

**ROYAUME DU MAROC**  
**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**FES**



# **LE PALUDISME D'IMPORTATION A L'HOPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNES**

**MEMOIRE PRESENTE PAR :**  
Docteur NAJOUA BENSEDDIK  
née le 10 Juillet 1982 à Fès

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE  
OPTION : BIOLOGIE MEDICALE**

**Sous la direction de :**  
**Professeur ER-RAMI MOHAMMED**

Juin 2013

# SOMMAIRE

Introduction .....	3
Matériels et méthodes.....	5
A. Patients.....	6
B. Méthodes .....	6
Résultats .....	9
1. Données épidémiologiques.....	10
2. Données anamnestiques et cliniques .....	12
3. Données parasitologiques et biologiques .....	14
4. Protocole thérapeutique .....	14
DISCUSSION .....	15
I. EPIDEMIOLOGIE .....	15
II. MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	28
III. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE .....	32
1. Prélèvement .....	32
2. Diagnostic.....	32
IV. TRAITEMENT.....	43
1. Les antipaludiques .....	43
2. Schémas thérapeutiques.....	49
V. Prophylaxie .....	51
1. Protection contre les moustiques.....	51
2. Chimio prophylaxie .....	52
3. Vaccination .....	52
Conclusion .....	53
Résumé .....	54
Références .....	57

# INTRODUCTION

Après avoir été déclaré en 2010, par l'OMS, comme étant un pays indemne de paludisme autochtone, le Maroc reste toujours concerné par le paludisme d'importation. Ce dernier devient de plus en plus fréquent. En effet, 312 cas ont été enregistrés en 2011 contre seulement 218 cas en 2010 et 145 cas en 2009 [1]. Les populations concernées étaient surtout des voyageurs marocains occasionnels en Afrique subsaharienne, des militaires en mission de maintien de paix, les expatriés et les migrants vivant au Maroc et retournant à leur pays d'origine [2].

L'évaluation du poids du paludisme dans les structures sanitaires, associée à une analyse du contexte épidémiologique peut fournir des données utiles pour la lutte antipaludéenne [3].

Nous avons essayé à travers cette étude descriptive d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives des cas observés.

# **MATERIEL ET METHODES**

## A. Patients :

### 1. Type, lieu et période de l'étude :

C'est une étude prospective réalisée au laboratoire de Parasitologie-Mycologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMI) durant la période du 01/01/2011 au 31/12/2012.

### 2. Critères d'inclusion :

Ont été inclus tous les patients ayant été 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.

## B. Méthodes :

Pour chaque patient nous avons noté sur une fiche d'exploitation préétablie :

- L'âge
- Le sexe
- La profession
- Le lieu de 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 :
  - Ø L'espèce plasmodiale et la parasitémie.
  - Ø Les taux d'hémoglobine et de plaquettes.

Nous avons aussi recueilli auprès des patients militaires en provenance de la Côte d'Ivoire et de la RDC, où se trouvaient déployés deux contingents marocains,

des informations concernant les conditions logistiques en relation avec la prophylaxie du paludisme.

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.

### 1. Goutte épaisse rapide :

Sur une lame dégraissée on dépose 2  $\mu$ l de sang prélevé sur anticoagulant. Par l'angle d'une autre lame et par des mouvements circulaires on étale cette goutte jusqu'à ce qu'elle donnera un étalement fin et translucide.

Le séchage se faisait à l'étuve à 37°C pendant 2 à 3 minutes. La lyse était réalisée dans une solution iso-osmotique hémolysante et fixante à base de saponine et de formol. Cette étape dure jusqu'à déshémoglobinisation totale au bout de laquelle il ne persiste qu'une tache dépourvue de couleur rouge.

Le résultat s'exprime en nombre de parasites par  $\mu$ l.

### 2. Frottis sanguin :

Cette technique consiste à étaler sur une lame porte objet bien dégraissée, 2  $\mu$ l de sang par un geste rapide et régulier à l'aide du petit bord mousse d'une autre lame (tenue à 45° de la lame portant la goutte de sang) afin d'obtenir une fine couche mono-érythrocytaire. Le frottis est ensuite séché, puis coloré au May Grunwald Giemsa rapide: RAL 555 (permet une coloration de qualité en moins d'une minute).

La lecture dure au minimum 20 minutes, à l'objectif à immersion x 1000 ( $\approx$  400 champs).

Après identification de l'espèce, on calcule la parasitémie, qui correspond au nombre d'hématies parasitées par 1000 globules rouges (résultat en pourcentage).

## FICHE DE RENSEIGNEMENTS PALUDISME

Date :

Nom :

Prénom :

Age :

Profession :

Lieu de séjour :

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

Chimioprophylaxie : oui  non

Nature :

régulièrement suivie

mal suivie

Chimioprophylaxie après le retour : oui  non

ATCD paludisme : oui  non

- Signes cliniques :
- Fièvre
  - Céphalées
  - Troubles digestifs
  - Troubles respiratoires
  - Troubles neurologiques

Traitement en cours :

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

Espèce :

Parasitémie :

# RESULTATS

Durant la période de l'étude, 145 demandes de recherche de *Plasmodium* ont été reçues dans notre laboratoire, parmi lesquelles 30 étaient positives.

Nous avons reçu 2 cas en 2011 et 28 cas en 2012.

## 1. Données épidémiologiques :

L'âge moyen des patients était de 32 ans avec des extrêmes d'âge de 20 et 48 ans. Ils étaient tous de sexe masculin.

Tableau 1 : données épidémiologiques de la population étudiée

Origine	Statut socio-professionnel	Lieu de séjour	Nombre de cas	Durée du séjour (mois)	chimio prophylaxie
Maroc	Militaire	CI**	15	06	Doxycycline
		RDC***	11	06	Méfloquine
	civil	RCA*	01	11	Sans
		Guinée			
		équatoria le	01	12	Sans
RCA	militaire	RCA	02	01	Sans

\*RCA : République Centrafricaine

\*\*CI : Côte d'Ivoire

\*\*\*RDC : République démocratique du Congo

Vingt huit cas étaient d'origine marocaine :

- Vingt six étaient des marocains en mission de maintien de paix en Côte d'Ivoire (CI) et en République Démocratique du Congo (RDC).

En RDC, deux patients provenaient de la ville de Bunia où se trouvaient déployés 51 militaires. Les neuf autres cas avaient séjourné à Dungu située plus au nord (où il y avait un bataillon de 780 hommes).

En CI où se trouvait un bataillon de 726 hommes, les cas enregistrés en 2012 provenaient des localités de Tai, Guiglo, Toulépleu et Duékoué situées au sud du pays (3 compagnies à Duékoué et une compagnie dans chacun des autres sites). (Figure 1)

Auparavant, notamment en 2011, à l'exception des trois compagnies se trouvant à Duékoué, les trois autres unités siégeaient à Bouaké, Divo et San-Pédro où elles étaient abritées dans des constructions préfabriquées.

En 2012, dans l'attente de l'achèvement de construction de bâtiments préfabriqués dans les nouveaux sites d'affectation, ces soldats de l'ONU utilisaient transitoirement des tentes.

Les patients issus de la CI ont rapporté une morbidité importante liée au paludisme sur le terrain et que la majorité des patients provenaient de la localité de Tai. Nous n'avons pas recueilli le site exact de déploiement en CI pour chacun de nos cas.

Tous ces militaires avaient rapporté une bonne observance de la chimioprophylaxie en zone d'endémie.

- Deux cas étaient civils : un commerçant en République Centrafricaine (RCA) et un ouvrier en Guinée équatoriale.

Les deux cas restants étaient des militaires originaires de la RCA. Ils ont passé un mois de permission annuelle en période d'été dans leur pays d'origine.



Figure 1 : carte géographique de la Côte d'Ivoire montrant les différentes localités de déploiement des militaires

## 2. Données anamnestiques et cliniques :

### a. Antécédent de paludisme :

Neuf de nos patients avaient rapporté un antécédent de paludisme :

- Trois cas de la RDC : un a contracté la maladie juste après son retour, le deuxième cas était hospitalisé en 2010 pour paludisme à *P. ovale* et le troisième a présenté un accès palustre pendant sa mission.
- Cinq cas de la CI :
- Un cas autochtone de la RCA a rapporté avoir déjà présenté un accès palustre en 2006.

b. 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 42 jours avec un minimum de 2 jours et un maximum de 6 mois.

Le délai varie en fonction des espèces, il était d'une moyenne de 23 jours pour *P. falciparum*, de 8 jours pour *P. malariae* et de 100 jours pour *P. ovale*.

c. Aspects cliniques :

Parmi la population totale, tous nos patients ont rapporté la notion de fièvre (100%).

Les signes cliniques autres que la fièvre sont représentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : les différents aspects cliniques rencontrés chez la population étudiée

Critères cliniques	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Fièvre	30	100
Céphalées	23	76,7
Troubles digestifs	12	40
Troubles respiratoires	06	20
Troubles neurologiques	01	3,3

### 3. Données parasitologiques et biologiques :

#### a. Espèces plasmodiales :

Soixante sept pour cent de la population étudiée (20 cas) avaient une infection à *P. falciparum*, 23% à *P. ovale* (7 cas), 7% à *P. malariae* (2 cas) et 3% (1 cas) avait une association de *P. falciparum* et *P. ovale*.



Figure 2 : Répartition des différentes espèces plasmodiales

#### b. Parasitémie :

La parasitémie moyenne était de 1% avec des extrêmes entre < 0,01 et 8%.

#### c. Troubles hématologiques :

Parmi les 30 patients impaludés, six (20%) présentaient une anémie et 28 (93%) avaient une thrombopénie au moment du diagnostic.

### 4. Protocole thérapeutique :

Le traitement consistait en l'administration de la quinine diluée dans le sérum glucosé par VIV en dose de charge de 17 mg/kg en 4 heures, ensuite perfusion de 8 mg/kg en 4 heures 3 fois par jour pendant 2 jours. Dès que l'état du malade le permettait, un relai par voie orale par la même dose était instauré pour une durée totale du traitement de 7 jours.

# DISCUSSION

# I. EPIDEMIOLOGIE :

## 1. Agents pathogènes :

### 1.1. Classification

L'agent pathogène du paludisme appartient :

Phylum des *Apicomplexa*

Classe des *Sporozoa*

Sous classe des *Coccidia*

Ordre des *Eucoccidiidae*

Sous ordre des *Haemosporina*

Famille des *Plasmodiidae*

Genre *Plasmodium*

Les quatre espèces de *Plasmodium* connues parasites pour l'homme sont : *P.vivax*, *P.ovale*, *P.malariae* et *P.falciparum*. Une cinquième espèce, *P knowlesi*, qui n'affectait que les primates (singes et macaques) a récemment été identifiée comme agent pathogène pour l'homme.

*Plasmodium vivax* et *P. falciparum* sont les plus rencontrés. L'infection à *P. falciparum* est la plus sévère par l'accès pernicieux grave voire mortel qu'elle peut entraîner.

Le premier cas de paludisme à *P.knowlesi* a été rapporté en 1965 à Pahang en Malaisie [4]. En 2004, une grande population infectée par *P. knowlesi* a été identifiée dans la Malisienne de Bornéo [5]. Depuis, il y a eu des rapports de cas de *P. knowlesi* chez les humains en Malaisie, Philippines, Singapour et la Thaïlande. Ce parasite est transmis par la pique d'un moustique : *Anopheles leucosphyrus*.

