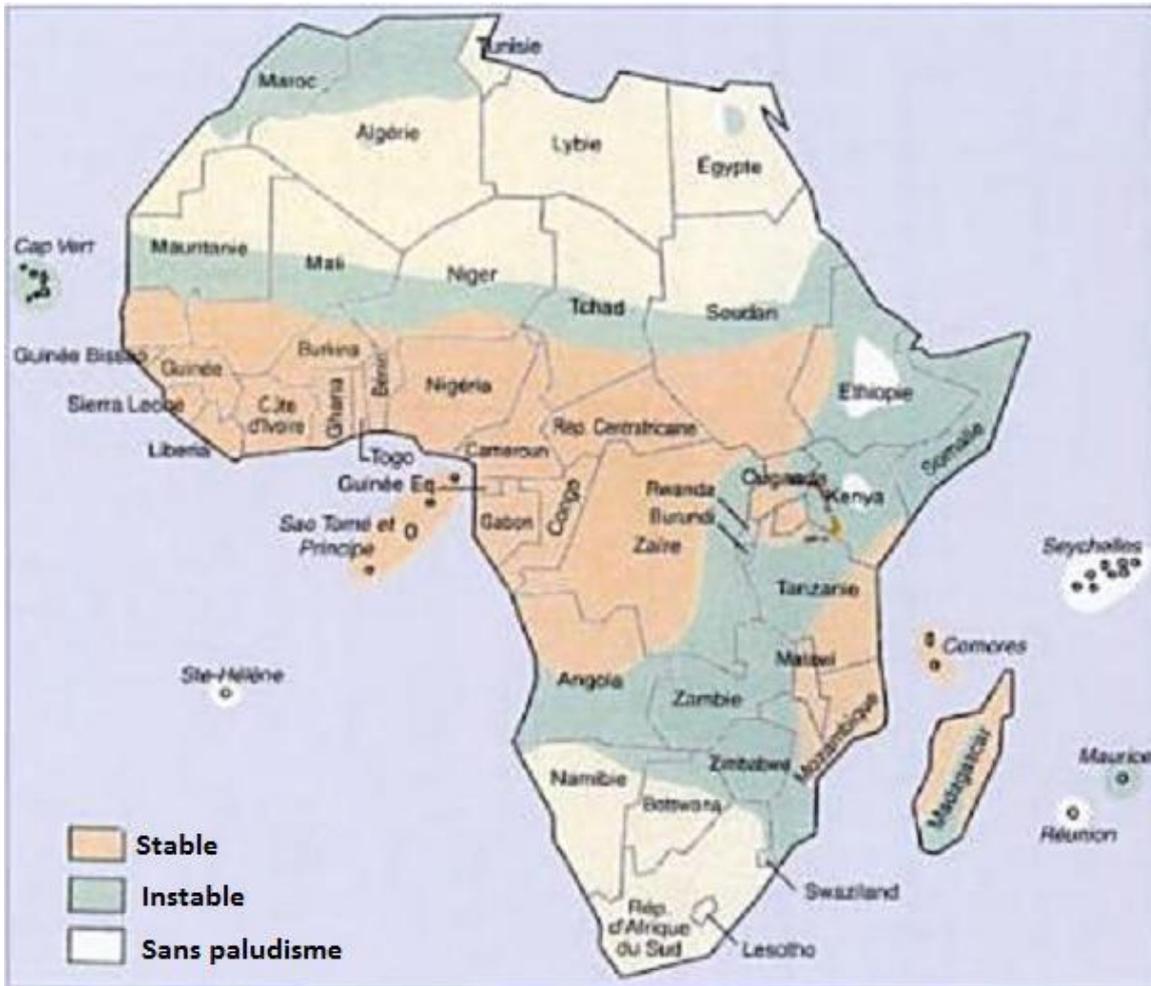
$$I.St = a / -\log_e p$$

a = nombre de repas pris sur l'homme par un anophèle en 24 heures.

$1 / -\log_e p$ = espérance de vie d'une population d'anophèles où p est le taux quotidien de survie d'une population d'anophèles.

$I.st > 2,5$ = paludisme stable $I.st < 0,5$ = paludisme instable

$0,5 < I.st < 2,5$ = paludisme intermédiaire

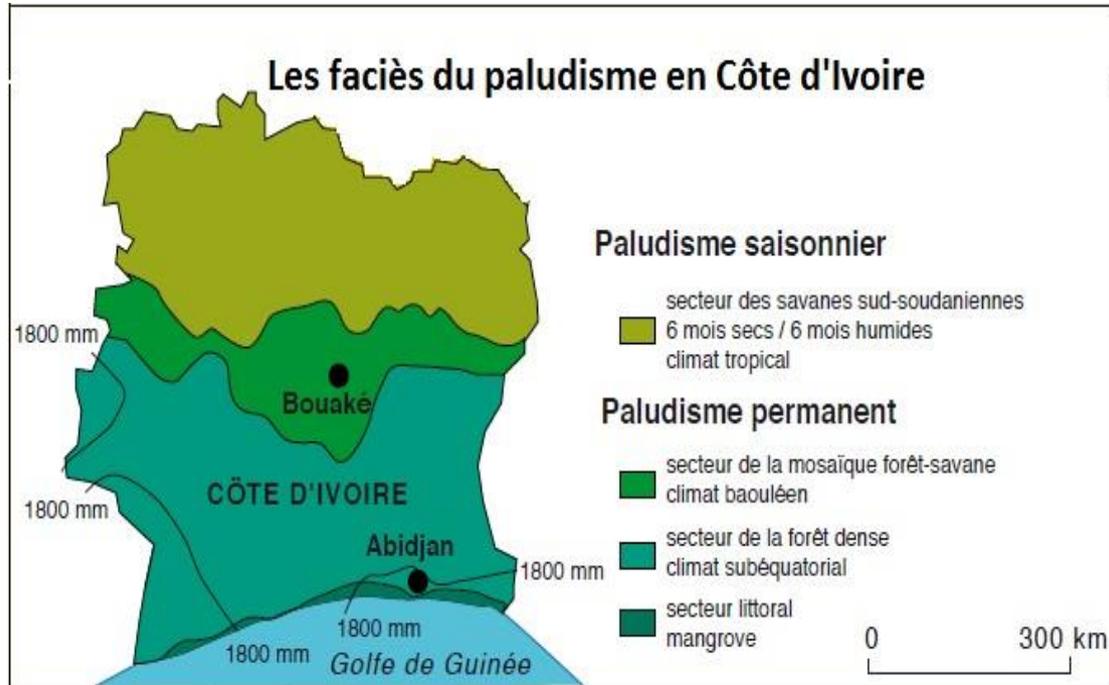


Source : Mouchet J et al. 2004

Sur cette carte, à l'exception de la ville de Bunia, située dans une région montagneuse à l'Est de la RDC où le paludisme sévit sur un mode instable, tous les autres sites de déploiement que ce soit en RDC ou en CI sont situés dans des régions à paludisme stable. Par conséquent, il est important de tenir cette notion en compte afin de multiplier les moyens de lutte durant toute l'année. En CI, en 2012 la moitié du bataillon marocain exerçant dans ce pays a été déplacée vers le sud où la transmission du paludisme est permanente ceci pourrait aussi expliquer le nombre de cas plus élevé observé dans notre série depuis cette année (Fig1, TabI).

Par contre pour les cas en provenance de la RDC, l'augmentation du nombre de cas en 2012, 2013 2014 par rapport à l'année 2011 reste non expliquée, d'autres facteurs non explorés dans notre étude pourraient être à l'origine de ce pic d'incidences telles qu'une forte pluviométrie pendant ces années par rapport à l'année 2011, ou encore des conditions opérationnelles ayant amené les militaires à s'exposer davantage aux piqûres d'anophèles par des exercices plus fréquents de gardes et/ou de patrouilles nocturnes. Notre étude descriptive s'est basée uniquement sur les cas ayant consulté à l'hôpital militaire situé à Meknès, six autres hôpitaux militaires situés dans les villes de Rabat,

Marrakech, Agadir, Guelmim, Laayoune et Dakhla auraient également accueilli d'autres cas de paludisme d'importation de la CI et de la RDC pendant cette période de l'étude. L'étude des cas ayant consulté dans ces hôpitaux ou mieux encore des études sur le terrain en Afrique subsaharienne pourraient nous fournir une idée plus précise sur le paludisme chez nos militaires.



Source: Fakih C et al. 2014

Lorsque le paludisme est stable, le vecteur qui en est responsable est très anthropophile et possède une longévité supérieure au temps d'incubation extrinsèque du parasite, favorisée par une température et une hygrométrie adéquates. Il faut qu'il y ait aussi des gîtes de ponte permettant le maintien d'un effectif de population pour assurer la transmission pendant une grande partie de l'année [42]. La fréquence importante des piqûres infestées d'anophèles confèrent à la population autochtone une immunité partielle (prémunition) d'acquisition progressive. Cette immunité doit être entretenue par des piqûres anophéliennes répétées. Elle permet la protection contre les formes graves. Cela amène à différencier entre « paludisme infection » quand l'individu est porteur asymptomatique du parasite et « paludisme maladie » quand il est symptomatique. Pour les voyageurs non-immuns, le risque de contracter la maladie est énorme à cause de l'existence à la fois d'une pullulation d'insectes et d'une population impaludée. Pour les militaires par exemple, les campements doivent être installés à au moins 500m à la fois de la population et des points d'eau si les conditions opérationnelles le permettent [43].

5. Classification des niveaux d'endémicité palustre

Les niveaux d'endémicité rendent compte de l'intensité de transmission. Leur détermination a été basée sur l'indice splénique (IS) des enfants de 2 à 9 ans. L'holo-endémicité correspond à 75% de splénomégalie dans cette tranche d'âge, avec absence de splénomégalie chez l'adulte. L'hyper-endémicité est caractérisée par 50 à 75% de splénomégalie, la méso-endémicité par 25 à 75% et l'hypo-endémicité par moins de 25% de splénomégalies [42]. L'existence de splénomégalies non palustres fera préférer l'indice parasitaire (IP) qui correspond à la proportion de sujets d'un échantillon d'enfants non fébriles âgés de 2 à 9 ans présentant des Plasmodium dans le sang [25].

