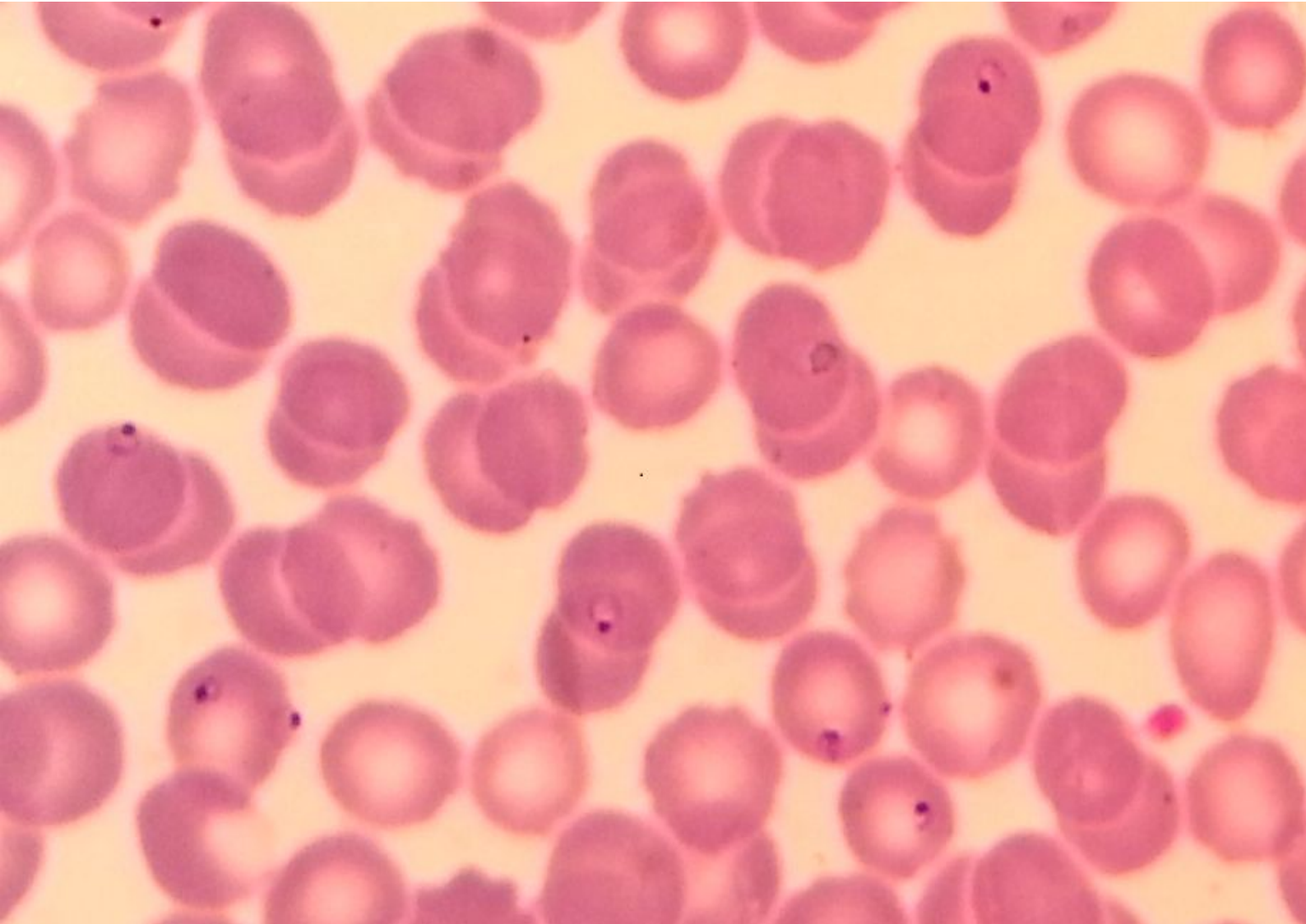




Republique Tunisienne
Ministère de la Santé



Bureau régional de la
Méditerranée orientale



GUIDE NATIONAL DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME EN TUNISIE

2016



Homage & Gratitude

*Aux instigateurs du Programme National de Lutte Contre le Paludisme et
aux vétérans de la lutte antipaludique qui ont travaillé avec courage et
détermination et qui continuent toujours à le faire dans l'ombre et dans le
silence.*





SOUS LA DIRECTION

- Dr. Souad Mrad Elbekri, Directrice des Soins de Santé de Base.