### 1.2- Morphologie et cycle évolutif :

La morphologie change sans cesse dans son aspect et sa taille, au cours du cycle biologique. Les plasmodies sont des parasites intracellulaires dont la

multiplication nécessite un hôte intermédiaire vertébré (homme) hébergeant le cycle asexué ou schizogonie, et un hôte définitif invertébré (anophèle) chez qui se déroule la multiplication sexuée ou sporogonie. [6]

### 1.2.1 Chez l'homme

Au cours d'une piqûre, l'anophèle femelle infestée injecte avec sa salive dans un vaisseau sanguin, des sporozoïtes (éléments fusiformes de 8 à 12 micromètres de diamètre) localisés dans ses glandes salivaires. Ces sporozoïtes se répartissent rapidement dans tout l'organisme, pénétrant activement et indifféremment dans différents types cellulaires. Seuls les sporozoïtes ayant gagné le foie et franchi une dernière barrière constituée par les cellules de Küpffer, poursuivent leur cycle : c'est la schizogonie tissulaire ou cycle exo-érythrocytaire. Le sporozoïte pénètre dans l'hépatocyte et se transforme en trophozoïte, puis en schizonte. A maturité le schizonte hépatique encore appelé corps bleu, éclate, libérant des mérozoïtes : formes uninucléées qui initieront la phase érythrocytaire. Le mérozoïte de provenance tissulaire pénètre dans l'hématie par endocytose et s'y transforme en trophozoïte jeune. Aux dépens de l'hémoglobine dont il se nourrit, le trophozoïte élabore des grains de pigment noir : l'hémozoïne, résidu voisin de l'hématine. Parvenu à maturité il se forme un schizonte composé d'un certain nombre de mérozoïtes qui se disposent en une forme régulière appelée « corps en rosace », avec le pigment rassemblé au centre du schizonte. Le corps en rosace mûr se dilate puis éclate, libère le pigment et les mérozoïtes qui vont parasiter des hématies vierges. Il semble que c'est l'éclatement quasi simultané des corps en rosace appartenant à la même génération qui provoque l'accès fébrile observé au cours du paludisme. [6,7]

Cet accès fébrile est de type :

Tierce : toutes les 48 heures, pour *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*.

Quarte : toutes les 72 heures, pour *P. malariae*.

## Amorce du cycle sporogonique dans le sang

Plus ou moins tôt après l'invasion du sang, certains trophozoïtes installés dans les hématies vont subir une évolution particulière. Leur développement va aboutir non à la formation des schizontes, mais à la formation de gamétocytes mâles et femelles. Ces gamétocytes dépourvus de tout pouvoir pathogène ne peuvent plus évoluer chez l'homme, ils sont les seuls éléments aptes à contaminer l'anophèle femelle.

### 1.2.2. Chez l'anophèle femelle

En prenant un repas de sang sur un sujet infesté, l'anophèle femelle absorbe les différents stades du parasite. Les éléments asexués : trophozoïtes et schizontes sont digérés. Seuls les gamétocytes poursuivent leur développement.

Le gamétocyte mâle, parvenu dans l'estomac du moustique, libère 4 à 8 éléments minces, allongés, flexueux, mobiles : c'est le phénomène de l'exflagellation. Ces éléments sont appelés microgamètes. Quant aux gamétocytes femelles, ils subissent une maturation et deviennent des gamètes femelles ou macro gamètes. L'un des microgamètes pénètre dans le macrogamète ; les deux noyaux fusionnent, il y a fécondation et formation d'un œuf mobile appelé ookinète. Cet ookinète, grâce à sa mobilité va s'enfoncer dans la paroi de l'estomac du moustique pour finalement s'immobiliser entre l'épithélium et la couche musculaire. Il devient un oocyste qui va grossir pour atteindre et même dépasser 60 micromètres de diamètre. Le noyau de l'oocyste se divise plusieurs fois, les divisions cytoplasmiques suivent. Il se forme ainsi à l'intérieur de l'oocyste des milliers d'éléments, qui d'abord arrondis, vont devenir fusiformes, allongés : les sporozoïtes. Parvenu à maturité, l'oocyste éclate et libère les sporozoïtes qui vont envahir les glandes salivaires du moustique. L'anophèle devenu infectant contaminera un nouvel individu en lui inoculant lors d'un repas de sang, des sporozoïtes. La durée du cycle

sporogonique est en moyenne de 10 à 40 jours, en fonction de la température, de l'humidité de l'air, de l'espèce plasmodiale hébergée par l'anophèle. [6]

D'une façon générale *P. falciparum* et *P. vivax* évoluent plus rapidement que *P. ovale* et *P. malariae* surtout.

Le cycle sporozoïque n'est possible qu'au-dessus d'une certaine température : 17° C pour *P. vivax* et *P. malariae*.

Dans notre série, A l'instar des séries de cas rapportées par Migliani R *et al*, Lamblin A *et al*, Belhadj S *et al* et El Wartiti MA *et al*, *P. falciparum* était l'espèce la plus prédominante [8,9,10,11]. D'ailleurs c'est l'espèce la plus dangereuse vu le risque d'accès pernicieux. La prise en charge à temps de nos patients a permis d'éviter l'évolution grave parfois due à cette espèce. La deuxième espèce retrouvée était *P. ovale*. La possibilité de développement d'hypnozoïtes au niveau du foie, pouvant différer le passage d'hématozoaires vers le sang et retarder l'apparition des symptômes pour cette espèce, pourrait allonger le délai d'apparition des signes cliniques [6]. D'ailleurs, un de nos patients ayant présenté une infection due à cette espèce avait un délai d'apparition des symptômes de 6 mois. La non sensibilité des hypnozoïtes aux médicaments utilisés en chimioprophylaxie rendrait cette dernière peu efficace pour la prophylaxie contre ce type plasmodial. L'espèce *P. malariae* retrouvée chez deux cas est également caractérisée par ses longues durées d'incubation et la chimioprophylaxie serait également peu efficace. Dans la série de Migliani *et al* comprenant 49 cas ayant été infectés par *P. malariae*, le délai moyen d'apparition des symptômes était de 98,5 jours. Cependant pour notre série ne comprenant que deux cas, ce délai moyen n'était que de 8 jours. Cette différence serait due au faible effectif dans notre série.

## 2. La Transmission

### 2-1- Les vecteurs

Les vecteurs du paludisme humain appartiennent tous au genre *Anopheles*.

Les anophèles appartiennent au phylum des Arthropodes, à la classe des Insectes, à l'ordre des Diptères, au sous-ordre des Nématocères, à la famille des Culicidae à la sous famille des Anophelinae et au genre *Anopheles*.

On compte environ 400 espèces anthropophiles et zoophiles d'anophèles dans le monde. Mais seules 60 d'entre elles sont des vecteurs de paludisme dans les conditions naturelles. Les mâles se nourrissent uniquement de jus sucrés, ils ne piquent pas. Les femelles ont besoin de protéines pour assurer le développement de leurs ovaires ; elles le puisent dans le sang des vertébrés, dont l'homme. Seules les femelles sont donc capables de transmettre le paludisme. [6,12]

En Afrique tropicale les vecteurs majeurs sont :

*Anopheles gambiae* qui est un complexe d'espèces :

*Anopheles arabiensis*,

*Anopheles melas*,

*Anopheles gambiae* (ss).

*Anopheles funestus*.

*Anopheles moucheti*.

*Anopheles nili*.

### 2.2. Réservoir de parasites

L'homme infecté et l'anophèle femelle constituent les réservoirs de parasites pour les principales espèces. Cependant, *P. malariae* peut être retrouvé chez le singe.

### 2.3. Mode de contamination

Ils sont de trois ordres :

#### 2.3.1 Transmission par piqûre d'anophèle femelle infestée :

Elle est assurée par des anophèles femelles anthropophiles âgés, porteurs de sporozoïtes dans leurs glandes salivaires. Lors d'un repas sanguin chez un sujet infesté, l'anophèle ingère en même temps les formes plasmodiales infectantes. Ces plasmodies sont inoculées à un sujet sain lors d'une nouvelle piqûre. Ce mode de transmission est le plus habituel.

#### 2.3.2 Transmission par transfusion sanguine ou accident

Elle résulte de la transfusion de sang parasité provenant de donneurs plus ou moins anciennement infestés apparemment sains : c'est « le paludisme de seringue », rencontré chez les malades transfusés, les toxicomanes et.

#### 2.3.3 Transmission congénitale

C'est la transmission de la mère à l'enfant par le sang placentaire : c'est le paludisme congénital [6,13].

### 2.4 Hôtes réceptifs

Tous les hommes sont réceptifs mais on observe une résistance innée chez les sujets présentant des antigènes DUFFY sur leurs hématies et chez les sujets présentant une hémoglobinopathie de type S.

### 2.5 Les facteurs favorisant la transmission

#### 2.5.1 La température

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

#### 2.5.2 L'eau et l'humidité

Les eaux stagnantes constituent les gîtes larvaires. Les pluies, en entretenant ces eaux, participent à la multiplication des vecteurs et à l'endémie palustre.

L'humidité influe positivement sur la longévité du vecteur. Le climat tropical, sévissant les pays où séjournèrent la majorité de nos cas, était favorable à la pullulation des anophèles vecteurs du paludisme.

#### 2.5.3 Les facteurs anthropiques

Des modifications du réseau hydrographique (barrage et irrigations) entraînent la prolifération des vecteurs.

Les modifications des couverts végétaux, la déforestation, favorisent la multiplication des espèces dans les mares ensoleillées.

Le développement des transports, favorisant les mouvements de population, entraîne une dissémination des vecteurs.

Les conditions socio-économiques défavorables, (promiscuité), peuvent favoriser la transmission.

#### 2.5.4 Les facteurs individuels

Grossesse : la diminution de l'immunité au cours de la grossesse expose la femme enceinte à un paludisme grave.

Age : les enfants de 0 à 5 ans sont les plus exposés du fait de leur immunité encore imparfaite.

Profession : toute profession exposant l'homme à la maladie : médecins, infirmiers, sages-femmes, techniciens de laboratoire.

### 3. La répartition géographique

#### 3.1. Etat du paludisme dans le monde :

Le développement considérable du tourisme, des relations d'affaires et des interventions humanitaires ou militaires entraîne une augmentation des déplacements des populations. Quelle que soit la durée du séjour, ces populations entrent en contact avec l'environnement d'accueil, avec un risque potentiel de

développer à court, moyen, ou long terme des pathologies d'importation. L'accès palustre fait payer un lourd tribut aux voyageurs se rendant en zone tropicale.