Le contrôle du paludisme dans une région d'Afrique doit se faire par une adaptation des stratégies de lutte aux spécificités de chaque région selon son faciès épidémiologique [44]. En général dans les régions à transmission stable, la stratégie est fondée essentiellement sur la prise en charge correcte des cas de paludisme maladie. Par contre dans les pays ou régions à paludisme instable, la priorité doit être donnée à la lutte anti vectorielle. En cas de survenue de l'épidémie, outre la lutte anti vectorielle, les activités de prise en charge des malades doivent être renforcées.



Photo 5 : Militaires marocains en mission de maintien de paix en RDC [Photo laboratoire de Parasitologie HMMI-Meknès]

B. Physiopathologie :

La schizogonie hépatique est asymptomatique et correspond à la phase d'incubation de la maladie.

L'éclatement des schizontes érythrocytaires aboutit à la libération dans la circulation sanguine du pigment malarique « l'hémozoïne » qui est une substance pyrogène stimulant la production du TNF [45].

Si ces éclatements de rosacés sont asynchrones, la fièvre est irrégulière ou apparemment continue, s'ils sont synchrones, la fièvre est intermittente, quotidienne (*P. knowlesi*), tierce (*P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*) ou quarte (*P. malariae*), selon la périodicité de la schizogonie (24, 48 ou 72 heures) [25].

La destruction des hématies parasitées à l'issue des schizogonies et par érythrophagocytose aboutit à l'apparition d'une anémie. Lors d'infection par *P. falciparum* les hématies saines exprimant à leur surface un antigène plasmodial (RESA) pourraient être également détruites par un mécanisme immunologique [46]. L'hyperactivité splénique assurant un « contrôle de qualité physiologique » des hématies avec phagocytose par les monocytes-macrophages de celles rendues anormales par le parasitisme aboutit à l'apparition d'une splénomégalie [47].

L'hyperactivité phagocytaire des cellules de Küppfer au niveau du foie pourrait aboutir à une hépatomégalie. Le foie permet aussi la transformation de l'hémoglobine libérée en bilirubine libre à l'origine d'un sub-ictère.

La réponse immunitaire antipaludéenne fait apparaître des radicaux libres (stress oxydatif) et des auto-anticorps antiplaquettaires, expliquant en partie la thrombopénie observée lors du paludisme. Dans certains cas lors d'infection par *P. falciparum* surtout lors de parasitémies élevées, les hématies parasitées par des formes matures (trophozoïtes âgés, schizontes) expriment à leur surface des protubérances appelées « knobs » faites d'un antigène spécifique PfEMP1, qui, par l'intermédiaire de molécules d'adhésion intercellulaires (CD36 partout, ICAM 1 dans le cerveau, CSA dans le placenta) adhèrent aux cellules endothéliales des capillaires viscéraux [48]. Ce phénomène de cytoadhérence s'accompagne d'une formation de rosettes d'hématies saines autour des hématies parasitées aboutissant à un encombrement de la lumière vasculaire des différents viscères et par la suite une réduction du flux circulaire engendrant une anoxie des tissus nobles en aval prédominant au

niveau de l'encéphale, des poumons puis des reins et du foie. C'est l'accès pernicieux ou neuropaludisme, d'autres mécanismes non encore élucidés sont à l'origine de ce tableau clinique [49].

C. Manifestations cliniques

Après piqûre par l'insecte, il faut au moins un délai d'incubation de 7 jours pour qu'il y ait apparition des manifestations cliniques. Dans notre étude le délai moyen entre le retour du séjour et l'apparition des symptômes était de 175 jours, proche de celui trouvé dans l'étude de Samy J et al. qui était de 182 jours. Par contre l'étude de Mayet A et al. a rapporté un délai beaucoup plus court de 21 jours. Ce délai variait selon les espèces, il était plus court pour *P. falciparum* (68,7 jours) et plus long pour *P. ovale* (227,1 jours) [14,16]. Cette dernière espèce pourrait être à l'origine d'un accès palustre même plusieurs années après le retour car les hypnozoïtes hépatiques sont responsables de rechutes à distance de la contamination. Il est à noter qu'une vigilance doit être observée plusieurs semaines voire plusieurs mois après la mission. Van Den Enden et al. ont recensé parmi 48 cas de paludisme importé à *P. ovale* traités entre janvier 1987 et novembre 1991, 40 cas (83%) survenus plus d'un mois après avoir quitté la zone d'endémie. 23 cas (48%) prenaient régulièrement leur chimioprophylaxie [50].

L'infection par l'agent du paludisme chez l'homme se manifeste par plusieurs tableaux cliniques allant du plus simple au plus grave selon l'espèce plasmodiale en cause, le terrain et l'âge du patient.

1. Accès palustre simple:

Les premiers symptômes cliniques apparaissent 7 à 30 jours après une piqûre infectante d'une Anophèle femelle. L'accès palustre simple commence par des frissons, des maux de tête, malaise et parfois des vomissements [51]. Cette phase dite (la phase froide) dure 15 minutes à 1 heure et elle est suivie par une deuxième phase chaude caractérisée par une élévation importante de la fièvre pouvant durer de 1 à 4 heures. Ensuite la température commence à baisser et le patient présente des sueurs abondantes [52]. Ces signes peuvent alterner en un cycle caractéristique à trois phases qui se répète tous les jours (*P. knowlesi*), tous les deux jours (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*) ou trois jours (*P. malariae*), et qui coïncide avec la libération de mérozoïtes et surtout de l'hémozoïne par rupture des globules rouges.

Néanmoins, la périodicité des symptômes n'est pas toujours aussi marquée et les symptômes peuvent être observés plus ou moins simultanément [53].

A l'instar de la série tunisienne rapportée par Ajili F et al. la fièvre était présente chez 100% de nos cas. Dans la série française de Samy J et al. elle a été trouvée chez 96,8% des cas. Ceci souligne l'importance de ce signe clinique, qui associé à une notion de séjour en zone d'endémie, doit faire évoquer un accès palustre [12].

Nos patients avaient des céphalées dans 93,8% des cas, beaucoup plus fréquemment que ce qui a été observé dans la série française de Samy J et al. qui ont trouvé ce symptôme chez seulement 15,6% des cas. Les troubles digestifs étaient également beaucoup plus fréquemment observés dans notre série par rapport à celle rapportée par Samy et al. : 41,9% versus 21,8% [12].

2. Accès grave ou pernicieux:

Le paludisme grave de l'adulte est défini par la présence d'une parasitémie à *P. falciparum* et par une ou plusieurs des manifestations cliniques ou biologiques définies par l'OMS en 1990 et révisées en 2000. Ces manifestations sont représentées dans le tableau ci-dessous.

Elles sont le témoin de dysfonctions d'organes et/ou de dysfonctions métaboliques, secondaires à la présence de *P. falciparum* dans le sang.

Les critères de gravité du paludisme chez l'adulte selon l'OMS 2000

Critères cliniques	Critères biologiques
* Prostration : extrême faiblesse	* Acidose : bicarbonates < 15 mmol/l ± pH < 7,35
* Trouble de la conscience : score de Glasgow modifié < 10	* Hyperlactatémie : lactates plasmatiques > 5mmol/l
* Convulsions répétées	* Hyperparasitémie : parasitémie > 4 % chez le non immun
* Collapsus cardiovasculaire : pression artérielle systolique < 80 mmHg en	* Hypoglycémie : glycémie < 2 mmol/l
* présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire	* Anémie sévère : hémoglobine plasmatique < 5 g/dl
* Détresse respiratoire	* Insuffisance rénale : créatininémie > 265 µmol/l avec diurèse < 400 ml/24 h après réhydratation
* Œdème pulmonaire : définition radiologique	
* Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l	
* Saignement anormal : définition clinique sans autre précision	

* Hémoglobinurie Macroscopique

NB : Le score de Glasgow modifié est coté de 3 à 14 par suppression de l'item

« Réponse motrice non orientée à la douleur » □54□.

Dans notre étude, quatre cas d'infection à *P. falciparum* ont présenté un signe de gravité biologique (parasitémie supérieure à 4%) un cas parmi eux avait en plus des troubles neurologiques, son état a nécessité l'hospitalisation au service de réanimation. Il a bénéficié de soins intensifs en plus du traitement antipaludéens. Un 5ème patient lui, infecté par le *P. ovale* a développé aussi des signes de gravité respiratoires qui malgré les soins intensifs et le traitement antipaludéen, son pronostic était défavorable.

3. Le paludisme viscéral évolutif:

Atteint le plus souvent l'enfant qui peine, au cours des années à acquérir sa prémunition. La splénomégalie est le signe majeur associée à l'hépatomégalie.

Les signes généraux (fébricule, asthénie, amaigrissement) et d'hémolyse (pâleur, ictère) sont très variables, allant d'une forme pauci-symptomatique à une forme pouvant faire penser à une leucémie. La densité parasitaire est en règle faible nécessitant de répéter les gouttes épaisses [55].

Le diagnostic sérologique pourrait être contributif montrant un taux élevé d'anticorps.

4. La fièvre bilieuse hémoglobinurique:

Survient chez un sujet ayant résidé longtemps dans une zone d'endémie palustre et itérativement impaludé à *P. falciparum*. Cette complication correspond à une hémolyse intravasculaire aigue massive avec anémie d'emblée profonde après un traitement par la quinine □56□. Elle survient de façon brutale avec émission d'urines couleur porto, ictère et fièvre. Même si cette maladie reste rare elle doit être bien connue par les cliniciens d'autant plus que le traitement est bien distinct de celui de l'accès palustre [57].

5. Formes cliniques chez l'enfant et la femme enceinte

a. Chez le nourrisson et l'enfant

Dans les pays d'endémie, les accès palustres sont fréquents chez les nourrissons et les enfants de moins de 2 ans. L'immunité acquise de la mère disparaît au bout de 3 à 6 mois. Les signes de gravité les plus communément observés sont les troubles neurologiques dominés par des convulsions, l'hypoglycémie, anémie sévère et acidose métabolique [58]. Les critères de gravité chez l'enfant sont définis selon l'OMS comme ceux de l'adulte, hormis les troubles de conscience, l'insuffisance rénale et le choc sont définis selon l'âge de l'enfant. Le taux de létalité du paludisme grave chez les nourrissons est plus élevé que chez les enfants plus âgés [59].

b. Chez la femme enceinte

Le paludisme au cours de la grossesse peut provoquer une importante morbidité et mortalité maternelle, fœtale et périnatale [60]. Les symptômes les plus observés dans les zones où la transmission est instable sont l'anémie, l'hypoglycémie et les œdèmes des poumons. L'infection par *P. falciparum*, du fait de son passage dans le placenta, contribue à la prématurité et au faible poids de naissance rencontrés souvent chez les primipares [61]. Les femmes enceintes atteintes du paludisme dans des zones à transmission stable où la parasitémie est peu importante peuvent être asymptomatiques. Le paludisme congénitale touche environ 5 % des nouveau-nés de mères infectées et est en relation directe avec la quantité de parasites dans le placenta [62].

E. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique du paludisme est une urgence, défini par la présence de formes asexuées de *Plasmodium* à l'examen microscopique

Il impose de respecter les procédures techniques qui ont un impact direct sur la qualité et sur les performances de l'analyse.

1. Diagnostic de présomption

En plus des signes cliniques (fièvre) et de notion de séjour en zone d'endémie, certains signes biologiques, surtout hématologiques, peuvent être évocateurs du paludisme. L'anémie contemporaine des accès fébriles se situe aux environs de 3 à 4 millions de GR/mm³. Elle serait très élevée lors de la crise hémolytique de la fièvre bilieuse

hémoglobinurique. Les hématies montrent plusieurs anomalies morphologiques liées à l'hémolyse (anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie, granulations basophiles) [30].

Dans notre série l'anémie a été observée chez 26% de nos patients, ce qui était concordant avec d'autres études où elle était présente dans 25 à 45 % des cas [18]. La thrombopénie était assez fréquente et a été observée chez 84% de nos cas. Ce signe hématologique paraît alors avoir une grande valeur prédictive positive dans le diagnostic du paludisme [19].

La leucopénie peut être observée dans l'infection à *P. falciparum* [63].

Certains marqueurs biologiques peuvent fournir des éléments pronostiques (anémie profonde, insuffisance rénale aigue, hyperbilirubinémie, hypoglycémie sévère) [30].

2. Diagnostic spécifique

Le diagnostic biologique du paludisme est une urgence, il se fait par la recherche directe du parasite, ses antigènes ou ses acides nucléiques (ADN ou ARN). Le diagnostic sérologique est plus rarement indiqué et n'est pas adapté à l'urgence vue le retard d'apparition des anticorps.

a. Le prélèvement

La prise de sang doit être faite immédiatement sans attendre un frisson ou un pic thermique. Elle se fait par ponction capillaire avec confection extemporanée de lames au chevet du malade ou par ponction veineuse sur tube contenant un anticoagulant (EDTA) et doit être transporté sans délai au laboratoire [58].

b. Les techniques directes

Les deux techniques classiquement utilisées pour affirmer le diagnostic du paludisme sont la goutte épaisse et le frottis sanguin. Leur étude se fait en microscopie optique [64]. Leurs performances en termes de sensibilité et de fiabilité dépendent directement de l'expérience du microscopiste et du niveau de la parasitémie du sujet infecté [65].

i. La goutte épaisse :

Permet la concentration des parasites sur une petite surface de la lame. Elle consiste à poser une petite goutte de sang sur une lame porte objet. L'étalement se fait à l'aide de l'angle d'une autre lame par des mouvements en spirale jusqu'à obtention d'un étalement circulaire fin. Si le prélèvement est capillaire, réalisé au bout du doigt et récupéré sans

anticoagulant, ces mouvements d'étalement doivent être répétés plusieurs fois pour défibriner la préparation [66]. S'il s'agit d'un prélèvement veineux récupéré sur anticoagulant, quelques mouvements permettant un bon étalement suffiront pour la confection de la goutte épaisse. Après séchage, la lame est trempée dans un flacon contenant l'eau ou mieux une solution hémolysante et fixante à base de saponine, de méthanol et de formaldéhyde. Cette solution permet une déshémoglobination rapide sans qu'il y ait un détachement de la couche fine blanchâtre qui persiste sur la lame et qui est censée contenir d'éventuels éléments parasitaires. La coloration se fait par le Giemsa et la lecture se fait à l'huile à immersion au grossissement x1000 [67] .

C'est une technique permettant d'augmenter d'un facteur de 20 à 30 le volume du sang par unité de surface observée et donc d'améliorer théoriquement la sensibilité [37]. Comme les hématies sont lysées, la parasitémie est estimée par le nombre de parasites pour 500 leucocytes. La goutte épaisse calibrée, qui consiste à étaler un volume précis de 2 μ l de sang sur la lame, permet d'obtenir la parasitémie par μ l de sang [55]. La goutte épaisse est rendue négative après observation de 100 champs microscopiques selon l'OMS [68].

- Avantages : Permet une numération relativement précise.
- Inconvénients : L'identification des espèces est difficile pour des lecteurs peu entraînés.

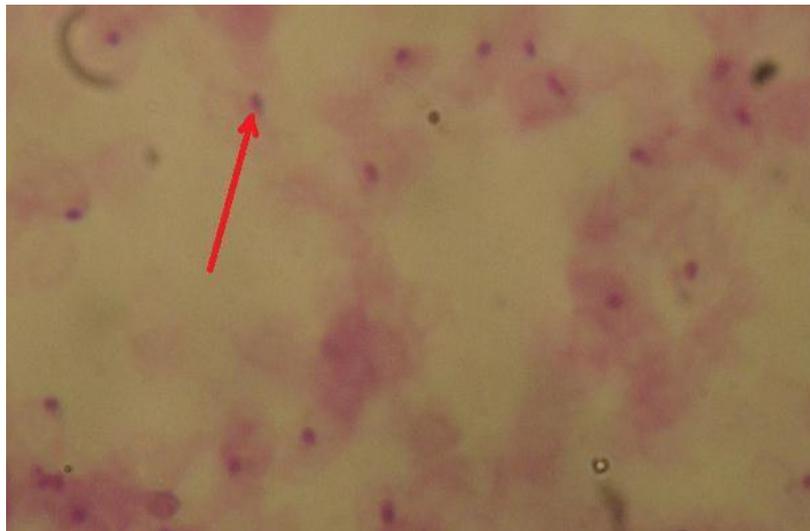


Photo 6 : Trophozoïtes de *P. falciparum* sur goutte épaisse.

[Photo laboratoire de Parasitologie HMMI-Meknès]

ii. Le frottis sanguin

Le frottis mince, coloré au May-Grunwald-Giemsa selon la technique classique de Romanovsky permet la découverte de parasites bien étalés et lisibles, facilitent le diagnostic d'espèce et la détection d'un parasitisme mixte éventuel [67]. Son inconvénient est son faible seuil de détection et la lecture est longue lorsque les parasites sont rares [55].

Le tableau suivant présente les principaux aspects morphologiques des espèces plasmodiales observés en microscopie optique [19].

	Trophozoïte	Schizonte	Gamétocytes
P. falciparum	<ul style="list-style-type: none"> - Annulaire jeune à 2 masses nucléaires - 2 trophozoïtes annulaires dans la même hématie : polyparasitisme fréquent 	-schizonte jeune	En « faux », en « banane », ou en « cigare »
P. malariae	<ul style="list-style-type: none"> - Annulaire jeune - Annulaire âgé 	<ul style="list-style-type: none"> - Schizonte quadrilatère en « bande équatoriale » - Rosacé dont les noyaux (6 à 8) régulièrement disposés : « corps en marguerite » 	Sphériques
P. vivax	<ul style="list-style-type: none"> - Annulaire jeune - Annulaire âgé 	<ul style="list-style-type: none"> - Amiboïde - Rosace : noyaux et pigment irrégulièrement disposés 	Sphériques à cytoplasme bleu (femelles) et à cytoplasme lilas (males)
P. ovale	<ul style="list-style-type: none"> - Annulaire - Polyparasitisme fréquent 	Schizonte ne prenant jamais l'aspect franchement amiboïde de P.vivax	Sphériques

Sur le frottis sanguin, le taux de parasitémie est déterminé par le pourcentage d'hématies infectées.

Le *P. falciparum* infecte les hématies de tout âge, le taux de parasitémie peut être élevé, il a atteint 8% dans notre série. Par contre le *P. ovale* infectant surtout les hématies jeunes se présente habituellement avec des parasitémies faibles. Le maximum observé dans notre série était de 2%. Dans la série rapportée par de Leval et al. le taux moyen de parasitémies était de 0,17% [69]. Quant au *P. malariae*, il infecte les hématies vieilles, il se présente lui aussi avec des parasitémies généralement faibles comme pour nos trois cas.

Environ 10% des cas de paludisme d'importation présentent un paludisme sévère dû presque exclusivement à *P. falciparum* avec un taux de mortalité d'environ 1%. Les autres espèces ne sont mortelles que dans 0,05% des cas [65].

iii. Les tests de diagnostic rapide(TDR)

Se font par technique immunochromatographique sur bandelette réactive. Ils facilitent le diagnostic du paludisme en fournissant la preuve de la présence de protéines spécifiques des Plasmodium (antigènes) dans le sang humain [11] . Ces tests permettent de poser très rapidement le diagnostic. Ils sont très convenables au diagnostic d'urgence en l'absence de microscopiste. Ils sont également utiles au dépistage sur le terrain car ils ne nécessitent pas de matériel spécifique pour leur réalisation. De même ils permettent un diagnostic rétrospectif après traitement antipaludéen probabiliste [70] . La goutte épaisse et le frottis sanguin peuvent se négativer, alors que les antigènes parasitaires peuvent persister au-delà d'une semaine dans la circulation sanguine.

On peut en général obtenir par ponction digitale suffisamment de sang pour le test diagnostique [71]

iv. Les Techniques de biologie moléculaire

Ce sont des techniques détectant l'ADN ou l'ARN parasitaire. Elles sont très spécifiques et très sensibles. Elles détectent les parasites en dessous des niveaux de microscopie de seuil correspondant à des parasitémies aussi basses que 0,01 à 1 parasite / μ l de sang.

➤ La technique PCR (Polmerase Chain Reaction) – RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) :

Après extraction de l'ADN (ou ARN) parasitaire, ces derniers sont tout d'abord amplifiés grâce à des séquences de nucléotides spécifiques (amorces) qui sont capables d'une extension du brin d'ADN pour obtenir une quantité suffisante d'acides nucléiques.