COORDINATION

- Dr. Dhikrayet Gamara, Coordinatrice du Programme National de Lutte Contre le Paludisme.

COMITE DE LECTURE

- Pr. Emna Siala, Service de parasitologie – Institut Pasteur de Tunis.
- Pr. Kalthoum Kallel, Chef de service de Parasitologie – EPS La Rabta
- Pr. Amel Letaief, Chef de Service de Médecine Internes - EPS Farhat Hached Sousse
- Pr. Mounir Ben Jemaa, Chef de Service des Maladies infectieuses - EPS Hedi Chaker – Sfax.
- Pr. Agr. Riadh Battikh, Hôpital Militaire de Tunis.
- Dr. Dhikrayet Gamara, DSSB
- Pr. Ali Bouattour, Chef de Service d'Entomologie - Institut Pasteur de Tunis.
- Pr. Mohamed Kouni Chahed, Faculté de Médecine de Tunis.
- Pr. Karim Oun, Direction Générale de la Santé
- Pr. Mohamed Chakroun, Chef de Service des Maladies infectieuses - EPS Fattouma Bourguiba - Monastir
- Pr. Hamouda Babba, Chef de Service de Parasitologie - EPS- Fattouma Bourguiba – Monastir.
- Mr. Jabeur Daaboub, Chef de Service - DHMPE.
- Dr. Faycel Zouiten. Clinique El Amen.
- Pr. Nissaf Ben Alaya, ONMNE
- Dr. Mondher Gastli, Zone Urbaine Nord.
- Dr. Rafla Tej Dellagi, DSSB.
- Dr Souad Mrad Elbekri, DSSB.
- Dr. Ramzi Ouhichi, Bureau OMS -Tunis.
- Pr. Hanene Tiouiri, Chef de Service des Maladies infectieuses. EPS La Rabta.





P R E F A C E

Nous voudrions tout d'abord remercier l'OMS, à travers son Bureau Régional Emro-Tunis, et la DSSB, pour leur confiance et pour nous avoir offert, pour la deuxième fois, l'occasion de participer à l'œuvre humanitaire de l'OMS et d'exaucer ainsi, à travers cette monographie, le rêve d'être un jour parmi ses "soldats" pour disséminer le bon conseil à nos populations et le modeste savoir de spécialiste que nous possédons à tous les professionnels de la santé qui peuvent être appelés, un jour ou l'autre, à être confrontés à une situation clinique de paludisme. Une telle situation peut, si l'on n'a pas acquis les bons réflexes, tourner à la catastrophe, surtout s'il s'agit d'un paludisme à *P. falciparum*.

Cette mise à jour est la bienvenue. Elle est rendue obligatoire, d'une part, par l'évolution sans arrêt des données qui ne sont pas toujours adaptées au contexte tunisien et, d'autre part, par le souci de l'OMS d'être tout le temps au diapason afin de rendre les meilleurs services possibles à nos patients qui nous confient à chaque instant ce qu'ils ont de plus cher, à savoir leur santé. Elle se veut aussi être un miroir des pratiques de nos équipes médicales et des actions de nos équipes de santé dans leur lutte contre cette maladie et, à l'occasion, un hommage rendu à leurs efforts.

Ce guide est une version actualisée de la première édition du « Guide Technique de la Lutte et de la Prise en Charge du Paludisme -2010- » qui fournit des recommandations pratiques et actualisées concernant le diagnostic et la prise en charge du paludisme, la prévention et le contrôle de la maladie. Il est destiné principalement aux cliniciens et professionnels de la santé responsables dans des centres et dans des structures d'hospitalisation. Il constituera ainsi un outil pratique pour ces professionnels exerçant dans un pays non endémique et qui sont, de plus en plus, confrontés à des patients infestés pendant leur séjour dans des régions impaludées.