En effet, le paludisme est un enjeu majeur de santé publique par la fréquence et la létalité de ses formes graves. C'est la maladie parasitaire la plus fréquente dans le monde. La moitié de la population mondiale est exposée à ce risque, soit 3,3 milliards de personnes, et l'OMS évalue l'incidence à 250 millions de cas par an. La mortalité annuelle pratiquement toujours due à *P. falciparum* est de 1 million de morts dont une grande proportion d'enfants de moins de 5 ans (un enfant de moins de cinq ans meurt toutes les 30 secondes en Afrique). [14]

D'après le Rapport 2011 sur le paludisme dans le monde, l'incidence du paludisme et les taux de mortalité ont baissé dans toutes les régions du monde ces dix dernières années. Selon les estimations, il y a eu, en 2010, 216 millions de cas de paludisme dans les 106 pays et territoires d'endémie. On estime que 81% des décès sont survenus dans la Région africaine de l'OMS. [14]

Les taux de mortalité attribuables au paludisme ont baissé, depuis 2000, de plus de 25% au niveau mondial et de 33% dans la Région africaine de l'OMS. Ces progrès ont été possibles grâce à une extension considérable, depuis dix ans, des mesures visant à combattre et à prévenir le paludisme, notamment grâce à l'utilisation à grande échelle des moustiquaires, à l'amélioration des outils de diagnostic et à une meilleure disponibilité des médicaments antipaludiques. [14]

Le paludisme sévit actuellement dans la ceinture de pauvreté du monde, c'est-à-dire dans les zones tropicales et intertropicales, à l'état endémique. Il est surtout redoutable en zone tropicale où il existe *P. falciparum*, agent du paludisme grave, potentiellement mortel. Les zones impaludées se répartissent ainsi :

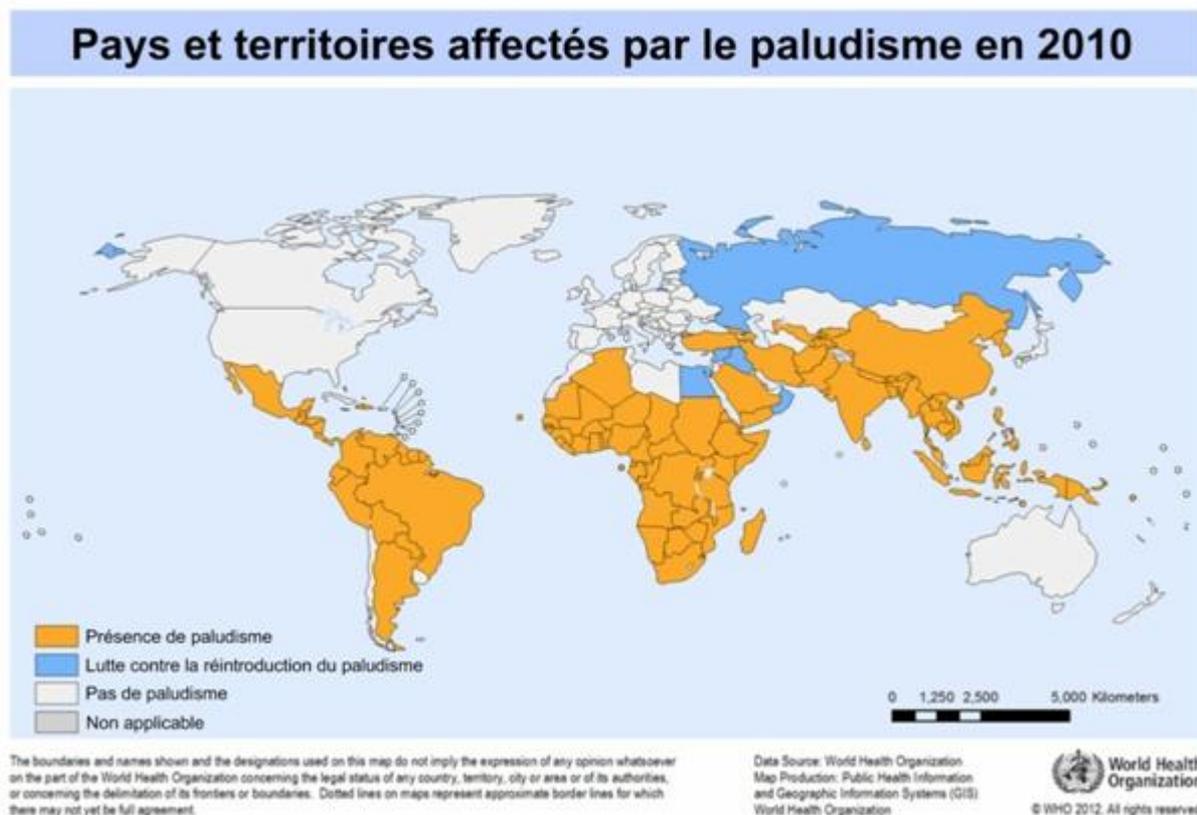
Afrique : le paludisme est largement répandu dans toute l'Afrique intertropicale et à Madagascar ; par contre il est rare en Afrique du Nord.

Amérique : le paludisme est présent en Amérique centrale, en Amérique du Sud où il est en progression, en particulier au Brésil, dans les Guyanes et en Haïti. Par contre aux Antilles françaises et en Amérique du Nord il est absent.

Asie : il sévit intensément en Asie mineure, dans la péninsule indienne, en Birmanie, en Chine, en Thaïlande et au Vietnam.

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

Europe : le paludisme a été éradiqué et a disparu de ses anciens foyers. Mais on observe le paludisme d'importation, surtout en France, qui est en pleine augmentation du fait de l'essor des déplacements vers les pays tropicaux et une chimioprophylaxie mal observée



### 3.2. Etat du paludisme au Maroc :

Depuis des siècles, le Maroc pays d'Afrique du Nord très riche en milieux aquatiques, a connu de grandes endémies meurtrières du paludisme, allant jusqu'à 30% de mortalité dans certaines localités [15]. Pour faire face à cette situation, le Maroc a entrepris en 1965 un programme national de lutte contre le paludisme.

*P. vivax* est quasiment la seule espèce parasitaire autochtone (aucune chimiorésistance à cette espèce n'a été décrite). Le dernier cas dû à *P. falciparum* remonte à 1974, mais des cas importés persistent [16].

Depuis 2004, date du dernier cas autochtone, le Maroc connaît un arrêt de la transmission active du paludisme [17]. En Mai 2010, l'organisation mondiale de la santé a certifié le Maroc pays indemne de paludisme autochtone, attestant la capacité du pays à maintenir cette élimination, grâce à la vigilance des services sanitaires responsables de la lutte contre le paludisme.

Cependant, du fait de l'intensification des relations avec des pays de forte endémicité, surtout en Afrique subsaharienne, et dont il résulte des mouvements permanents de personnels civils et militaires, nous assistons à l'apparition d'un nouveau profil épidémiologique : le paludisme d'importation.

Les cas de paludisme importés représentent actuellement une source potentielle de réintroduction de la maladie sur le territoire marocain, où les conditions climatiques et écologiques restent propices au développement du *Plasmodium*. On estime qu'une centaine de cas sont notifiés chaque année parmi les militaires assurant des missions humanitaires, les touristes, les hommes d'affaires et les étudiants se rendant en zone subsaharienne et aussi au sein des sujets immuns résidents en zone impaludée et perdant leur état de prémunition au cours de leur séjour au Maroc.

Le paludisme importé est la cause principale des fièvres au retour d'un séjour en zone intertropicale. Ce paludisme d'importation, dont la prévention est souvent

négligée par les voyageurs, n'est cependant ni rare ni anodin ; la fréquence et la sévérité des infections à *P. falciparum*, espèce responsable des formes graves, à évolution imprévisible et parfois mortelles, rendent impératif un diagnostic biologique rapide et fiable, et un traitement précoce et adéquat.

La surveillance épidémiologique du paludisme au Maroc repose sur la déclaration obligatoire de cette maladie aux autorités médicales les plus proches. Cette déclaration est réglementée par le décret Royal n° 554-65 du 17 Rabii I 1387 (26 juin 1967) et dont les modalités d'application sont fixées par l'arrêté Ministériel n° 683-95 du 30 Chaoual 1415 (31 mars 1995).

Concernant notre étude, En 2012, le nombre de cas de paludisme d'importation a augmenté dans notre hôpital. La majorité des cas étaient des militaires ayant séjourné essentiellement en CI et en RDC. La moitié du bataillon marocain en mission dans le cadre de l'opération des nations unis en CI (ONUCI) a changé de lieux de déploiement en 2012. En effet en 2011, ils étaient installés dans les localités de Bouaké située au nord et dans Divo et San-Pédro situées au sud (Figure 1). Dans ces anciens sites, les militaires étaient bien installés dans des abris préfabriqués étanches et munis de moustiquaires. Cependant, dans les nouveaux lieux d'exercice, ces soldats de l'ONU se trouvaient logés transitoirement dans des tentes avant l'achèvement de construction de logements préfabriqués. Ceci aurait eu comme conséquence une incidence plus élevée d'accès palustre au sein de ces unités. Les trois nouveaux sites sont tous situés au sud où sévit un climat équatorial marqué par un degré hygrométrique élevé favorable à la transmission du paludisme. La localité de Tai située en pleine zone forestière paraît être plus impaludée. Cette région a été classée dans une zone d'holoendémie palustre selon la classification de Yaoundé [18].

En RDC, avant 2010, la totalité du contingent marocain se trouvait à Bunia qui est une région montagneuse où le paludisme sévirait sous un mode instable. Après

cette année, 94% du bataillon a changé de site d'affectation vers la région de Dingu située à une faible altitude. Le risque du paludisme y serait plus important. Cette analyse reste toutefois insuffisante pour expliquer le nombre de cas plus important observés en 2012 qu'en 2011 dans notre hôpital.

Pour toutes ces raisons, malgré la prise régulière de chimioprophylaxie, rapportée par les militaires, elle ne serait plus suffisante pour se protéger de manière efficace du risque paludéen important dans ces lieux (Tableau 1). La part non négligeable de cas avec antécédent palustre aussi bien en RDC qu'en CI témoigne de cette importante intensité de transmission. Le fait qu'il ne s'agissait que de militaires en permission, la morbidité liée au paludisme serait importante au sein de ces militaires.

Dans le cadre de la coopération « sud-sud », beaucoup de marocains prennent l'Afrique sub-saharienne comme destination soit pour exercer du commerce ou travailler dans des sociétés notamment marocaines ayant investi dans cette partie d'Afrique. Les deux cas marocains civils dans notre série illustrent bien le risque paludéen auquel se trouve soumise cette catégorie socio-professionnelle. De même, le Maroc accueille des étudiants et des stagiaires militaires sub-sahariens. Ces derniers, après une période de non exposition au paludisme, perdent progressivement leur prémunition vis-à-vis de cette maladie [19]. Par conséquent, une fois de retour, lors de vacances par exemple dans leur pays natif, ils risquent de faire des accès palustres comme c'était le cas pour les deux militaires centrafricains.

## II. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

Les manifestations cliniques du paludisme sont diverses dans leur expression et leur gravité. Elles dépendent d'une part de l'espèce plasmodiale et de l'intensité de l'infestation, d'autre part de l'hôte et de sa prémunition.

### 1- Accès simples

#### 1.1. Primo invasion

Elle touche les sujets neufs non immuns et les enfants vivant en zone d'endémie.

- Incubation :

Elle correspond à la durée de la phase hépatocytaire (7 à 12 jours pour *P. falciparum* mais elle peut atteindre 6 à 9 mois pour certaines souches) et est totalement asymptomatique.