Ensuite une électrophorèse est réalisée sur gel d'agarose, contenant le bromure d'éthidium, après fragmentation des brins d'ADN par des enzymes spécifiques. La révélation se fait sous lumière UV qui fait apparaître les bandes d'ADN par fluorescence [53]

➤ **PCR nichée (Nested PCR)**

Cette technique utilise deux couples d'amorces : le premier couple (dit externe) détecte et amplifie des brins d'ADN, ensuite le deuxième couple (dit interne) détecte et amplifie des séquences au sein des premiers fragments amplifiés. L'utilisation des deux couples d'amorces confère à la technique une plus grande spécificité. Malgré l'augmentation de la sensibilité, la PCR n'a pas été établie comme une méthode de diagnostic de routine dans les laboratoires ou les banques de sang [72].

➤ **PCR en temps réel**

Elle utilise le même principe que la PCR classique avec pour différence une amplification mesurée non pas en final mais tout au long de la réaction, donc en temps réel. L'augmentation du signal fluorescent est directement proportionnelle à la quantité d'amplicons générés durant la réaction. Le résultat est représenté graphiquement sous forme de courbes sigmoïdes. L'étude de la cinétique d'amplification permet en plus la quantification de l'ADN initial et reflète l'intensité du parasitisme. L'automatisation de cette technique a permis une réduction au minimum du travail manuel et empêche les résultats ambigus par des erreurs de pipetage ou contamination du milieu réactionnel. Elle sert aussi pour un débit élevé[53].

v. **OBC Malaria® (Quantitative Buffy Coat)**

Repose sur l'utilisation d'un fluorochrome (l'acridine orange) capable de se fixer sur le noyau du parasite. La recherche du Plasmodium se fait dans 50µl de sang recueilli dans un tube à hématocrite, après concentration par centrifugation et lecture au microscope à fluorescence [70].

La sensibilité de cette technique serait comparable à celle de la goutte épaisse pour des infections supérieures à 100 parasites/µl. Elle varie de 41% à 93% pour des parasitémies inférieures à 100 parasites/µl. La spécificité pour *P. falciparum* est élevée (93-98%) mais chute à environ 50% pour les infections causées par les autres espèces [70].

Le QBC Malaria® test constitue actuellement le meilleur test de dépistage pour des biologistes non spécialisés et pour les structures traitant un grand nombre de recherche de Plasmodium. Malheureusement, son emploi nécessite un matériel et des réactifs coûteux ce qui limite son utilisation. Il ne permet pas non plus le diagnostic d'espèce et le calcul de la parasitémie [72].

Seuils de détection des différentes méthodes du diagnostic biologique du paludisme

Méthodes		Seuil de détection de la parasitémie pour <i>P. falciparum</i>	
		Nombre de parasites par \square l	Pour 100 hématies
Microscopiques	Frottis mince 20min/200champs	100	0,002
	Goutte épaisse N champs/500 leucocytes	10-50	0,0002-0,001
	QBC malaria	10-50	0,0002-0,001
Tests rapides sur bandelettes	Ag HRP2 (<i>P. falciparum</i>)	100	0,002
	P LDH (pan malarique \square pf LDH)	100-500	0,002-0,001
	Aldolase (pan malarique)	500	0,01
Génomiques	PCR	5	0,0001

c. Diagnostic sérologique :

Il se fait sur le sérum pour chercher les anticorps. Plusieurs techniques peuvent être utilisées : l'ELISA, l'immunofluorescence indirecte (IFI) et les tests rapides immunochromatographiques. Il est indiqué dans le diagnostic du paludisme viscéral évolutif, des études épidémiologiques et pour la sélection des donneurs du sang surtout en dehors des pays endémiques [74].

F. Traitement

1. Moyens médicamenteux

Plusieurs molécules appartenant à diverses familles sont actives sur le Plasmodium. Elles sont utilisées seules ou en association. Certaines d'entre elles peuvent être prises de manière préventive pendant une courte durée (chimio prophylaxie).

Classification des antipaludiques et principales molécules utilisées en monothérapie

Familles des antipaludiques	molécules	Posologie chez l'adulte	Mode d'action	Observations
Amino-4-quinoléines	Chloroquine	25mg/kg en 3 jours	Bloque la dégradation enzymatique de l'hémoglobine	Prurit, troubles visuels
	Amodiaquine	10mg/kg/jour en une prise pendant 3 jours	Même action que la chloroquine	Bien toléré et efficace sur les souches de <i>P. falciparum</i> chloroquino-résistantes
Amino-alcools	Quinine	24mg/kg/jour en 3 doses pendant 3, 7 ou 10 jours.	Se concentre dans les vacuoles du parasite jeune, Activité schizonticide	Effets secondaires d'allergies et de cinchonisme (acouphènes, vertiges, hypoacousie)
	Halofantrine	24mg/kg en 1 jour en 3 prises à 6 heures d'intervalle		Toxicité cardiaque, troubles digestifs contre indiqué chez les enfants moins de 10 kg. Contre indiqué chez les enfants moins de 3 mois et moins de 5 kg
	Méfloquine	25mg/kg en dose unique en 3 prises 3cp puis 2cp espacés de 8 heures puis 1cp après 8heures de la 2 ^{ème} prise		Demi vie de 3 semaines, Réactions neuropsychiatriques et digestives
	Luméfantrine	24mg/kg en trois prises à 6h d'intervalle, une deuxième prise est recommandée à J7		Active sur les souches chloroquinorésistantes, influencé par les repas, toujours associé à l'artémisinine

Amino-8-quinoléines	Primaquine	0,25 mg/kg de J1 à J14	élimine les stades « hypnozoïtes » de <i>P. vivax</i> et de <i>P. ovale</i> .	Prévient les reviviscences schizogoniques dues à <i>P. vivax</i> et <i>P. ovale</i> . Anémie hémolytique
Sesquiterpènes	Artéméther	4 mg/kg à J1, 2mg/kg de J2 à J5	Inhibent la synthèse protéique du parasite	Peu ou pas d'effets secondaires
	Artémisinine	20 mg /kg à J1, 10mg/kg de J2 à J6		
	Artésunate	4 mg/kg/jour en une prise pendant 3 jours		
Antibiotiques	Doxycycline	100mg/jour		Effets secondaires dermatologiques (photosensibilisation, allergie cutanée)
	Clindamycine	Associé à la quinine en IV	Active sur les stades exo-érythrocytaires	Diarrhée, neutropénie, thrombopénie
Antifoliques	Sulfadoxine	Utilisés en association	agissent sur la synthèse des acides nucléiques des Plasmodium	effets secondaires parfois graves (agranulocytose, anémie, leucopénie, épidermolyse) la sélectionnent rapidement les souches résistantes
	Dapsone			
Antifoliniques	Pyriméthamine	Utilisée en association	Inhibe la dihydrofolate réductase	
	Proguanil	200 mg/jour en association avec la chloroquine	Actif sur les stades hépatiques et érythrocytaires	<ul style="list-style-type: none"> Indiqué dans la prophylaxie en association avec la chloroquine Bien toléré chez la femme enceinte

2. Schémas thérapeutiques

Le Ministère de la Santé Publique a organisé, en avril 2013, une réunion de consensus qui avait pour premier objectif d'adapter le protocole thérapeutique national aux récentes recommandations internationales et de standardiser la prise en charge thérapeutique du paludisme importé à travers tout le pays et tous les niveaux du système de santé [75].

a. Traitement de l'accès simple à P.falciparum

Une prise unique de Primaquine à la dose de 0,75 mg/kg doit être administrée au malade le premier jour pour éliminer les gamétocytes mûres au milieu d'un repas (Forte recommandation de l'OMS) associé à l'un des 3 schémas présentés dans le tableau suivant :

Traitement de l'accès simple à P.falciparum		
1ère intension	2ème intension	3ème intension
Artéméter- luméfantrine: 20/120 mg pendant 3 jours en fonction du poids et de l'âge.	Atovaquone–proguanil : comprimé dosé à 250 mg/ 100 mg. Ce traitement est administré pendant trois jours à raison de quatre comprimés par jour au cours du repas.	Quinine : Comprimé de 10 mg/kg trois fois par jour toutes les huit heures pendant 7 jours sans dépasser 2,5 gramme par jour. La quinine est obligatoirement associée à : Doxycycline : 3.5 mg/kg/jour pendant 7 jours. Ou à la Clindamycine : 10 mg/kg deux fois par jour pendant 7 jours.

Dans notre contexte, en l'absence de transmission autochtone, la prise de la primaquine paraît être non nécessaire, cependant un traitement pendant 14 jours par cette molécule semble être utile pour les cas ayant une infection à *P. ovale* afin d'éradiquer les hypnozoïtes responsables de rechutes à condition que le malade ne présente pas de déficit en G6PD.

Posologies de l'artéméther-luméfantrine selon l'âge et le poids

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

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

Le 2ème et 3ème jour : l'association artéméther-luméfantrine est administrée matin et soir (à H24 H36, H48 et H60).

NB : Pour améliorer l'absorption digestive de la luméfantrine, le médicament doit nécessairement être administré au cours ou immédiatement après une collation riche en graisse

NB : le traitement par l'atovaquone-proguanil est réservé aux patients ayant un poids supérieur à 40 kg.

b. Traitement du paludisme grave à *P. falciparum*

i. Voie injectable

Le paludisme grave est une urgence médicale, un traitement parentéral doit être démarré chez tout patient dont l'état général est inquiétant.