Nous avons cherché, dans ce travail, à pousser le souci de clarté jusqu'à la limite imposée par la complexité de cette pathologie et de son épidémiologie, sans tomber dans la vulgarisation, ce guide se voulant une référence pour les professionnels de la santé afin que l'ensemble des acteurs de soins puissent s'appuyer sur un guide récent, documenté et validé.

Notre espoir est que ce travail puisse atteindre cet objectif nullement commercial mais purement scientifique et didactique.

L'auteur

Prof. Nouredine Bouzouaya





SOMMAIRE

ABREVIATIONS -----	7
AVANT-PROPOS -----	8
INTRODUCTION -----	9
PREMIERE PARTIE : LE PALUDISME -----	12
CHAPITRE 1 -----	13
EPIDEMIOLOGIE -----	13
Epidémiologie dans le monde-----	13
Epidémiologie en Tunisie-----	15
Aspect épidémiologique en Tunisie-----	15
Distribution des espèces plasmodiales -----	18
Bio-écologie des anophèles en Tunisie-----	18
Paludisme d'importation en Tunisie-----	21
CHAPITRE 2 -----	23
DIAGNOSTIC -----	23
Diagnostic clinique-----	23
Clinique du paludisme simple-----	24
Clinique du paludisme grave : neuro-paludisme-----	25
Formes cliniques-----	27
Diagnostic biologique-----	31
Diagnostic parasitologique-----	32
Tests de diagnostic rapide-----	33
Sérologie-----	35
Méthode à l'acridine orange-----	35
Amplification génique-----	35
Examens d'orientation-----	35
CHAPITRE 3 -----	39
TRAITEMENT CURATIF -----	39
Objectifs du traitement-----	39
Paludisme simple-----	39
Paludisme grave -----	39
Médicaments antipaludiques -----	39
Schizonticides-----	39
Gamétocytocides ou gaméticides-----	41
Modalités du traitement-----	41
Prise en charge des cas en Tunisie -----	42
Critères de choix d'un antipaludique-----	42
Schémas thérapeutiques recommandés chez l'adulte-----	42
Modalités de la surveillance-----	52
Problème de la chimiorésistance-----	52
Prise en charge des échecs thérapeutiques-----	53
Echec survenant avant le 14 ^{ème} jour suivant le début d'un traitement-----	53
Echec thérapeutique survenant après le 14 ^{ème} jour-----	54
Traitements antipaludiques de 2 ^{ème} intention -----	54





CHAPITRE 4 -----	55
PREVENTION -----	55
Chimioprophylaxie-----	55
Schémas de Chimioprophylaxie-----	56
Chimioprophylaxie selon l'espèce plasmodiale-----	58
Chimioprophylaxie selon les zones -----	58
Chimioprophylaxie selon la durée du séjour-----	63
Chimioprophylaxie en Tunisie-----	64
Prophylaxie d'exposition-----	65
Réduction du nombre des piqûres -----	65
Gestion intégrée des moustiques-----	66
Traitement présomptif ou de réserve-----	70
CHAPITRE 5 -----	72
CONTROLE DU PALUDISME -----	72
Nouvelle stratégie mondiale de lutte-----	72
Stratégie nationale de lutte-----	73
Surveillance des voyageurs vers les zones d'endémie-----	74
Surveillance entomologique-----	74
Activités de lutte contre les moustiques-----	75
Surveillance épidémiologique-----	76
Amélioration du diagnostic biologique-----	76
Aspects opérationnels liés à la gestion du traitement-----	76
Promotion des mesures préventives-----	76
Chimioprophylaxie-----	76
Traitement-----	77
Education pour la santé, sensibilisation et participation de la population-----	77
CHAPITRE 6 -----	78
PERSPECTIVES POUR LE MAINTIEN DU STATUT D'ELIMINATION DU PALUDISME EN TUNISIE -----	78
Dispositif de vigilance-----	78
Risques de reprise d'une transmission autochtone-----	79
Problématiques soulevées par le paludisme d'importation -----	79
Collaboration intersectorielle-----	80
Recommandations-----	83
CONCLUSION -----	84
DEUXIÈME PARTIE : NOTES -----	86
BIBLIOGRAPHIE -----	87
LECTURES UTILES -----	93
REMERCIEMENTS -----	95
GLOSSAIRE -----	96
BIOGRAPHIE -----	98