- Invasion :

Elle est marquée par l'apparition d'une fièvre brutale, continue, souvent accompagnée d'un malaise général avec myalgies, céphalées, et parfois troubles digestifs (anorexie, douleurs abdominales, nausées, vomissements et même parfois diarrhée). On parle « d'embarras gastrique fébrile ». L'examen clinique est à ce stade souvent normal, le foie et la rate ne sont pas palpables. Ultérieurement le foie peut augmenter de volume et devenir un peu douloureux, la rate devient palpable au bout de quelques jours, les urines sont rares, foncées et peuvent contenir des protéines. On observe parfois un bouquet d'herpes labial.

Le tableau clinique est donc totalement non spécifique et le risque majeur est de « passer a côté du diagnostic » si l'on n'a pas la notion d'un voyage en zone d'endémie. Or le malade peut, a tout moment et en quelques heures, évoluer de

« l'accès simple » (c'est à dire non compliqué) vers un accès grave, d'évolution rapidement mortelle en l'absence d'une prise en charge adaptée.

Au début de l'épisode, aucun argument épidémiologique, clinique ou biologique, ne permet de faire un pronostic et de savoir si un patient évoluera ou non vers un tableau grave.

En conséquence le diagnostic du paludisme est une urgence médicale :

« Toute fièvre chez un patient de retour d'une zone d'endémie palustre EST UN PALUDISME jusqu'à preuve du contraire ».

### 1.2- accès palustre à fièvre périodique

Cette forme clinique correspond à la description de la triade classique de l'accès palustre : « frissons, chaleur, sueurs » survenant tous les 2 ou 3 jours.

En pratique elle n'est observée de manière typique que dans les infestations à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*, faisant suite à un accès de primo invasion non traité, mais pouvant survenir longtemps après l'épisode fébrile initial.

L'accès est souvent précédé d'une phase prodromique, toujours identique chez un même patient, qui associe lassitude et troubles digestifs. L'accès débute classiquement le soir et dure une dizaine d'heures, associant successivement :

- stade de frissons : agité de frissons violents, le malade se blottit sous ses draps alors que sa température atteint 39°C. La rate augmente de volume, la tension artérielle diminue. Cette phase dure environ une heure.
- stade de chaleur : la température peut dépasser 40°C, la peau est sèche et brûlante et le malade rejette ses draps. Cette phase s'accompagne de céphalées et de douleurs abdominales ; elle dure 3 à 4 heures. La rate diminue de volume.
- stade de sueurs : ce sont des sueurs profuses qui baignent le malade. Le malade émet des urines foncées, la température s'effondre brusquement, avec même parfois une phase d'hypothermie. La tension artérielle

remonte. Ce stade dure 2 à 4 heures et s'accompagne d'une sensation de bien-être, d'euphorie, concluant la crise.

Cette crise typique correspond à la schyzogonie érythrocytaire. Le rythme des accès est donc fonction de l'espèce :

- fièvre tierce avec clocher thermique survenant à J1, J3, J5 ... Elle correspond à une schizogonie de 48 heures. En pratique elle peut être régulière et correspondre à une infection par *P. vivax* ou *P. ovale* (fièvre tierce bénigne). Elle peut être irrégulière et faire suite à un accès de primo-invasion à *P. falciparum* (fièvre tierce maligne). Dans ce dernier cas il faudra toujours redouter l'évolution, toujours possible, vers un accès grave.
- fièvre quarte avec clocher thermique survenant à J1, J4, J7 ... Elle correspond à une schizogonie de 72 heures et elle est donc observée exclusivement au cours des infections à *P. malariae*. Quelle que soit l'espèce en cause, la répétition de ces accès s'accompagne d'une anémie et d'une splénomégalie progressivement croissante. Cela explique que tout paludisme, même du à une espèce autre que *P. falciparum*, peut à terme avoir des répercussions graves, notamment chez les enfants.

Dans notre série, les signes cliniques étaient apparus le premier semestre et surtout les trois premiers mois après le retour. Ce délai était plus court pour *P. falciparum* et plus long pour *P. ovale*, ce qui rejoint les résultats retrouvés chez les militaires Français en Côte d'Ivoire dans l'étude de Migliani R et al [8].

La fièvre constituait le maître symptôme de cette parasitose (Tableau 2). Ceci souligne la conduite à tenir classique devant toute fièvre après retour d'une zone d'endémie qui consiste à rechercher avant tout un accès palustre. La présence de ce signe associé à des céphalées et/ou des troubles digestifs, respiratoires ou neurologiques augmenterait la probabilité diagnostique de cette pathologie d'autant plus si ces symptômes apparaissent pendant les 6 mois après le retour de la zone d'endémie.

## 2- Accès graves

Le neuropaludisme, fait partie des formes graves du paludisme, il est dû essentiellement à *P. falciparum*. Il s'agit d'une urgence médicale majeure pouvant mettre en jeu le pronostic vital surtout chez l'enfant. On note une fièvre très élevée atteignant 40°C ou plus ; des troubles neurologiques réalisant typiquement le tableau d'un coma fébrile d'intensité variable mais le plus souvent calme. Des convulsions peuvent survenir généralisées ou localisées, associées à des troubles du tonus, des manifestations psychiatriques peuvent être associées.

## 3- Cas particuliers

### 3.1- Paludisme de l'enfant

Le paludisme est la première cause de mortalité infantile mondiale, la première cause des convulsions fébriles en Afrique noire.

Les accès sont fréquents jusqu'à l'adolescence où les survivants sont prémunis. Le paludisme est toujours potentiellement grave chez l'enfant. Le diagnostic, parfois difficile, doit être envisagé devant tout syndrome fébrile. Le traitement doit être urgent pour éviter l'évolution vers les symptômes neurologiques graves pourvoyeurs de séquelles, et qui peuvent évoluer vers la mort.

### 3.2- Paludisme de la femme enceinte

En zone d'endémie le paludisme est un risque important pour la femme enceinte, qui est susceptible surtout dans le dernier trimestre de la grossesse. Les anémies maternelles sont fréquentes, mais aussi la prématurité, le petit poids de naissance, les avortements, la rétention d'oeuf mort, les hémorragies du post partum, et la transmission à l'enfant : c'est le paludisme congénital.

### III. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

Le diagnostic biologique du paludisme est une urgence. Il est défini par la présence de formes asexuées de *Plasmodium* à l'examen microscopique. L'objectif fixé par la conférence du consensus de 1999 et par les recommandations de l'OMS [] est d'obtenir un délai de résultat inférieur à 2 heures.

#### 1. Prélèvement :

Le prélèvement est constitué de quelques gouttes de sang recueillies par pique au vaccinostyle au bout du doigt, au lobe de l'oreille ou, chez les jeunes enfants, au talon, mais également par ponction veineuse sur anticoagulant (tube EDTA).

#### 2. Diagnostic :

Depuis la découverte des *Plasmodium* par Laveran en 1880, le diagnostic biologique de paludisme repose sur l'examen microscopique de frottis minces et de gouttes épaisses préalablement colorés.

C'est un diagnostic direct qui se base sur l'identification morphologique des formes asexuées dans le sang humain. Ce sont des méthodes faciles et peu onéreuses, qui ne nécessitent aucun appareillage particulier, une lame et lamelle et un microscope optique sont suffisants. Cependant, elles nécessitent des microscopistes entraînés du fait des déformations du parasite et des artéfacts qui peuvent gêner la lecture.

##### 2.1. Frottis sanguin mince :

Cette technique consiste à étaler sur une lame porte objet bien dégraissée, 2 µl de sang par un geste rapide et régulier à l'aide du petit bord mousse d'une autre lame (tenue à 45° de la lame portant la goutte de sang) afin d'obtenir une fine

couche mono-érythrocytaire. Le frottis est ensuite séché, puis coloré au RAL 555 (permet une coloration de qualité en moins d'une minute) [20,21]

La lecture dure au minimum 20 minutes, à l'objectif à immersion x 1000 ( $\approx$  400 champs). Le seuil de détection est de l'ordre de 150 parasites/ $\mu$ l et dépend de l'expérience du biologiste. [21]

Après identification de l'espèce, on calcule la parasitémie, qui correspond au nombre d'hématies parasitées par 1000 globules rouges (résultat en pourcentage). Une parasitémie supérieure ou égale à 4% est un indice de gravité [22].

Les principaux avantages de la technique sont : la réalisation rapide, le cout modéré, le calcul de la parasitémie (dépend du moment de prélèvement au cours du cycle érythrocytaire parasite) et l'identification d'espèce aisée. C'est la technique la plus utilisée par les laboratoires de routine [23].

L'identification d'espèce est plus aisée avec le frottis mince qu'avec la goutte épaisse. Cependant, un étalement de mauvaise qualité, non monocellulaire, est « illisible ». Un étalement mal coloré (trop clair, trop foncé ou avec des dépôts de colorants) est difficile à « lire » et peut être à l'origine de résultats erronés.

Une faible parasitémie, ainsi que la présence de formes atypiques peut compliquer l'identification précise de l'espèce plasmodiale en cause (ce qui est essentiel d'un point de vue aussi bien pronostique que thérapeutique). Dans ce cas, la lecture doit être longue et on ne peut parler de négativité qu'après étude d'un minimum de 50 000 hématies correspondant à environ 200 champs au grossissement x 1000.

Trois pièges de lecture sont à éviter :

- Les plaquettes collées sur les hématies, colorées en bleu, peuvent être prises pour du cytoplasme parasitaire, mais on n'observe pas de noyaux rouges ;
- A l'inverse, les corps de Jolly peuvent être pris pour des noyaux d'hématozoaires en particulier de *P. falciparum*, mais on n'observe pas de cytoplasme bleu.
- Des dépôts de colorants superposés à des globules rouges peuvent tromper un œil non averti. On comprend l'importance de la qualité de la coloration, le bichromatisme des parasites étant essentiel pour leur reconnaissance.

Tableau I : Caractéristiques morphologiques des Plasmodium humains dans les frottis minces [24]

	P. falciparum	P. vivax	P. ovale	P. malariae
Modification de l'hématie	hématie de taille normale normochrome Tâches de Maurer notamment en présence d'un trophozoite âgé	hématie de grande taille acidophile granulations de Schiiffner	hématie de taille légèrement augmentée, souvent de forme ovale et frangée normochrome granulations de Schiiffner	hématie de taille normale ou diminuée normochrome aucune granulation, parfois fin pointillé de Ziemann
Trophozoite jeune	petit et délicat (2-3 $\mu\text{m}$ ) présente souvent deux taches de chromatine en haltère polyparasitisme fréquent, formes marginées accolées au bord interne de l'hématie	assez gros (4-5 $\mu\text{m}$ ), avec une ou deux taches de chromatine épaisse parfois deux anneaux par hématie	de taille moyenne, précoce polyparasitisme fréquent	de petite taille avec pigment grossier
Trophozoite âgé	taille moyenne en général compact pigment granulaire parfois présent	de grande taille, en général amiboïde pigment sous forme de bâtonnets fins	de taille moyenne, non amiboïde pigment grossier	de petite taille, souvent allongé en bande équatoriale pigment grossier
Schizonte mature	rare dans le sang périphérique 6 à 26 petits merozoïtes et une masse pigmentaire centrale	de grande taille, remplissant l'hématie 12 à 24 grands merozoïtes, pigment en amas, corps en rosace	plus petit que ceux de P. vivax 6 à 12 merozoïtes, pigment dense et foncé	petit, prenant un aspect en marguerite 6 à 12 grands merozoïtes, pigment grossier
Gamétocyte	en forme de croissant, à noyau unique	sphérique, compact à noyau unique et au pigment grossier	sphérique mais de petite taille, et compact à noyau unique au pigment grossier	sphérique, de petite taille, compact à noyau unique
Aspect général du frottis	monotone, il n'y a souvent que des trophozoïtes		panache, très polymorphe avec différents stades morphologiques présents	

## 2.2. La goutte épaisse

La technique dite de goutte épaisse, décrite par Ross en 1903, est encore à l'heure actuelle la technique de référence pour l'OMS dans la détection de *Plasmodium* dans le sang capillaire ou veineux prélevé sur anticoagulant [25].