Dosage, mode d'administration et temps d'administration de l'artésunate

Traitement du paludisme grave à P. falciparum	
1ère intention	2ème intention
<p>Artésunate injectable :</p> <p>Est recommandée comme traitement de première intention du paludisme grave et des cas de paludisme en défaillance multi- viscérale.</p>	<p>Quinine injectable : doit être administré en milieu hospitalier (réanimation) en administrant une dose de charge de 20 mg de sel de quinine /kg (17 mg/kg de quinine base) en perfusion continue pendant 4 heures suivi d'une dose de 10 mg de sel de quinine /kg (8 mg de quinine base) toutes les 8 heures en perfusion lente (le débit de perfusion ne doit pas dépasser 5 mg de sel de quinine /kg par heure) dans du sérum glucosé 10 % en raison du risque d'hypoglycémie, tant que le malade est inconscient.</p>

Dosage, mode d'administration et temps d'administration de l'artésunate

Dose à administrer	Mode d'administration	Temps d'administration			
2 ,4 mg/kg	Intraveineuse ou intramusculaire	H0	H12	H24	Une fois par jour jusqu'à la reprise de la voie orale

NB : Ce protocole à l'artésunate ou à la quinine injectable doit être poursuivi tant que le malade est inconscient et/ou incapable d'avaler des comprimés sans dépasser 7 jours. Si la voie intraveineuse n'est pas possible, on peut injecter l'artésunate ou la quinine en intramusculaire sur la face antérieure de la cuisse. Chaque dose pour l'injection IM doit être diluée dans un soluté salin normal puis injectée en deux sites afin d'éviter d'administrer un trop grand volume

au niveau d'un seul site.

ii. Traitement de relais

Dès que le malade reprend conscience la poursuite du traitement se fera par voie orale jusqu'à obtention de sept jours complets de traitement.

Traitement de relais	
1ère intention	2ème intention
Artéméther-luméfantrine à raison de deux prises par jour (matin et soir) pendant 3 jours selon le protocole mentionné dans le tableau	Quinine comprimé de 10 mg/kg trois fois par jour toutes les huit heures, associée à : la Doxycycline (3.5 mg/kg/jour), ou à la Clindamycine (10 mg/kg) deux fois par jour chez l'enfant et la femme enceinte chez qui la doxycycline est contre indiquée.

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

c. Traitement du paludisme à P. vivax et P. ovale

Les accès palustres de ces deux espèces seront traités par le même protocole. La prise du traitement est réalisée dans la mesure du possible en présence d'un personnel de santé.

• **Traitement radical**

▪ Il consiste en l'administration d'une association de deux médicaments qui sont la chloroquine et primaquine selon le schéma suivant :

- Chloroquine: 10 mg/kg/j le 1er et 2ème jour 5 mg/kg/j le 3ème jour sans dépasser 600 mg/jour

- Primaquine : 0,25 mg/kg de poids du 1er au 14ème jour

Dosage de la chloroquine et de la primaquine selon l'âge

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

d. Traitement du paludisme à P. malariae

Il est à base de Chloroquine seule, selon le schéma suivant :

Chloroquine:

10 mg/kg/j de poids les 1er et 2ème jours

sans dépasser 600 mg/jour

5 mg/kg/j de poids le 3ème jour

Dosage de la chloroquine selon l'âge

Jour	Produit		Dosage en mg				
	Base	Nom commercial	1 an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	15 ans et plus
1er	Chloroquine	Nivaquine	75	150	300	400	600
2ème	Chloroquine	Nivaquine	75	150	300	400	600
3ème	Chloroquine	Nivaquine	50	100	150	200	300

e. Traitement du paludisme de la femme enceinte

i. En cas de paludisme simple:

Trois schémas thérapeutiques sont possibles en fonction du trimestre de la grossesse suivant le tableau ci-dessous :

1er trimestre de grossesse	2ème et 3ème trimestre de grossesse
<p>1): Quinine cp 10 mg/kg trois fois par jour + clindamycine 10 mg/kg deux fois par jour pendant 7 jours</p> <p style="text-align: center;">Ou</p> <p>2) : Atovaquone-proguanil : comprimé dosé à 250 mg/ 100 mg</p> <p style="text-align: center;">Ou</p> <p>3) : L'association artéméter-luméfántrine (Voir tableau de Posologies de l'artéméter-luméfántrine selon l'âge et le poids)</p>	<p>-L'association artéméter- luméfántrine (Voir tableau de Posologies de l'artéméter-luméfántrine selon l'âge et le poids)</p> <p style="text-align: center;">Ou</p> <p>- Artésunate injectable + clindamycine 10 mg/kg deux fois par jour pendant 7 jours</p> <p style="text-align: center;">Ou</p> <p>- Quinine cp 10 mg/kg trois fois par jour toutes les huit heures + clindamycine 10 mg/kg deux fois par jour pendant 7 jours.</p>

ii. En cas de paludisme grave:

- **Artésunate injectable :**

Devant ses avantages, l'artésunate constitue le traitement de choix par rapport aux autres médicaments du paludisme grave chez la femme enceinte quel que soit le stade de la grossesse. (Voir tableau de :Dosage, mode d'administration et temps d'administration de l'artésunate)

On administrera sans tarder par voie parentérale des antipaludiques aux femmes enceintes souffrant d'un paludisme grave, quel que soit le stade de la grossesse et sans réduire la dose.

- **Quinine injectable :**

Ce traitement doit être administré en milieu hospitalier (réanimation) en administrant une dose de charge de 20 mg/kg (17 mg/kg de quinine base) en perfusion continue pendant 4 heures suivi d'une dose de 10 mg/kg (8 mg de quinine base) toutes les 8 heures en perfusion lente (le débit de perfusion ne doit pas dépasser 5 mg/kg par heure) dans du sérum glucosé 10 % en raison du risque d'hypoglycémie enregistré dans 50% des cas.

- **Relai**

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

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

Ou

- **Association artéméther-luméfantine**

si deuxième et troisième trimestre de grossesse.

Environ 10% des cas de paludisme d'importation présentent un paludisme sévère dû presque exclusivement à *P. falciparum* avec un taux de mortalité d'environ 1%. Les autres espèces ne sont mortelles que dans 0,05% des cas [65].

L'évolution de l'état de santé de nos patients après diagnostic et traitement de leur maladie était globalement favorable malgré la présence d'un signe de gravité biologique chez 3 cas (parasitémie supérieure à 4%) et de deux signes de gravité chez un seul cas (troubles neurologiques et parasitémie supérieure à 4%). Ceci était grâce à une consultation à temps des patients préalablement sensibilisés sur la gravité du paludisme d'une part et d'autre part du personnel médical conscient de l'urgence diagnostique et thérapeutique de cette maladie. Toutefois on a enregistré un cas de décès dont l'infection était due à *P. ovale* compliquée par syndrome de détresse respiratoire aigu sur œdème pulmonaire aigu.

En plus du *P. falciparum*, *P. vivax* a été rapporté comme étant responsable de formes graves [82]. Cependant l'infection à *P. ovale* a été considérée bénigne. Neuf cas graves ont été rapportés dans la littérature. Avec deux décès ; un par rupture splénique et un autre par détresse respiratoire. Les 6 autres cas ont évolué favorablement ; 5 avaient

une détresse respiratoire et un cas une rupture splénique. Les mécanismes physiopathologiques et les facteurs de risque à l'origine de ce syndrome de détresse respiratoire ne sont pas encore bien élucidés [77].

3. Contrôle post-thérapeutique

Pour le suivi pharmacologique du traitement et de son efficacité. Un suivi parasitologique post thérapeutique doit être systématique pour tout cas de paludisme confirmé à **J3, J7 et J28**. Pour le paludisme à *P. falciparum*, la parasitémie doit être inférieure à 25% à **J3** et négative à **J7** et à **J28**.

G. Prophylaxie

1. Lutte anti-vectorielle

a. Moyens

i. Chimiques :

- **Insecticides :**

Les insecticides les plus utilisés appartiennent aux familles chimiques des organophosphorés, organochlorés, les pyréthriinoïdes et les carbamates [78] . Les insecticides les plus utilisés et les plus fiables sont les pyréthriinoïdes et le DDT (appliquer 2 fois/an avant les saisons de transmission. Ils sont commercialisés sous forme de diffuseur électrique ou de flacon de liquide. L'utilisation consiste à pulvériser les insecticides sur les murs intérieurs et les plafonds des habitations ce qui permet de tuer les anophèles surtout de nature endophile □ 80□.

Cependant il persiste le problème de l'émergence de plus en plus croissante d'une résistance des anophèles à ces produits en Afrique tropicale [79] .

- **Les répulsifs cutanés :**

Contiennent des principes actifs qui éloignent les anophèles sans les tuer, sous forme d'aérosols, de crème, ou de lotion. Les produits les plus utilisés sont : DEET (diéthyltoluamide) à une concentration > 20% (pour les enfants et les femmes enceintes DEET 20-30 %), le p.menthane-3,8 diol ou citriodiol à une concentration > 20%, l'icaridine ou KBR 3023, l'éthyl-butyl-acétyl-amino-propionate ou IR 3535 □ 80□. Quel que soit le répulsif il faut éviter les applications massives sur de longues périodes, doit être appliqué sur une surface de peau découverte saine ensuite on doit laver la peau dès que

le risque de piqûre cesse. Pour que le produit reste actif toute une nuit il faut répéter l'application toutes les 6 heures [81].



Photo 7 : Compagne de désinsectisation par un militaire marocain en zone d'endémie [Photo laboratoire de Parasitologie HMMI-Meknès]

ii. Mécaniques :

• **Moustiquaires imprégnées :**

Recommandées à tout âge sans risque de toxicité. Elles sont utilisées durant la nuit pour éviter les piqûres d'anophèles. Imprégnées de perméthrine ou de deltaméthrine, elles ont un effet insecticide et insectifuge qui dure six mois, mais actuellement existe certaines qui restent efficaces pendant une longue durée. Cette méthode convient tout particulièrement aux vecteurs de nature endophile. Pour qu'elles soient efficaces, les moustiquaires doivent être utilisées en bon état sans trous, correctement bordée sous le matelas ou touchant le sol. En observant correctement ces précautions le risque de malaria est réduit d'au moins 80 à 90 % [81]. La pose de grillage fins sur les ouvertures des maisons est préférable [80].

- **Vêtements imprégnés :**

Il est conseillé de porter le soir des vêtements couvrant le plus possible les bras et les jambes, de protéger les pieds et les chevilles. Les vêtements doivent être imprégnés par pulvérisation ou par trempage dans la perméthrine [82] . La durée d'efficacité de la perméthrine persiste en cas de lavage sans dépasser 5 lavages [81].