ABREVIATIONS

A.	Anophèles
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CTA	Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine
DHMPE	Direction de l'Hygiène du Milieu et de la Protection de l'Environnement
DSSB	Direction des Soins de Santé de Base
HRP2	Protéine 2 riche en histidine
IEC	Information, Education et Communication
OMS	Organisation mondiale de la Santé
OACA	Office de l'Aviation Civile et des Aéroports
PCR	Amplification génique
P.	Plasmodium
pLDH	Lactate déshydrogénase parasitaire
PNEP	Programme national d'élimination du paludisme
PNUD	Programme des nations Unies pour le Développement
TIE	Taux d'inoculation entomologique
TDR	Test de diagnostic rapide
USAID	United States Agency for International Development
VIH/SIDA	Virus de l'immunodéficience humaine/Syndrome d'immunodéficience acquise





AVANT-PROPOS

Ce guide offre les connaissances de base dans le domaine de l'approche épidémiologique de la lutte antipaludique, d'une part, et dans la prise en charge des cas cliniques de paludisme non compliqué et grave, d'autre part. Son objectif principal est de fournir aux professionnels de la santé une information sur les caractéristiques de base de l'épidémiologie du paludisme, les méthodes de détection, la préparation, la réaction et la prise en charge des cas ; toutes mesures qui devraient mener à prévenir la ré introduction du parasite dans le pays et à réduire la mortalité qui grève le paludisme à *P. falciparum*.

Ce travail nous a permis, au plan académique, de mettre en pratique les connaissances théoriques et pratiques acquises afin d'apporter une contribution à cet épineux problème qu'est le paludisme et, à travers lui, nous avons l'ambition aussi de favoriser une meilleure compréhension et un choix plus judicieux des différentes options de traitement curatif et prophylactique, de prévention et de lutte, fondées sur l'environnement épidémiologique et socio-économique.

Il s'adresse au personnel de la santé, responsable de la lutte antipaludique aux niveaux national et régional. C'est ce personnel qui est souvent confronté au défi que représentent les cas importés de paludisme et dont le nombre est appelé à continuer à augmenter en raison de l'accroissement des échanges avec les régions d'endémie palustre et, en particulier, avec l'Afrique subsaharienne.

Si ce travail a pris cette forme, c'est grâce au dévouement de beaucoup d'hommes et de femmes qui ont inlassablement travaillé pour éliminer la maladie du pays. L'œuvre accomplie est certes méritoire et son mérite en revient à tous ceux et celles qui y ont participé et, tout particulièrement, aux membres des équipes en action dans le cadre du Programme National d'Eradication du Paludisme (PNEP), qui ont travaillé avec peine, mais aussi avec succès, souvent dans des conditions difficiles. Le mérite revient aussi aux équipes de l'OMS qui ont été d'une admirable constance, condition indispensable à la réalisation du programme.

Notre espoir est que les résultats obtenus à l'échelle de la Tunisie soient préservés et que cette expérience serve d'exemple sous d'autres cieux, au bénéfice des populations qui continuent à souffrir de ce fléau ; même si la prévention du paludisme reste encore confrontée à de nombreux écueils liés à l'application de la lutte anti-vectorielle, la résistance des souches plasmodiales, les effets indésirables des antipaludiques et l'absence de stratégie univoque. Pourtant, le contrôle du paludisme figure, incontestablement, parmi les initiatives les plus rentables en matière de santé. L'engagement de tous dans cette œuvre ne peut être que bénéfique et salvateur.

L'OMS et la DSSB ont tenu à faire de ce guide un document vivant, évoluant parallèlement à l'évolution des approches et outils adoptés pour prendre en charge les cas et lutter contre le paludisme. Il ne saurait être une œuvre parfaite. Ainsi, nous le soumettons à toutes les critiques et suggestions en vue de son amélioration. La publication de cette deuxième édition n'est que la traduction concrète de cette démarche et de cette volonté.