Cette technique de concentration permet de révéler la présence de parasites du genre *Plasmodium* par coloration de leur noyau et de leur cytoplasme après lyse des hématies et deshémozoinisation de la préparation. Elle permet une concentration des parasites et présente un seuil de détection de l'ordre de 10 à 50 parasites/ $\mu$ l de sang [22].

Elle comporte 3 étapes principales pour sa réalisation, à savoir le dépôt et le séchage de l'échantillon de sang total sur une lame en verre, la deshémozoinisation du sang séché, et en fin la coloration de la préparation.

Cependant, cette technique présente quelques désavantages. Elle n'a pas d'autres indications, dans la nomenclature des actes de biologie médicale, que la recherche de *Plasmodium* dans le sang (elle est donc peu pratiquée hors zone d'endémie palustre). Elle est plus ou moins délicate, du fait que la lyse par choc osmotique décrite par Ross altère souvent les parasites qui sont ainsi difficiles à identifier par un œil peu exercé. Cela nécessite une solide expérience et une longue pratique, ce qui est exceptionnellement le cas dans la plupart des laboratoires. Par ailleurs, il convient de repérer et d'identifier des *Plasmodium* dont les hématies-hôtes ont disparu ce qui rend la lecture encore plus difficile (la parasitémie est déterminée par le nombre de *Plasmodium* pour 200 leucocytes). Enfin, le temps de séchage est souvent long (jusqu'à 12 heures) [25].

### Variante de la goutte épaisse (goutte épaisse rapide)

En vue d'une amélioration de la goutte épaisse, l'OMS a recommandé l'utilisation d'une variante dite « goutte épaisse rapide » ou GER.

Un volume de dépôt de l'échantillon calibré à 2  $\mu\text{l}$  présente plusieurs avantages : un étalement homogène, un séchage rapide et un rendu des résultats quantitatifs en parasite par  $\mu\text{l}$  pour les faibles parasitémies. Si le volume de 2  $\mu\text{l}$  peut paraître insuffisant en comparaison des 5 à 20  $\mu\text{l}$  habituellement recommandés, il est largement suffisant en pratique puisque l'examen de la totalité de la goutte est largement supérieur aux 0,25 à 0,5  $\mu\text{l}$  examinés lorsqu'on lit comme à l'habitude 100 à 200 champs microscopiques au grossissement x 1000. Concernant le séchage à l'étuve ou au sèche-cheveux, il permet de réduire cette étape à 1 à 2 minutes au maximum [26].

L'utilisation de la saponine comme agent hémolysant permet d'éviter les artéfacts obtenus avec l'eau de robinet comme agent hémolysant. La coloration fait ensuite appel à un colorant rapide RAL 555. Les avantages de cette technique est donc une réalisation rapide (environ 10 minutes hors lecture). Un rendu de résultat rapide (médiane à 45 minutes) et une sensibilité équivalente à la technique non modifiée avec un seuil de détection à 4 parasites/ $\mu\text{l}$ . la totalité de la GER est lue à l'objectif à immersion x 1000. La GER calibrée à 2  $\mu\text{l}$  permet de rendre un résultat quantitatif pour les pauci-parasitémies (<150 parasites/ $\mu\text{l}$ ), le résultat s'exprime soit en nombre de parasites pour 200 globules blancs (GB), soit en nombre de parasites pour 2  $\mu\text{l}$  de sang total (si <1 parasite/ 200 GB).

### 2.3. Les tests de diagnostic rapide (antigénémie palustre)

Ces méthodes sont destinées à la recherche dans le lysat de sang de protéines spécifiques des hématozoaires. Il existe de nombreux tests et les principaux détectent soit l'antigène HRP-2, soit la protéine LDH. L'Histidine Rich Protein 2 (HRP-2) est une glycoprotéine spécifique de *P. falciparum* exportée par le parasite dans le cytoplasme du globule rouge et libérée au moment de la rupture des schizontes.

D'autres protéines détectées ne sont pas spécifiques de *P. falciparum* : lactico-déhydrogénase pan-malarique (pLDH) produite par tous les stades érythrocytaires, asexués et sexués, des parasites [27]. Il existe cependant des isomères de pLDH spécifiques d'espèce, utilisés dans les tests de diagnostic rapide. Les tests actuellement commercialisés sont des tests combinés, qui associent la détection de deux ou trois protéines, comprenant le plus souvent l'antigène HRP-2, associé à un isomère de pLDH spécifique de *P. vivax* ou à l'aldolase ou à la pLDH, non spécifiques d'espèce. Un test commercialisé associe la recherche de la pLDH spécifique de *P. falciparum* et la pLDH commune aux quatre espèces.

Pour le diagnostic de *P. falciparum* chez les voyageurs provenant des zones d'endémie, les résultats d'une méta-analyse récente montrent que les tests rapides qui recherchent l'antigène HRP-2 sont plus performants en termes de sensibilité que les tests recherchant les pLDH parasitaires, spécifiques ou non spécifiques d'espèce. Les tests qui associent la recherche de l'antigène HRP-2 à deux autres protéines sont plus performants pour les autres espèces que ceux qui associent la recherche de l'antigène HRP-2 à une seule autre protéine [28]. La détection des espèces plasmodiales à l'aide des protéines pLDH ou de l'aldolase pan-malarique est plus performante pour *P. falciparum* que pour *P. vivax*. Elle est par contre franchement insuffisante pour *P. ovale* et *P. malariae* [27,28].

- Avantages :
  - Rapidité et facilité de mise en œuvre, y compris en garde.
  - Recherche simultanée de *P. falciparum* et d'autres espèces d'hématozoaires ;
  - La sensibilité est supérieure à 95% à partir de 100 parasites par microlitre [29].

- Inconvénients :

Détection prolongée de l'antigène HRP-2 après la clairance parasitaire, en moyenne une à deux semaines, voire plus [30]. Si ce phénomène peut expliquer la plupart des faux positifs, il peut cependant permettre un diagnostic rétrospectif de paludisme à *P. falciparum*. La clairance des pLDH est par contre beaucoup plus rapide et reflète mieux la viabilité des parasites. Par ailleurs, il est positif en présence des gamétocytes isolés ;

Fréquence des faux positifs avec certains tests, chez les patients positifs pour le facteur rhumatoïde [31] ;

Existence de faux négatifs : faibles parasitémies, phénomène de prozone ou mutation/ délétion du gène codant l'antigène HRP-2; diversité génétique de l'antigène HRP-2 [28,32] ;

Nécessité de bonnes conditions de conservation des tests avant utilisation, en évitant les températures élevées et l'humidité [33] ;

Simplicité de mise en œuvre, pouvant être parfois responsable de dérive, imposant une procédure de réalisation claire et dont la compréhension doit être évaluée [34].

#### 2.4. La méthode à l'acridine orange

Le QBC (quantitative buffy coat) malaria test est une technique qualitative de dépistage pour la détection rapide de la présence de Plasmodium dans le sang capillaire ou veineux centrifugé. Comme cela a été montré dès 1965 [35], l'acridine orange est un fluorochrome se fixant sur l'ADN nucléaire et l'ARN cytoplasmique, il donne une fluorescence verte lors d'une excitation à 430 nm et une fluorescence rouge lors d'une excitation à 492-495nm. Son utilisation nécessite un microscope équipé d'une fluorescence.

L'examen porte sur un volume de sang de 40 à 60 µl recueillis dans un tube capillaire pré-imprégné d'oxalate de potassium, d'héparine, d'EDTA et d'acridine

orange [36]. Un flotteur en polystyrène occupant environ 90% du diamètre intérieur du tube est inséré dans le capillaire avant une centrifugation (5min à 5000g dans une centrifugeuse à microhématocrites) qui permet la séparation différentielle des éléments figurés de sang, rassemble les hématies parasitées au voisinage de la couche leucocytaire et les répartit en monocouche autour du flotteur (les gamétocytes ou les schizontes de *P. ovale* ou de *P. vivax* peuvent être retrouvés dans la couche leucocytaire ou dans la frange séparant plasma et plaquettes sanguines). Le tube capillaire est alors disposé sur un support spécial et directement examiné au microscope à fluorescence (émission UV à 350 nm à un grossissement 500 et à l'immersion) [37]. Le contenu du capillaire est examiné sur toute sa longueur, au cours de trois rotations successives. Le noyau des *Plasmodium*, fortement fluorescent, est coloré en vert tandis que le cytoplasme, jaune pâle, est plus ou moins visible. Sept à 10 min de préparation et 5 min de lecture sont nécessaires à ce test. Conservé à +4°C, le test reste lisible une quinzaine de jours, mais à +37°C, seulement 48 heures.

Le seuil de sensibilité est apprécié de façon variable selon les auteurs : 2 *Plasmodium*/µl [38], 4 *Plasmodium*/µl [39] ou 130 *Plasmodium*/µl [40]. S'il est sensible, le test QBC ne permet pas de déterminer la parasitémie ni l'espèce plasmodiale en cause. L'impossibilité d'un diagnostic formel d'espèce est un inconvénient puisque sur le plan pronostic, seul *P. falciparum* peut entraîner des complications graves, voire mortelles avec, sur un plan thérapeutique, un risque élevé de résistances à différents antipaludiques. Enfin c'est une technique qui nécessite un appareillage coûteux, c'est pour toutes ces raisons, que le QBC test n'est quasiment plus utilisé.

## 2.5. L'amplification génique

La PCR est proposée depuis une quinzaine d'années pour le diagnostic du paludisme lié aux différentes espèces plasmodiales [40]. Les méthodes les plus récentes utilisent la PCR en temps réel qui permet d'obtenir un résultat en quelques heures [41,42]. Ces méthodes sont très sensibles et spécifiques et peuvent détecter des parasitémies très faibles, de l'ordre d'un parasite par microlitre, voire moins. La PCR est plus sensible que l'examen microscopique et les tests rapides de recherche d'antigènes plasmodiaux [43].