2. Lutte antiparasitaire

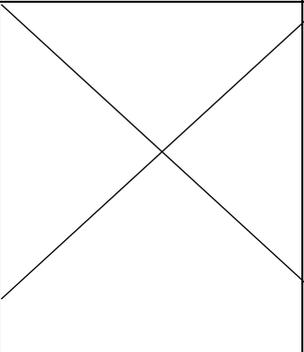
Préconisée chez les sujets non-immuns issus de régions non endémiques pour le paludisme et se rendant dans une région impaludée. Elle se fait par l'utilisation de médicaments antipaludéens de manière régulière afin de prévenir le développement de la maladie en cas d'infection [83] . Le choix du médicament dépend surtout du niveau de chloroquinorésistance des souches de *P. falciparum* qui circulent dans la zone visitée. Selon les niveaux de résistance, les pays ont été classés en 3 groupes (voire annexe 2):

Groupe 1 : zone sans chloroquinorésistance.

Groupe 2 : zone avec chloroquinorésistance.

Groupe 3 : zone à prévalence élevée de chloroquinorésistance et de multirésistance.

Schémas de chimioprophylaxie en fonction des zones de chloroquinorésistance

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

▪ **Chimio-prophylaxie intermittente de la femme enceinte :**

Le traitement préventif intermittent consiste à administrer aux femmes enceintes vivant en zone d'endémie palustre, au moins deux doses d'un médicament antipaludique, actuellement la sulfadoxine-pyriméthamine (SP), à chaque consultation anténatale programmée après le premier trimestre de la grossesse, qu'elles présentent ou non des symptômes de paludisme. Il a été établi que ce traitement préventif réduit considérablement le risque d'anémie chez la mère, ainsi que l'insuffisance pondérale à la naissance [84].

Ainsi selon les recommandations de l'OMS, le PNLP-CI a opté pour deux stratégies prioritaires dont l'une consiste en un régime prophylactique, le traitement préventif intermittent (TPI) de la femme enceinte :

3 doses de Sulfadoxine-Pyriméthamine (1 dose = 3 cp de SP)

La 1^{ère} dose sera donnée dès la 16^{ème} semaine de grossesse ou dès l'apparition de mouvements fœtaux.

Les autres doses seront administrées à un mois d'intervalle chacune jusqu'à l'accouchement. La prise du médicament se fera sous observation directe du personnel en charge des consultations prénatales (CPN). L'administration sera déconseillée au 1^{er} trimestre de grossesse du fait de l'effet tératogène de la sulfadoxine. Aussi, chez la femme enceinte séropositive au VIH, sous cotrimoxazole, pas de TPI car le cotrimoxazole a déjà des effets antipaludiques prouvés [60□] .

Avant 2013, les militaires marocains en CI utilisait la doxycycline 100 mg par jour en chimioprophylaxie. Ce médicament présente l'avantage d'être relativement bien toléré. Lors d'une étude réalisée en 2003, 72% de militaires français déployés en CI ont rapporté une absence d'effets indésirables liés à ce médicament [12]. Cependant l'observance de sa prise quotidienne durant le séjour et pendant 4 semaines après avoir quitté la zone d'endémie reste critique. Elle a été estimée, selon les études, entre 54,7% et 63,4% [85].

Depuis 2013, le bataillon marocain déployé en CI s'est converti au régime de prophylaxie par la méfloquine à l'instar du contingent se trouvant en RDC qui lui utilisait toujours cette molécule. La prise hebdomadaire de ce médicament faciliterait son observance. Toutefois ses effets indésirables gênants pourraient limiter l'adhérence à cette prophylaxie.

Selon nos patients, la compliance à la chimioprophylaxie était de l'ordre de 97,5% qui reste beaucoup en dessus de celles rapportées dans la littérature. Ce qui nous laisse penser que cette adhérence recueillie par un questionnaire a été surévaluée. Ce mode d'appréciation présente plusieurs inconvénients notamment l'oubli de la date et du temps de la prise médicamenteuse surtout pour un questionnaire rétrospectif ainsi qu'une sur-notification d'un régime correct afin de dissimuler son échec. Ceci a été élucidé chez des militaires français ayant séjourné en CI, par une étude comparant les concentrations plasmatiques de doxycycline dosées avec celles attendues d'après un questionnaire [13].

Une étude suisse réalisée en 1997 chez 100 patients ayant voyagé en Afrique subsaharienne a révélé un pourcentage d'adhérence à la chimioprophylaxie par la méfloquine de 32,1% par la méthode électronique contrastant avec celui révélé par un questionnaire qui était de l'ordre de 48% [86].

Pour une prophylaxie optimale, il faut qu'il y ait une association de tous les moyens de lutte, à la fois contre l'insecte et contre le parasite. Les militaires issus de pays non endémiques et se rendant dans les pays tropicaux à risque de paludisme doivent être protégés par l'utilisation de moyens leur permettant d'éviter la piqûre par les insectes : moustiquaires imprégnées d'insecticides, application de répulsifs cutanés, vêtements avec manches longues. Toutefois ces mesures ne permettent pas d'éviter totalement les piqûres d'insectes durant les activités nocturnes, ainsi la prise d'une chimioprophylaxie est incontournable. Plusieurs études ont été réalisées afin de déterminer les différents facteurs individuels et collectifs pouvant influencer l'adhérence à ces mesures prophylactiques. Chez les voyageurs civils, selon certaines études, les femmes et les sujets âgés seraient plus compliants [86-88].

Une étude française longitudinale réalisée par Machault et al. sur une cohorte de 1189 soldats ayant servi pendant une mission de courte durée (environ 4 mois) en Afrique sub-saharienne a constaté que le personnel non officier de plus de 30 ans respectait mal ces mesures prophylactiques probablement à cause d'un faux sentiment d'invulnérabilité à l'infection palustre surtout si échappement à la maladie lors d'éventuelles missions antérieures [86]. Cependant l'étude réalisée par Ressenguier N et al. toujours chez des militaires français ayant servi en Afrique sub-saharienne pendant une mission de courte durée n'a pas trouvé cette association de l'âge et du grade des militaires avec le degré d'observance de la chimioprophylaxie. Cependant le comportement non matinal des militaires qui se réveillaient tard et se couchaient tard a été associé à une mauvaise observance de cette chimioprophylaxie. Ces derniers auraient un caractère de prise de risque, de non conformisme et du manque de persévérance. Dans cette étude 46,2% seulement de militaires suivaient correctement leur chimioprophylaxie. L'adhérence à la chimioprophylaxie variait de 9,6 à 76,6% selon les compagnies [88].

Dans notre étude le changement des sites d'affectation de la moitié du bataillon marocain en CI pourrait être à l'origine du nombre de cas élevé du paludisme importé de ce pays. Ceci est d'autant plus que ces militaires étaient abrités transitoirement dans des tentes en attendant l'achèvement de construction d'habitats préfabriqués. La mise en œuvre de moyens de protection contre les piqûres d'insectes serait difficile sous les tentes moins étanches contrairement aux logements préfabriqués munis de grilles métalliques aux niveaux des fenêtres.

3. Vaccination anti-palustre

Après plus de 50 ans de recherche intensive ayant exploré de nombreuses voies, un seul candidat vaccin « RTS, S » a progressé jusqu'à la phase III des essais cliniques [91].

Ceci reflète à la fois la complexité du cycle biologique du parasite et de la réponse immune [90]. Plusieurs stratégies vaccinales ont été développées ciblant l'induction d'anticorps contre différents stades du cycle biologique du parasite :

▪ Vaccins contre les stades pré-érythrocytaires :

Doivent induire des réponses immunes visant les sporozoïtes ou les schizontes hépatiques. Parmi ceux contre les sporozoïtes certains ciblent la production d'anticorps contre la protéine CSP. Le RTS, S fait partie de ce groupe [90, 91]. Pour les vaccins visant les schizontes hépatiques, ils ont pour but d'empêcher la libération des mérozoïtes du foie dans la circulation sanguine par l'induction d'une réponse cellulaire T contre les schizontes hépatiques [89].

▪ Vaccins contre les stades érythrocytaires asexués :

Leur but est d'empêcher l'invasion des hématies par les mérozoïtes, elles permettent d'éviter l'évolution des infections vers les formes cliniques graves de la

maladie [89, 90, 91]. Ils doivent induire des réponses immunes contre des antigènes de mérozoïtes : MSP-1, MSP-3, AMA-1, RESA et PfEMP-1. Ces antigènes sont caractérisés par une grande diversité, un taux élevé de variations antigéniques et par l'existence d'un grand nombre de copies de leurs gènes dans le génome de *P. falciparum*, ce qui rend difficile la mise au point d'un vaccin efficace [89, 91].

▪ Vaccin bloquant la transmission :

Leur but est d'empêcher la fécondation chez l'insecte par l'induction chez l'homme d'anticorps contre les formes sexuées du *Plasmodium* [89-91]. L'individu

recevant le vaccin n'est pas directement protégé de la maladie, mais par altruisme, il va contribuer à la diminution de la transmission du paludisme lorsqu'il va transférer ses anticorps à l'insecte qui les absorbera lors d'un repas sanguin [89,91]. PvS25 pour *P. vivax* et PfS25 pour *P. falciparum* sont les candidats vaccins pour ce type de stratégie [89].

CONCLUSION

L'augmentation du nombre de cas de paludisme importé dans les armées observé dans notre série montre que cette pathologie demeure un problème de santé préoccupant pour les militaires en mission de maintien de paix en Afrique subsaharienne. La lutte contre cette parasitose doit se faire par des sensibilisations répétées avant le départ en zone d'endémie et sur le terrain. Elle doit aussi reposer sur une estimation du niveau de transmission sur place par l'observation des gîtes larvaires, la proximité ou non à une population impaludée et surtout l'évaluation de l'incidence de la maladie au sein des troupes. L'évaluation du degré d'observance des divers moyens de prophylaxie ainsi que la détection des éventuels obstacles (patrouilles et gardes nocturnes, situation de "nomadisation") pouvant empêcher cette observance sont importants à considérer. Leur prise en compte permettra de maîtriser leur impact sur l'incidence de la maladie. Sur le plan thérapeutique, la prise en charge des malades doit être rapide et adéquate. Dans ce cadre, le nouveau protocole thérapeutique national élaboré en 2013, qui s'est inspiré des récentes recommandations internationales, permettra de standardiser la prise en charge thérapeutique du paludisme importé à travers tout le pays et tous les niveaux du système de santé.

RESUMES

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence, au développement et à la multiplication dans les hématies d'un protozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par la piqûre d'un insecte, l'anophèle femelle. Il constitue une menace pour les voyageurs en général et les militaires en particulier issus de pays non endémiques et se rendant dans les régions tropicales.