- Avantages :

Excellente sensibilité, supérieure à celle du frottis mince et des tests rapides de recherche d'antigènes plasmodiaux. Elle permet de dépister de très faibles parasitémies chez des patients chez des patients fébriles et négatifs par les autres méthodes de diagnostic ;

Excellente valeur prédictive négative [43] ;

Capacité de différencier *P. falciparum* et les autres espèces d'hématozoaires ;

Méthode de référence pour la confirmation des infections mixtes ;

Possibilité d'une quantification de l'ADN plasmodial ;

Possibilité d'utilisation de cette méthode pour la recherche de marqueurs moléculaires de résistance aux antipaludiques [44] ;

Capacité de documenter les faux positifs des tests rapides de recherche d'antigènes plasmodiaux.

- Inconvénients

Nécessite un matériel spécifique non accessible à tous les laboratoires. Actuellement réservée à des laboratoires spécialisés et inaccessible en garde, la nuit ou les jours fériés ;

Risque de faux positifs par contamination (comme toute PCR) par des ADN d'amplifications antérieurs, ce qui impose un circuit d'analyse sécurisé ;

Difficulté à rendre le résultat en moins de deux heures (à l'exception de certaines techniques en temps réel) ;

Coût encore supérieur aux autres méthodes de diagnostic.

## 2.6. Les autres examens

L'accès palustre s'accompagne fréquemment d'anomalies hématologiques, dont la plus fréquente est une thrombopénie, chez l'adulte comme chez l'enfant. La thrombopénie s'accroît avec l'intensité de la parasitémie [45]. La découverte d'une thrombopénie chez un patient fébrile doit systématiquement amener le clinicien et le biologiste à évoquer la possibilité d'un paludisme et en fonction du contexte épidémiologique, entraîner une reprise de l'interrogatoire sur les antécédents de séjour en zone d'endémie, avec le cas échéant la réalisation et la lecture d'un frottis et d'une goutte épaisse. Elle doit inciter le biologiste à prolonger la lecture d'un frottis qui paraît initialement négatif et à recourir si nécessaire aux méthodes diagnostiques les plus sensibles (goutte épaisse, recherche d'antigènes, PCR)

Les autres anomalies biologiques, comme la présence d'une anémie, l'absence d'hyperleucocytose ou l'augmentation de la protéine C réactive, ne sont pas spécifiques.

Leur apparition est parfois retardée et elles ne peuvent donc pas correspondre à des examens de première intention.

La sérologie (recherche d'anticorps spécifiques) n'a aucune place dans le diagnostic précoce du paludisme [46].

## IV. TRAITEMENT :

### 1. Les antipaludiques

Il est intéressant de constater que parmi les produits antipaludiques, le premier (quinine) et le dernier (artémisinine) sont des substances naturelles isolées des plantes, et que sur plus de 300 000 molécules de synthèse étudiées, seulement une dizaine s'est avérée efficace.

Le traitement du paludisme s'est compliqué du fait de l'apparition successive de résistance avec les différents antipaludiques.

Les produits antipaludiques comprennent les schizonticides, qui agissent sur les formes érythrocytaires (en cours de cycle évolutif) et les gamétocytocides qui détruisent les gamétocytes. Les gamétocytocides sont des amino-8-quinoléines, en particulier la primaquine. Mais, du fait de sa toxicité hématologique, ce produit a été retiré du marché.

Les schizonticides comprennent des produits à action rapide (amino-4-quinoléines, amino-alcools, sesquiterpènes) mais dont le mécanisme de résistance apparaît lentement et d'autres à action lente (antifoliques, antifoliniques) mais dont la résistance apparaît rapidement. Aussi, ce dernier groupe de produits est le plus souvent utilisé en association.

#### 1.1. Chloroquine

La chloroquine, découverte en 1934 et développée en 1944, est le schizonticide érythrocytaire de synthèse le plus ancien. Sous forme de sulfate ou de diphosphate, ce produit est bien absorbé et la concentration plasmatique maximale est obtenue en 2 à 4 heures. Il pénètre dans les hématies saines (concentration plasmatique x 3 à 10 fois) et encore mieux dans les hématies parasitées (concentration plasmatique x 600). Il agit en bloquant la dégradation enzymatique

de l'hémoglobine, principale source d'acides aminés du parasite. La demi-vie est de 6 à 8 jours. La dose curative minimale est de 10 mg/kg par voie orale [47].

L'efficacité des amino-4-quinoléines est due à leur concentration élevée dans les hématies parasitées. La résistance à ces mêmes produits est liée à la diminution de leur accumulation dans les hématies parasitées par des souches chloroquino-résistances de *Plasmodium*.

La chloroquine est bien tolérée, en dehors de quelques épisodes de nausées, de troubles passagers de l'accommodation visuelle ou de dépôts cornéens qui disparaissent à l'arrêt du traitement. Les amino-4-quinoléines ont une affinité pour l'épithélium pigmentaire rétinien, se manifestant d'abord par un trouble de la vision des couleurs, puis une baisse de l'acuité visuelle avec, au maximum, une atrophie optique. Aussi, en cas de prescription prolongée, une surveillance ophtalmologique semestrielle est-elle conseillée.

Un prurit *sine materia* est une plainte fréquente chez les sujets originaires d'Afrique centrale, ce qui est un de leurs principaux motifs pour refuser la chimioprophylaxie avec ce produit. Par ailleurs, la chloroquine, ni tératogène ni abortive, peut être administrée chez la femme enceinte.

### 1.2. Amodiaquine

L'amodiaquine, développée en 1948, est proche de la chloroquine avec un cycle benzène en plus. Sous forme de bichlorhydrate, elle est bien absorbée, avec une concentration maximum obtenue en 2 à 3 heures.

Sa demi-vie est de 10 h. La concentration sanguine efficace se situe entre 1 et 3 mmol/l. Son efficacité est comparable à celle de la chloroquine, et même parfois supérieure dans les cas de souches modérément chloroquino-résistantes [48].

Mais le problème majeur de ce produit est sa toxicité hématologique (neutropénie, agranulocytose) et hépatique (hépatite toxique) [49].

Mais étant donné son faible coût et la relative rareté de ces accidents, ce produit reste très utilisé en zone tropicale.

### 1.3. Quinine

La quinine est un alcaloïde naturel extrait de l'écorce du quinquina depuis plusieurs siècles en Amérique du Sud contre les fièvres et rapporté en Europe au XIII<sup>e</sup> siècle. Elle se concentre dans les vacuoles digestives du parasite jeune, mais moins que la chloroquine et se lie pour 85 % aux protéines plasmatiques. Le reste, à l'état libre, est responsable de l'activité et de la toxicité. Le taux plasmatique maximum est obtenu en 1 à 3 heures. La demi-vie d'élimination est de 5 à 10 heures. La concentration plasmatique doit être au minimum de 8 mg/l, et pendant 7 jours, pour couvrir 3 à 4 cycles parasitaires.

Une certaine diminution de son efficacité, en particulier en Asie du Sud-est [49] nécessite parfois l'association à une cycline ou à un macrolide. L'efficacité dépendant de la concentration en quinine base, la dose utile doit être calculée en fonction des différentes formulations.

Les effets secondaires sont variables et regroupés sous le terme de cinchonisme : hypoacousie, acouphènes, vertiges, céphalées. En cas d'administration intra-veineuse, peuvent survenir des troubles de conduction, troubles du rythme, voire une défaillance ventriculaire. Par ailleurs, la quinine, favorisant la libération d'insuline, peut provoquer une hypoglycémie. Aussi, il est important de surveiller l'ECG et la glycémie. Le choc anaphylactique à la quinine est connu sous le nom de « fièvre bilieuse hémoglobinurique ».

### 1.4. Méfloquine

La méfloquine, introduite en thérapeutique en 1986, est un amino-alcool, schizonticide. Son absorption est rapide (1 à 4 heures), le taux maximum plasmatique est obtenu en 6 à 24 heures. Elle se concentre dans l'hématie parasitée

et dans la vacuole nutritive du *Plasmodium* où elle inhibe la digestion de l'hémoglobine [50].

Sa longue demi-vie (3 semaines) autorise une prise hebdomadaire.

Elle est surtout active sur les schizontes âgés. Il est possible de constater une augmentation de la parasitémie suivant l'ingestion du produit et la clairance de la parasitémie peut atteindre une semaine. Des résistances à la méfloquine ont déjà été signalées en Asie du Sud-est et en Afrique.

Les effets secondaires sont digestifs (nausées, vomissements) et surtout neuropsychiatriques (convulsions, hallucinations, syndrome dépressif, perturbation psychiatrique aiguë). Aussi, des antécédents neuropsychiatriques, même légers, sont une contre-indication à la prise de ce produit. De plus, l'analogie avec les autres amino-alcools (quinine et halofantrine) entraîne un risque de potentialisation des effets secondaires. Il est conseillé, en cas de chimioprévention, de prendre ce produit 10 jours et 2 jours avant le départ afin de tester sa tolérance.

### 1.5. Halofantrine

L'halofantrine, phénantrène méthanol, a une demi-vie de 2 à 3 jours. La concentration efficace est de 3 à 10  $\mu\text{mol/l}$ , obtenue de 9 à 17 heures après réabsorption. Une résistance croisée est possible avec la méfloquine.

La dose habituelle est de 24 mg/kg en 3 prises espacées de 6 heures.

Les effets secondaires sont du prurit, des troubles digestifs et surtout une diminution de la conduction auriculo-ventriculaire et de la repolarisation ventriculaire (allongement de l'espace QT) [51]. Aussi il est indispensable de faire un ECG avant de prescrire l'halofantrine.

Par ailleurs, certaines circonstances contre-indiquent la prise de ce produit : antécédent familial de syncope inexpliquée ou de mort subite, de cardiopathie, prise concomitante de traitement diurétique, d'antihypertenseur ou d'antiarythmique.

## 1.6. Les dérivés de l'artémisinine (ART) : Arthemeter et Lumefantrine (COARTEM®)

L'artémisinine (ART) est un alcaloïde naturel extrait de l'armoise *Artemisia annua*. Bien que les vertus de cette plante soient connues en Chine depuis plus de 2000 ans, elle n'a été étudiée en Occident qu'à partir des années 1970 et introduite dans la pharmacopée antipaludique à la fin de la décennie. Il a pourtant fallu attendre le début des années 1990, et les graves problèmes de chloroquinorésistance, pour qu'elle soit utilisée hors de Chine et de Birmanie. En 2001, l'OMS considérait que l'ART était « le plus grand espoir mondial contre le paludisme ». Elle agit très rapidement (C<sub>max</sub> par voie orale < 2h et demi-vie < 1h) mais elle ne permet pas d'éliminer complètement tous les parasites, d'où la nécessité de l'associer à d'autres antipaludiques. Depuis 2001, plus de 60 pays ont adopté officiellement les ART en traitement de première ligne.

## 1.7. Atovaquone

L'atovaquone, connue depuis 1940 comme antiprotozoaire, actif contre *Pneumocystis*, *Toxoplasma* et *Leishmania*, est un dérivé naphthoquinone inhibant la dihydro-orotate déshydrogénase, enzyme fondamentale pour le métabolisme du parasite. Le taux plasmatique maximum est obtenu en 3 à 6 heures et sa demi-vie est d'environ 50 heures. Il agit sur les trophozoïtes. Mais la sélection des mutants résistants est rapide et responsable de rechutes, surtout en cas de parasitémie élevée. Aussi, ce produit est utilisé en synergie avec le proguanil (Malarone®). La tolérance est bonne. Cette association est utilisée en prophylaxie.

## 1.8. Antifoliniques : pyriméthamine et proguanil

L'invasion de l'Indonésie par les japonais pendant la seconde guerre mondiale a privé les armées alliées de leur unique source d'antipaludique, la quinine. Ceci a conduit à une recherche intensive et au développement du proguanil. Le succès du

proguanil a stimulé la recherche sur les dérivés des pyrimidines et la synthèse de la pyriméthamine [52].

### 1.9. Antifoliques : sulfones (dapsone) et sulfonamides (sulfadoxine)

Les sulfones et les sulfonamides ont été très utilisés pendant la seconde guerre mondiale puis nettement moins avec l'utilisation de la chloroquine et la pyriméthamine. Le plus utilisé des sulfonamides en Afrique la sulfadoxine en association avec la pyriméthamine. Les sulfones et les sulfonamides inhibent la dihydroptéroate synthase (DHPS) de *P. falciparum*. [50]

### 1.10 Antibiotiques :

Divers antibiotiques comme l'érythromycine, la clindamycine ou les cyclines ont une certaine activité schizonticide [53], utilisée en association avec la quinine, en Asie du Sud-est et en Amérique du Sud. Le taux maximum est obtenu en 2 à 3 heures et la demi-vie d'élimination est de 20 heures. Les cyclines, à raison de 100 mg/j, sont utilisées comme prophylaxie en Asie où les résistances à la méfloquine sont déjà importantes. Il n'y a pas encore de résistance aux cyclines. Cependant, les cyclines sont contre-indiquées chez l'enfant de moins de 10 ans, la jeune femme sans contraception et la femme enceinte.

Les antipaludiques d'avenir seront donc des associations [54]. Outre l'atovaquone-proguanil (Malarone®), l'artémeter-lumefantrine (Coartem®), la chlorproguanil-dapsone (Lapdap®), la dihydroartémisinine-piperaquine (Artekin®), déjà disponibles, d'autres sont à l'essai : artesunate-méfloquine (Artequin®), artesunate-amodiaquine (Arsucan®), artesunate-sulfadoxine-pyriméthamine (Arsudar®) ou encore artesunate-atovaquone-proguanil [55].

## 2. Schémas thérapeutiques

### 2.1. Accès simple

Depuis de nombreuses années, *P. falciparum* est devenu peu à peu résistant à la chloroquine et cette résistance s'est rapidement étendue à toutes les zones tropicales. En fonction des critères de résistance à la chloroquine, l'OMS a établi une classification en trois zones selon les trois stades de résistance.

Le traitement d'un accès simple dû à *P. falciparum* (en zone I), ainsi qu'à *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae* est effectué par la chloroquine ou parfois par primaquine [56]. Le traitement des accès de *P. falciparum* en zones II et III est la quinine per os, chez l'adulte ou l'enfant. Chez l'enfant, en cas d'impossibilité d'administrer la quinine per os (vomissements) ou par voie IM (risque d'abcès), la voie intrarectale est très efficace à la dose de 20 mg/kg diluée dans 2 ml d'eau.

L'halofantrine, longtemps considérée comme le meilleur traitement, est actuellement mis en retrait en raison d'un risque d'allongement de l'espace QT à l'ECG et des problèmes cardiaques qui peuvent s'ensuivre. L'association atovaquone-proguanil est une excellente alternative à la quinine. Parfois, peut survenir une rupture spontanée de rate, nécessitant le recours à la splénectomie [57].

### 2.2. Accès pernicieux

Il s'agit d'une urgence. Dès le diagnostic établi, doit être posée une perfusion de quinine, à la dose de 25 mg/kg/j (soit 1,5 à 2 g/j) dans du sérum glucosé isotonique, chez l'adulte. Il est conseillé de commencer par une dose de charge de 17 mg/kg en 4 heures, puis 3 perfusions de 8 mg/kg de 4 heures, 3 fois par jour pendant 3 à 5 jours [53]. La quininémie efficace est de 10 à 12 mg/l (soit 30 à 35  $\mu\text{mol/l}$ ). Dès que l'état du patient s'est amélioré, le relais est pris par la quinine per os, aux doses identiques à celles utilisées dans le traitement de l'accès simple. Certaines souches multi résistantes de Plasmodium, chez des voyageurs provenant

d'Asie du Sud-est, nécessitent l'adjonction de cyclines (100 mg/j) ou de clindamycine.

Bien entendu, en fonction de l'état du patient, surtout en cas d'hospitalisation en réanimation, sont mises en route des thérapeutiques symptomatiques : réanimation hydro électrolytique, oxygène, antibiotiques, intubation trachéale, ventilation assistée, voire une benzodiazepine et phénobarbital en cas de crises convulsives et transfusion en cas d'anémie importante (si hémoglobine < 7g/dl).

## V. Prophylaxie

L'idéal est évidemment d'éviter l'infestation par le paludisme en se protégeant au maximum contre les piqûres de moustique et en prenant une chimioprophylaxie.

### 1. Protection contre les moustiques

A titre individuel, se protéger contre les piqûres de moustiques nécessite de respecter les précautions suivantes :

- porter des vêtements longs éventuellement imprégnés d'insecticides (pantalons, robes, chemises à manches longues) surtout dès le crépuscule ;
- veiller au bon état des moustiquaires métalliques aux ouvertures des habitations (portes et fenêtres), ou des moustiquaires imprégnées d'insecticides (K-othrine®) autour du lit. Chez la femme enceinte, l'usage de moustiquaire associé au traitement présomptif par sulfadoxinepyriméthamine, a réduit de 69 % le risque d'anémie sévère [58] ;
- diffusion d'insecticides dans l'habitation (tortillons, aérosols, plaquettes) ;
- application des répulsifs sur la peau. Les meilleurs répulsifs sont ceux à base de DEET (diethyl-3-methylbenzamide), une concentration de 23 % de DEET procure une protection de 5 heures.

Les dérivés du IR3535 protègent contre les moustiques une vingtaine de minutes [58,59]. Les répulsifs végétaux ne protègent que très peu.

A titre collectif, la lutte contre la prolifération des moustiques consiste à assécher les points d'eau inutiles, à détruire les larves par épandage de bactéries (*Bacillus thuringiensis*), d'insectes prédateurs (*Toxorhynchites*) ou des poissons larvivores (*Gambusia*), et enfin à pulvériser des insecticides (DDT, HCH) autour des habitations.

## 2. Chimioprophylaxie

En fonction des zones de voyage prévues, la chimioprophylaxie est basée sur plusieurs produits Savarine®, Malarone®, Lariam® ou cyclines (Tolexine®, Doxypalu®). Ces produits sont utilisables chez la femme enceinte, sauf les cyclines [59].

- Zone I : chloroquine (Nivaquine®).
- Zone II : chloroquine-proguanil (Savarine®) ou association atovaquone-proguanil (Malarone®).
- Zone III : association atovaquone-proguanil (Malarone®), ou association chloroquine-proguanil (Savarine®), ou mefloquine (Lariam®), ou encore cyclines (Tolexine®, Doxypalu®)

## 3. Vaccination

Des essais vaccinaux sont effectués au niveau des phases hépatiques et sanguines (sporozoïtes, formes érythrocytaires, formes sexuées) [60] mais sans résultats probants jusqu'à présent. Le génome du *Plasmodium*, séquencé en 2002 [61] est 500 fois plus grand et aussi polymorphe que celui des virus complexes comme le VIH. Par ailleurs, le parasite se modifiant sans cesse selon son cycle dans l'organisme, les réactions immunitaires varient à chaque stade évolutif, sans immunité croisée. Le vaccin « idéal » sera probablement un vaccin polyvalent comportant des antigènes des différents stades dont plusieurs sont déjà en phase préclinique d'évaluation. Enfin, une nouvelle voie d'approche est l'élaboration de moustiques génétiquement modifiés qui seraient moins agressifs pour l'homme.

# CONCLUSION

Il est impératif de sensibiliser les voyageurs et les professionnels de santé à cette infection et aux mesures préventives à mettre en œuvre avant le départ, pendant le séjour et au retour d'une zone d'endémie. Aussi, toute symptomatologie, surtout la fièvre, au retour d'une zone impaludée doit faire suspecter un paludisme et impose un diagnostic parasitologique d'urgence.

# RESUME

# RESUME

Objectif : Afin d'évaluer l'importance du paludisme d'importation à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail (HMMI) de Meknès, nous avons mené une étude descriptive des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutives des cas enregistrés.

Patients et méthodes : Etude prospective réalisée au sein du service de Parasitologie-Mycologie de l'HMMI durant la période du 01/01/2011 au 31/12/2012.

Nous avons inclus tous les patients ayant présenté un paludisme confirmé par un diagnostic biologique.

Résultats : Le nombre total de cas était de 30 : 2 cas en 2011 et 28 cas en 2012, tous de sexe masculin. L'âge moyen était de 32 ans. Ils avaient tous séjourné en Afrique subsaharienne. Vingt six de nos patients étaient des militaires en mission de maintien de paix dont 15 ont séjourné en Côte d'Ivoire et 11 en République Démocratique du Congo. Deux malades étaient des militaires originaires de la République Centrafricaine, les 2 autres étaient des ressortissants marocains civils. Tous les patients militaires ont rapporté une prise régulière de la chimioprophylaxie. Le délai moyen entre le retour de la zone d'endémie et l'apparition des symptômes était de 42 jours. La clinique était dominée par la fièvre observée chez tous les patients. La répartition des espèces était : *Plasmodium falciparum* pour 20 cas (67%), *P. ovale* pour 7 cas (23%), *P. malariae* pour 2 cas (7%) et association *P. falciparum* et *P. ovale* pour un cas (3%). La parasitémie était d'une moyenne de 1% (<0,01% - 8%). Tous nos patients ont reçu de la quinine au début par voie intraveineuse ensuite par voie orale. L'évolution post-thérapeutique était marquée par un seul décès par œdème aigu du poumon dont l'infection était due à *P. ovale*.

Conclusion : Le changement des lieux de déploiement de la moitié des militaires exerçant en Côte d'Ivoire associé à une situation de « nomadisation » transitoire expliqueraient en partie cette forte incidence ressentie dans notre hôpital.

# REFERENCES

- [1] Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies du ministère de la santé publique, Maroc. Rapport annuel d'activités; 2012.
- [2] Charra B, Sodqi M, Sandali O 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.
- [3] Rogier C, Henry MC, Trape JF. Evaluation épidémiologique du paludisme en zone d'endémie. *Med Trop* 2009;69:123-42.
- [4] Bronner U et coll. Swedish traveller with *Plasmodium knowlesi* after visiting Malaysian Borneo. *Malaria Journal*.2009;8:15.
- [5] Singh B, Lee KS, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul SSG, Cox-Singh J, Thomas A, Conway DJ. A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. *Lancet* 2004;363:1017-24.
- [6] Gentillini M. Le paludisme : une situation critique. *Médecine-Science, Flammarion*, 1993 : 91-122.
- [7] Ambroise Thomas P. Paludisme : Physiopathologie, réceptivité, résistance innée. *Editions Marketing - Ellipses/Aupelf*, 1991 ; 60-65.
- [8] Migliani R, Ollivier L, Romand O et al. Paludisme chez les militaires français en Côte d'Ivoire de 1998 à 2006. *Bull Epidémiol Hebdo* 2008;23-24 :209-12.