Nous avons essayé à travers une série de 81 cas de paludisme importé de la République Démocratique du Congo (RDC) et de la Côte d'Ivoire (CI) chez des militaires marocains ayant séjourné dans ces pays d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et préventives de cette affection.

L'âge moyen des cas était de 33,3 ans, tous de sexe masculin. Cinquante cinq cas ont séjourné en CI et 26 en RDC. Nous avons noté un seul cas de paludisme en 2011, vingt-sept cas en 2012, douze en 2013, dix-huit cas en 2014, et vingt-trois cas en 2015. Le délai moyen entre le retour de la zone d'endémie et l'apparition des symptômes était de 175 jours. La fièvre était présente chez tous les cas et les troubles neurologiques chez un seul cas. *Plasmodium ovale* a été retrouvé chez 55,5% des cas (n=45) suivi *Plasmodium falciparum* dans 39,5% (n=32). *P. malariae* a été retrouvé dans 3,4% des cas (n=3). L'association *P. falciparum* + *P. ovale* a été observée une seule fois (n=1). Le taux de parasitémie moyen était de 0,69%, il variait de 0,01 à 8%. Nous avons déploré un seul cas de décès dont l'infection était due à *P. ovale*. Les patients qui étaient en RDC utilisaient la méfloquine en chimioprophylaxie et ceux qui étaient en CI utilisaient la doxycycline jusqu'en 2013, après ils se sont convertis à la méfloquine.

L'augmentation du nombre de cas de paludisme importé de la CI depuis 2012 semble être due au changement du lieu de déploiement de la moitié du bataillon marocain déployé dans ce pays. Cependant l'augmentation du nombre de cas issus de la RDC reste non expliquée, des facteurs climatiques ou des contraintes opérationnelles pourraient être à l'origine de leur plus forte exposition au risque anophélien.

Mots-clés : Paludisme d'importation – Armée - Côte d'Ivoire – Maroc - République Démocratique du Congo.

ABSTRACT

Malaria is a febrile and haemolyzing erythrocytopathy caused by the presence, development and multiplication of the Plasmodium genus protozoa in red blood cells, transmitted to humans by the bite of the female anopheles mosquito. It is a threat to travelers in general and in particular to military personnel from non-endemic countries and traveling to tropical regions.

We tried to analyze the epidemiological, diagnostic, therapeutic and preventive characteristics of imported malaria, through a series of 81 cases of Moroccan soldiers who stayed in the Democratic Republic of Congo (DRC) and Ivory Cost (IC).

The mean age was 33,3 years, all male. 26 cases stayed in the DRC and 55 in the IC. We recorded one case of malaria in 2011, twenty-seven cases in 2012, twelve in 2013, eighteen in 2014, and twenty three cases in 2015. The average time between the return from the endemic area and the onset of symptoms was 175 days. Fever was present in all cases and neurological disorders in one case. *Plasmodium ovale* was found in 55.5% of cases (n = 45) followed by *P. falcipaum* in 39.5% (n = 32). *P. malariae* was found in 3.4% of cases (n = 3). The association *P. falcipaum* + *P. ovale* was observed only once (n = 1). The average parasite rate was 0.69%, and it ranged from 0.01 to 8%. We regretted a single case of death due to *P. ovale* infection. Patients who were in the DRC used mefloquine in chemoprophylaxis, and those in IC used doxycycline until 2013, and then they converted to mefloquine.

The Increase in the number of malaria cases imported from IC since 2012 appears to be due to the change of the place of deployment of half the Moroccan battalion deployed in the country. However, the increase in the number of cases from the DRC remains unexplained. Climatic factors or operational constraints could be the cause of their larger exposure to Anopheles risk.

Keywords: Imported malaria - Army - Ivory Cost - Morocco- Democratic Republic of Congo

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Bruce-Chwatt LJ. Epidemiology of malaria. In: essential malariology. Second edition. London: William Heineman medical books;1985.p.452.
- [2] Laurent V, Hilly J, Bedel J, Planquette B, Legriel S, Troché G et al. Paludisme grave d'importation de l'adulte. *Jeurea* 2014;26:97-104.
- [3] WHO: world malaria report 2013. http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report2013.
- [4] Alan Kang-Wai M, Ping Chong B, Yee Ling L and Yeng C. Identification of Protein Markers in Patients Infected with Plasmodium knowlesi, Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax. *Int J Mol Sci* 2014;15:19952-61.
- [5] WHO : Journée mondiale du paludisme 2013.
- [6] Lopez Del Prado GR, Hernan Garcia C, Moreno C L et al. Malaria in developing countries. *J Infect Dev Ctries* 2014;8:1-4.
- [7] Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies du ministère de la santé publique, Maroc. Rapport annuel d'activités;2013.
- [8] Charra B, Sodqi M, Sandali O, Nejmi H, Hachimi A, Ezzouin H et al. Paludisme grave d'importation chez l'adulte: étude rétrospective de dix cas admis en réanimation à Casablanca. *Med Mal Infect* 2007;37:162-5.
- [9] Viviane G. Parasitologie Sanguine. Bruxelles : De Boeck;2009.p.208.
- [10] Sutherland CJ, Tanomsing N, Nolder D, Oguike M, Jennison C, Pukrittayakamee S et al. Two non-recombining sympatric forms of the human malaria parasite Plasmodium ovale occur globally. *J Infect Dis* 2010;201:1544-50.
- [11] Adl SM, Simpson AG, Lance CE, Lukes J, Bass D, Bowser SS et al. The revised classification of eukaryotes. *J Eukaryot Microbiol* 2012;59:429– 514.
- [12] Yusof R, Lau YL, Mahmud R, Fong MY, Jelip J, Ngian HU. High proportion of knowlesi malaria in recent malaria cases in Malaysia. *Malar J* 2014;13:168.
- [13] Migliani R, Ollivier L, Romand O, Verret C, Haus-Cheymol R, Todesco A et al. Paludisme chez les militaires en Côte d'Ivoire de 1998 à 2006. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2008;23-4.
- [14] Mayet A, Lacassagne D, Juzan N, Chaudier B, Haus-Cheymol R, Berger F et al. Malaria Outbreak Among French Army Troops Returning From The Ivory Coast. *J Int of Travel Med* 2010;17:353–5.
- [15] Cook GC, Zumla AI. Manson's tropical diseases. 22nd éd. Saunders Elsevier ;2009:1830.
- [16] Samy J, Aigle L, Chinelatto M, Woloch A. Paludisme d'importation au retour de l'opération « Licorne » : à propos de 32 cas survenus au 2e Régiment étranger de parachutistes. *Médecine et armées* 2010;38:83-87.
- [17] Halichidis S. Imported Malaria. *J Trop Dis* 2013;1:2.
- [18] Moulinier C. Parasitologie et Mycologie Médicale : Eléments de morphologie et de biologie. Ed Médicales Internationales 2002. p.796.
- [19] Gentillini M, Caumes E, Danis M, Dominique RL, Bégué P, Touze JE et al. *Médecine Tropicale*. 6ème ed. Paris : Lavoisier ;2012. p.1334.

- [20] Viviane G. Parasitologie Sanguine. Bruxelles : De Boeck;2009.p.208.
- [21] Gachot B, Bruneel F, Pays JF. Paludisme. Rueil- Malmaison : Doin ;2004. p.110.
- [22] Mouchet J, Carnevale P, Coosemans M, Julvez J, Manguin S, Richard- Lenoble D et al. Biodiversité du paludisme dans le monde. Paris :John Libbey Eurotext;2004. p.428.
- [23] Rodriguez MH and L. Hernandez-Hernandez F. Insect-malaria parasites interactions: the salivary gland. *Insect Biochem Mol Biol* 2004;34:615- 24.
- [24] Werry M, Paskoff S. Protozoologie médicale. Bruxelles : De Boeck Université ;1995. p.276.
- [25] Gentilini M. Le paludisme. In : Médecine Tropicale. Paris:Flammarion ; 1990.p.122.
- [26] Fontenille D, Cohuet A, Awono-Ambene PH, Antonio-Nkondjio C, Wondji C, Kengne P et al. Systematics and biology of Anopheles vectors of Plasmodium in Africa. *Med Trop* 2003;63:247-53
- [27] Richards R, Viens P, Toma E. Introduction à la parasitologie. Vigot ;1996.p. 315.
- [28] Pages F, Orlandi-Pradines E, Corbel V. Vecteurs du paludisme : biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. *Med Mal Infect* 2007;37:153–61.
- [29] Fontenille D, Cohuet A, Awono-Ambene PH, Antonio-Nkondjio C, Wondji C, Kengne P et al. Systematics and biology of Anopheles vectors of Plasmodium in Africa. *Med Trop* 2003;63:247-53.
- [30] Euzéby J. Grand dictionnaire illustré de parasitologie médicale et vétérinaire. Lavoisier 2008. p.832.
- [32] Carneval P, Robert V, Manguin S, Corbel V, Fontanille D, Garros C et al. Les anophèles : biologie, transmission du Plasmodium et lutte antivectorielle. Marseille : IRD;2009. p.391.
- [33] Casman EA, Dowlatabadi H. The Contextual Determinants of Malaria. USA: Routledge;2010.p.400.
- [34] Rogier C, Parzy D, Spiegel A. Histoire naturelle et épidémiologie du paludisme. In : Saissy JM, eds. Paludisme grave. Rueil-Malmaison : Arnette 2001. p.262.
- [35] Module de formation à la lutte contre le paludisme : prise en charge du paludisme. OMS 2014
- [36] Golvan YJ. Paludisme. In : Eléments de parasitologie médicale. Paris: Flammarion ;1983.p.275-319
- [37] De Pina JJ, Garnotel E, Hance P, Vedy S, Rogier C, Morillon M. Diagnostic du paludisme d'importation en France. *Med Mal Infect* 2007;37:710–5.
- [38] Lysenko AI, Beljaev AE. An analysis of the geographical distribution of Plasmodium ovale. *Bull World Health Organ* 1969;40:94-383.
- [39] WHO. Paludisme Aide-mémoire N°94 Mars 2014.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/>