[9] Lamblin A, Gerome P, Turc J et al. Le paludisme d'importation à l'hôpital d'instruction des armées Desgenettes de Lyon en 2006-2008 : étude rétrospective de 115 cas. *Med Sante Trop* 2012;22:45-9.

[10] Belhadj S, Menif O, Kaouech E et al. Le paludisme d'importation en Tunisie: bilan de 291 cas diagnostiqués à l'hôpital La Rabta de Tunis (1991-2006). *Revue Francophone des Laboratoires* 2008;399:95-8.

[11] El Wartiti MA, Lamsaouri J, Naoui H, El Mellouki W, Sbai Idrissi K, Lmimouni B. Profil épidémiologique et prophylactique du paludisme d'importation à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat. *Revue Internationale des Services de Santé des Forces Armées* 2012;85:43-8.

[12] Diallo S, Ndir O, Faye O, Diop B.M, Dieng Y, Bah I.B, Dieng T, Gaye O, Konate L, Faye O. Le paludisme dans le district sanitaire Sud de Dakar (Sénégal). *Bull. Soc. path. Ex.* 1998, 91, 208-213

[13] Bricaire F, Danis M, Gentillini M. Paludisme et grossesse. *Cahiers santé*, 1993 ; 3 : 289-292.

[14] World malaria report 2011.

[http://www.who.int/malaria/world\\_malaria\\_report\\_2011/fr/index.html](http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2011/fr/index.html)

[15] Desciens R, Cornu. Enquête épidémiologique et parasitologique concernant le barrage Hassan Addakhil et ses aménagements au Tafilalet Maroc. *Bull.Soc.Path Exoct.*, 1975,68 :482-91.

[16] Ministère de la santé publique (Maroc). Direction de l'épidémiologie de la lutte contre les maladies parasitaires. Bulletin Epidémiologie, 1996, n°28.

[17] Institut de veille sanitaire. Extraits Point Epidémiologique BHI (Bulletin Hebdomadaire International). N°264/10 Octobre 2010.

[18] Nzeyimana I, Henry MC, Dossou-Yovo J, Doannio JM, Diawara L, Carnevale  
Epidémiologie du paludisme dans le sud-ouest forestier de la Côte d'Ivoire (région de Taï). Bull Soc Pathol Exot 2002;95:89-94.

[19] Mascarello M, Gobbi F, Angheben A et al. Imported malaria in immigrants to Italy: a changing pattern observed in north eastern Italy. J Travel Med 2009;16:317-21.

[20] Darty A, Lecso G, Richard-LenobleD, Kombila M. coloration rapide des plasmodies et des microfilaires par les colorants soluble dans l'eau. Médecine Tropicale 1982 ;42 :476-673.

[21] De Gentil L. diagnostic biologique du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. Médecine et Maladies infectieuses 1999 ;29(Suppl 2) : 187-203.

[22] Collectif. Conférence de consensus, prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* : Recommandations pour la pratique clinique 2007 (Révision de la Conférence de Consensus 1999). Réanimation 2008 ;17.

- [23] Thellier M, Darty A, Alfa Cisse O, San C, Billigui S, Sylvie O. Diagnosis of malaria using thick blood smears: definition and evaluation of a faster protocol with improved readability. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 2002;96:115-24.
- [24] Gillet P, Potters I, Jacobs J. *Parasitologie Humaine Tropicale (notes pratiques)* 2008 : 77-82.
- [25] Ross R. An improved method for microscopical diagnosis of intermittent fever. *Lancet*.1903; I: 86-7.
- [26] Thelie M, Lergos F, Darty A, Denis M. "Paludisme du voyageur" nouvelles methods diagnostiques. *Feuillets de Biologie* 2003 ; vol44-N°255 : 43-50.
- [27] Moody A. rapid diagnosis tests for malaria parasites. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:66-78.
- [28] Marx A, Pewsner D, Egger M, Nuesch R, Bucher HC, Genton B et al. Meta-analysis : accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic aerea. *Ann Intern Med* 2005;142:836-46.
- [29] Playford EG, Walker J. evaluation of the ICT malaria P. f/ P. v and the optimal rapid diagnostic tests for malaria in febrile returned travelers. *J Clin Microbiol* 2002;40:4166-71.

- [30] Iqbal J, Siddique A, Jameel M, Hira PR. Persistent Histidine-rich protein 2, parasite lactate dehydrogenase and panmalarial antigen reactivity after clearance of *Plasmodium falciparum* mono-infection. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4237-41.
- [31] Bartoloni A, Sabatinelli G, Benucci M. performance of two rapid tests for *Plasmodium falciparum* malaria in patients with rheumatoid factors. *N Engl J Med* 1998;338:1075.
- [32] Lee N, Baker J, Andrews KT, Gatton ML, Bell D, Cheng Q et al. effect of sequence variation in *Plasmodium falciparum* histidine-rich protein 2 on binding of specific monoclonal antibodies: implications for rapid diagnostic tests for malaria. *J Clin Microbiol* 2006;44:2773-8.
- [33] WHO guidelines for the treatment of malaria. World Health Organization, 2006.
- [34] Rennie W, Phetsouvanh R, Lupisan S, Vanisaveth V, Hongvanthong B, Phompida S et al. minimizing human error in malaria rapid diagnosis: clarity of written instructions and health worker performance. *Trans R Soc Trop Hyg* 2007;101:9-18.
- [35] Wongsrichanalai C, Namsiripongpun V, Pornsilapatip J, Kyle DE, Wilde H. sensitivity of the QBC system for the diagnosis of malaria. *Santé* 1994;4:289-97.
- [36] Brenier-Pinchart MP, Pinel C, Grillot R, Ambroise-Thomas P; Le diagnostic du paludisme dans les régions non endémiques: valeur, limites et complémentarité des méthodes actuelles. *Annales de Biologie Clinique. Revues générales* Mai-Juin 2000 ;58 :310-6.

[37] Wardlaw SC, Levine RA. Quantitative buffy coat analysis, a new laboratory tool functioning as screening complete blood cell count. *Journal of the American Medical Association* 1965;58:630-9

[38] Moody AH, Hunt-Cooke A, Chiodini PL. experiences avec le Becton Dickinson QBC pour le diagnostic biologique du paludisme. *Cahiers santé* 1990 ;4 :289-97

[39] Rickman LS, Oberst R, Sangalang R et al. Rapid diagnosis of malaria by acridin orange staining of centrifuged parasites. *Lancet* 1989;14:68-71.

[40] Parzy D, Raphenon G, Martet G, Nicolas P, Touze JE, Baudon D, Lecamus JL. Quantitative Buffy Coat Monofluo kit falciparum : intérêt comparé dans le diagnostic rapide du paludisme. *Med Trop* 1990 ;50 :97-102.

[41] Perandin F, Manca N, Calderaro A, Piccolo G, Galati L, Ricci L et al. Development of a real-time PCR assay for detection of *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, and *Plasmodium ovale* for routine clinical diagnosis. *J Clin Microbiol* 2004;42:1214-9.

[42] Manglod KA, Manson RU, Koay ES, Stephens L, Rgner M, Thomson Jr RB, et al; Real-time PCR for detection and identification of *Plasmodium spp*. *J Clin Microbiol* 2005;43:2435-40.

[43] Berry A, Fabre R, Benoit-Vical F, cassaing S, Magnaval JF. Contribution of PCR based methods to diagnosis and management of imported malaria. *Med Trop* 2005;65:176-83.

- [44] De Monbrison F, Raynaud D, Latour-Fondanaiche C, Staal A, Favre S, Kaiser K et al. Real-time PCR for chloroquine sensitivity assay and for *pfmdr1*-*pfcr1* single nucleotide polymorphisms in *Plasmodium falciparum*. J Microbiol Methods 2003;54:391-401.
- [45] Fialon P, Macaigne F, Becker M, Boisseau MR, Cazenave J, Ripert C. aspects hématologiques du paludisme d'importation. Intérêt diagnostique dans les formes pauciparasitaires. Pathol Biol 1991;39:122-5.
- [46] Gillespie SH, Chiodini P. Is serology helpful in the diagnosis of malaria. Serodiagnosis Immunother Infect Dis 1988;2:157-60.
- [47] Trape JF, Pison G, Preziosi MP et al. Impact of chloroquine resistance on malaria mortality. C R Acad Sci III 1998;321:689-97.
- [48] Krishna S., White N.J., Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine, Clin. Pharmacokinet. 1996 ;30 : 263-299
- [49] Larrey D., Castot A., Pessayre D. et al. Amodiaquine induced hepatitis, A report of seven cases, Ann. Intern. Med 1986;104:801-803.
- [50] White NJ. The treatment of malaria. N.Eng. J. Med,1996;335:800-6.
- [51] Touze J.E., Bernard J., Keundjan A. et al. Electrocardiographic changes and halofantrine plasma level during acute falciparum malaria, Am. J. Trop. Med. Hyg. 1996;54:225-228.

- [52] R. Blondé, J. Naudin, Z. Bigirimana, L. Holvoet, O. Fenneteau, C. Vitoux. Tolérance et efficacité de l'atovaquone-proguanil dans le traitement du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* de l'enfant en France métropolitaine : expérience d'un centre hospitalier parisien. *Archives de Pédiatrie* 2008 ;15 : 245-252.
- [53] T. Debord, P. Imbert, J.M. Saissy, R. Roué. Conduite pratique du traitement antiparasitaire d'une forme grave de paludisme à *Plasmodium falciparum*. *Médecine et Maladies Infectieuses* 1999;29 :S356-S371.
- [54] Charmot G., Le Bras J., Coulaud J;P., Les antibiotiques dans la chimioprevention et le traitement du paludisme : modes d'action, activités, indications, *Ann. Inst. Pasteur* 1994;5 :307-314.
- [55] Briagini G.A., O'Neill P.M, Nzila A. et al. Antimalarial chemotherapy: young guns or back to the future? *Trends Parasit.* 2003;19:479-487.
- [56] Mc Gready R., Keo N.K., Villegas L. et al. Artesunate-atovaquone-proguanil rescue treatment of multidrug resistant *Plasmodium falciparum* malaria in pregnancy: a preliminary report, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2003;9:592-594.
- [57] Kitchener S., Nasveld P., Bennett S. et al. Adequate primaquine for vivax malaria, *J. Travel. Med.* 2005;12:133-135.
- [58] Petithory J.C., Khelil A., Galeazzi G. et coll. Paludisme grave chez des patients splénectomisés, Trois cas mortals, *Presse Med.* 2005;34:519-520.

[59] Buxeraud J. Mise en place d'une prophylaxie efficace du paludisme. *Actualités Pharmaceutiques* 2008;47 :12-18

[60] Sacoun E. Recommandations sur la prophylaxie du paludisme. *Option/Bio* 2009; 20:8

[61] Pérignon J.L., Druilhe P., Paludisme: les candidats vaccins en 2005, Aspects fondamentaux et pré-cliniques, *Biotech. Med.* 2005;31 : 3-8.

[62] Gardner M.J., Hall N. Fung E et al., Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*, *Nature* 2002;419:498-511.