- [40] Cook GC, Zumla AI. Manson's tropical diseases. 22nd éd. Saunders Elsevier ;2009.p.1830.
- [41]Kuntele A, Sakari Jokiranta T. Review of cases with emerging fifth human malaria parasite, Plasmodium knowlesi. Clin Infect Dis 2011;52:1356-62.
- [42] Cachelot B, Bruneel F, Pas JF. Paludisme. Doin 2004. p.32-33.
- [43] Mouchet J, Carnevale P, Coosemans M, Fontenille D, Rovaonjanahary C, Richard A et al. Typologie du paludisme en Afrique. Cahiers de Santé 1993;3:220-38
- [44] Dossou-Yovo J, Doannio JMC, Diarrassouba S, Chauvancy G. Impact d'aménagement de rizières sur la transmission du paludisme dans la ville de Bouaké, Côte d'Ivoire. Bull Pathol Exot 1998;91:327-33.
- [45] Autino B. Pathogenesis of Malaria in Tissues and Blood. Mediterr J Hematol Infect Dis 2012;4:e2012061.
- [46] Bruneel F. Paludisme grave. EMC, Anesthésie Réanimation 2009.
- [47] Engwerda CR, Beattie L, Amante FH. The importance of the spleen in malaria. Trends Parasitol 2005;21:75-80.
- [48]Ríos-Orrego A, Alvarez-Castillo T, Carmona-Fonseca J, Blair-Trujillo S. Temporal evolution of platelets and anti-platelet anti-bodies in patients of endemic area with noncomplicated malaria. An Med Interna 2005;22:561-568
- [49] Dondorp AM. Pathophysiology, clinical presentation and treatment of cerebral malaria. Neurology Asia 2005;10:67-77.
- [50] Van Den Enden E, Van Gompel A, Van Den Enden J, Vervoort T. Late Plasmodium ovale malaria. The Lancet: 1991;1-339.
- [51] Tarantola A, Eltges F, Ardillon V, Lernout T, Sissoko D, Kendjo E et al. Le paludisme en France : métropole et outre-mer. Med Mal Infect 2011;41:301-6.
- [52] Richards R, Viens P, Toma E. Introduction à la parasitologie. Vigot ;1996.p. 315.
- [53] Liakos A, Hill M. Clinical medicine. New York: Oxford University Press; 2010. p.554.
- [54] Zimmerman PA, Mehlotra RK, Kasehagen LJ, Kazura JW. Why do we need to know more about mixed Plasmodium species infections in humans? Trends Parasitol 2004;20:440-47.
- [55] Pichard E, Beytout J. Malin Trop Afrique: Manuel de maladies infectieuses pour l'Afrique. John Libbey Eurotext ;2002.p.589.
- [56] Bounevot G, Caulin C. Guide de bon usage du médicament. 2^{ème} éd. Lavoisier.p.966.
- [57] Malvy D, Djossou F, Thiebaut R, Le Bras M. Plasmodies-Malaria. Encyclopédie médico-chirurgicale 2000 ;20:507-8.μ
- [58]Petrognani R, Peytel E, Ponchel C, Carpentier JP, Saïssy JM. Paludisme grave d'importation de l'adulte. Med Mal Infect 2006;36:492-8.

- [60] Bourée P, Bisaro F, Couzigou C. Paludisme et grossesse. *Revue Francophone des Laboratoires* 2008;402:63-70.
- [61] Smereck J. Malaria in pregnancy: Update on emergency management. *J Emerg Med* 2011;40:393–6.
- [62] Imbert P. Paludisme de l'enfant : critères de gravité. *Arch Pediatr* 2003;10: 532–8.
- [63] Vaubourdoulle M. *Infectiologie*. 3^{ème} édition. France: Wolters Kluwer;2007.p.1036.
- [64] Le Loup G, Malvy D. Paludisme d'importation. *Med Mal Infect* 2010;15:507-8.
- [65] Marks M, Gupta-Wright A, Doherty JF, Singer M, Walker D. Managing malaria in the intensive care unit. *Br J Anaesth* 2014;113:910-21.
- [66] Makler M, Palmer CJ, Ager Al . A review of practical techniques for the diagnosis of malaria. *Ann Trop Med Parasitol* 1998;92:419-33.
- [67] Delaunay P, Estran-Pomares C, Marty P. Diagnostic du paludisme : frottis sanguin, goutte épaisse et tests antigéniques. *Med Mal Infect* 2008;38:S121–S123.
- [68] Prise en charge du paludisme et prévention du paludisme à *Plasmodium falciparum* : Recommandation pour la pratique clinique 2007 (Révision de la conférence du consensus 1999). *Réa* 2008;17:e1- e54.
- [69] De Laval F, Simon F, Bogreau H, Rapp C, Wurtz N, Oliver M et al. Emergence of *Plasmodium ovale* malaria among the French armed forces in the Republic of Ivory Coast : 20 years of clinical and biological experience. *CID* 2014;58:122-28
- [70] Bouchard O. *Memento thérapeutique du paludisme en Afrique*. France : Doin ; 2008.p.115.
- [71] Hopkins H, Bebell L, Kambale W, Dokomajilar C, Rosenthal PJ, Dorsey G. Rapid diagnostic tests for malaria at sites of varying transmission intensity in Uganda. *J Infect Dis* 2008;197:510-8.
- [72] Batista-dos-Santos S, Raiol M, Santos S, Cunha MG, Ribeiro-dos-Santos Â.. Real-time PCR diagnosis of *Plasmodium vivax* among blood donors. *Malar J* 2012;11:345
- [74] Deluol AM, Levillayer H, Poirot JL. Diagnostic du paludisme. *Développement et Santé* 1998;p.138.
- [75] Ministère de la Santé Publique du Maroc. Guide de prise en charge thérapeutique du paludisme importé 2014
- [76] Strydom KA, Ismail F, Frean J. *Plasmodium ovale*: a case of not-so-benign tertian malaria. *Malar J* 2014;13:85.
- [77] Carneval P, Robert V, Manguin S, Corbel V, Fontanille D, Garros C et al. *Les anophèles : biologie, transmission du Plasmodium et lutte antivectorielle*. Marseille : IRD;2009. p.391
- [78] Denis F. Bactéries, champignons et parasites transmissibles de la mère à l'enfant. Montrouge : John Libbey Eurotext ; 2002.p.484
- [79] Knox TB, Juma EO, Ochomo EO, Pates Jamet H, Ndungo L, Chege P et al. An online tool for mapping insecticide resistance in major Anopheles vectors of human malaria parasites and review of resistance status for the Afrotropical region. *Parasit Vectors* 2014;7:76
- [80] Coulaud JP. La prophylaxie du paludisme. *Cahiers de Santé* 1993;3:315- 22.

- [81] Imbert P. Protection antivectorielle contre le paludisme. Arch Pediatr 2009;16:766-68.
- [82] Buxeraud J. Mise en place d'une chimioprophylaxie efficace du paludisme. Actualités Pharmaceutiques 2008;47:12-8.
- [83] Minodier P, Noël G, Laporte R. Chimioprophylaxie du paludisme. Journal de Pédiatrie et de Puériculture 2011;24:244-52.
- [84] Malaria. http://www.unicef.org/french/health/index_malaria.html
- [85] Ollivier L, Michel R, Carlotti MP, Mahé P, Romand O, Todesco A et al. Chemoprophylaxis compliance in a French battalion after returning from malaria endemic area. J Travel Med 2008;15:355-7.
- [86] Machault V, Orlandi-Pradines E, Michel R, Pagès F, Texier G, Pradines B et al. Remote sensing and malaria risk for military personnel in Africa. J Travel Med 2008;15:216-20.
- [87] Laver SM, Wetzels J, Behrens RH . Knowledge of malaria, risk perception and compliance with prophylaxis and personal and environmental preventive measures in travelers returning from Zimbabwe from Harare and Victoria Falls International Airport. J Travel Med 2001;8:298-303.
- [88] Resseguier N, Machault V, Ollivier L, Orlandi-Pradines E, Texier G, Pradines B et al. Determinants of compliance with malaria chemoprophylaxis among French soldiers during missions in inter-tropical Africa. Mal J 2010;9:41.
- [89] Rogier C, Orlandi-Pradines E, Fusai T, Pradines B, Briolant S, Almeras L. Vaccins contre le paludisme : perspectives et réalité. Med Mal Infect 2006;36:414-22
- 90□ Roitt IM, Brostoff J, Male D. Immunologie. Bruxelles : Boeck 2002.p.277-84.
- [91] Barry AE, Arnott A. Strategies for designing and monitoring malaria vaccines targeting diverse antigens. Front Immunol 2014;5:359.

ANNEXES

ANNEXE N° 1

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

Groupe 1	Algérie, Argentine(Nord), Arménie, Azerbaïdjan, Belize, Iles du Cap Vert, Chine (nord-est) , Corée du Sud, Costa Rica, Egypte (Fayoum), Guatemala, Haïti, Honduras, Irak, Mexique, Nicaragua, Panama, Paraguay (est), Nouvelle- Guinée, Pérou, République dominicaine, El Salvador, Syrie, Tadjikistan, Turquie, Venezuela
Groupe 2	Burkina Faso, Colombie (hors Amazonie), Emirate arabes unis, Gambie, Inde, Indonésie, Iran, Madagascar, Mali, Mauritanie, Népal, Niger, Oman, Iles Salomon, SriLanka, Tadjikistan, Tchad, Vanuatu
Groupe 3	Afghanistan, Afrique du Sud (nord), Angola, Arabie Saoudite, Bangladesh, Benin, Bhoutan, Bolivie (Amazonie), Botswana, Brésil (Amazone), Burundi, Cameroun, Chine (Yunnan, Hainan), Colombie (Amazonie), Comores, Congo, Cote d'Ivoire, Djibouti, Equateur, Erythrée, Ethiopie, Gabon, Ghana, Guinée, Guinée- Bissau, Guinée-Equatoriale, Guyana, Guyane française, Inde (Assam), Indonésie (Irian Jaya), Kenya, Laos, Liberia, Malaisie, Malawi, Mayotte, Mozambique, Myanmar, Namibie, Nigeria, Ouganda, Pakistan, Papouasie – Nouvelle – Guinée, Pérou (Amazonie), Philippines, République centrafricaine, République démocratique du Congo (ex Zaïre), Rwanda, Sao Tomé et Príncipe, Sénégal, Sierra Léone, Somalie, Soudan, Surinam, Swaziland, Tanzanie, Thaïlande, Timor oriental, Togo, Venezuela, Vietnam, Yémen, Zambie, Zimbabwe