INTRODUCTION

Le paludisme est une maladie parasitaire, potentiellement mortelle, due à l'infestation des hématies par des protozoaires (hématozoaires) appartenant au genre *Plasmodium* (*P.*). Ces hématozoaires sont inoculés chez l'hôte humain par l'anophèle femelle lors d'un repas sanguin, uniquement vespéro-nocturne. Les quatre principales espèces de *Plasmodium* qui infestent l'homme sont les suivantes : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. Une cinquième espèce de *Plasmodium*, autrefois largement zoonotique, est pathogène pour l'homme, il s'agit de *P. knowlesi*.

La répartition et la gravité de la maladie varient en fonction de l'espèce plasmodiale, des vecteurs, de l'hôte et du milieu. Parmi les quatre *Plasmodium* responsables, seul *P. falciparum* est à l'origine de formes létales ; les trois autres provoquent une maladie moins grave avec des risques de rechutes et de reviviscences.

Plus de cinquante espèces d'anophèles (*A.*) sont impliquées dans la transmission du parasite d'homme à homme. Les facteurs climatiques, essentiellement la température et la pluviométrie, l'environnement et la biogéographie conditionnent la distribution des espèces d'anophèles et modulent l'intensité de la transmission. C'est en ce sens que l'on peut parler de la biodiversité du paludisme.

Actuellement, 90 % de la mortalité du paludisme due à *P. falciparum* touche l'Afrique tropicale où ne vivent que 10 % de la population mondiale. Ce continent héberge les vecteurs les plus performants (*A. gambiae* s.l. et *A. funestus* en particulier) et son environnement climatique est éminemment favorable à la transmission de la maladie. Les foyers sylvestres d'Asie du Sud-Est, de Nouvelle-Guinée et d'Amazonie sont également sources de cas graves. Dans le reste du monde tropical et subtropical, le paludisme provoqué par *P. vivax* et *P. malariae* est moins grave.

Dans les pays d'endémie palustre, la maladie demeure une cause importante de morbidité et de mortalité. Plus de 580 000 en décèdent par an, près de 200 millions de malades, environ la moitié de la population mondiale est exposée au risque, soit près de 3,3 milliards de personnes, tel est le triste bilan du paludisme en 2013. Les voyageurs peu ou pas immunisés en provenance de régions exemptes de paludisme et se rendant dans des zones «sensibles» sont particulièrement vulnérables, et peuvent véhiculer la maladie vers des zones à population réceptives et où les vecteurs existent.

Compte tenu de l'ampleur de ce problème de santé publique, le paludisme a des répercussions socio-économiques pouvant entraîner une baisse du taux de croissance allant jusqu'à 1,3% dans les pays fortement affecté. On estime que chaque année, le paludisme coûte plus de 12 milliards de \$ US en perte de PIB. Il représente à lui seul jusqu'à 40% des dépenses de santé publique, de 30 à 50% des hospitalisations et jusqu'à 60% des consultations externes [Rapport mondial sur le paludisme, OMS 2008]. Cette situation est aggravée par la résistance accrue aux médicaments antipaludiques de *P. falciparum*.



Une telle situation a fait du paludisme un des fléaux que les Objectifs de Développement pour le Millénaire (ODM) - définis par les Nations-Unies, et le « Fond Mondial » - visent à combattre en s'engageant, d'ici 2015, à maîtriser l'évolution de l'épidémie et à en inverser la tendance.

La rapidité du diagnostic et l'adéquation du traitement sont les facteurs essentiels pour un bon pronostic. En effet, la plupart des formes graves ou fatales surviennent en raison d'un retard de prise en charge, par négligence des patients ou de leur entourage et/ou du fait de confusions diagnostiques. La vigilance vis-à-vis de cette pathologie potentiellement grave doit demeurer la règle. Ainsi, et compte tenu du risque d'évolution rapide vers une forme grave, il est impératif de sensibiliser voyageurs et professionnels de la santé à cette infestation et aux mesures préventives à mettre en œuvre avant le départ, pendant le séjour et au retour d'une zone d'endémie. Par ailleurs, toute symptomatologie, surtout fébrile, au retour d'une zone d'endémie doit faire suspecter d'emblée un paludisme et imposer un diagnostic parasitologique d'urgence.

La lutte antipaludique repose sur une approche intégrée comportant, d'une part la prévention, axée sur la lutte anti-vectorielle, et d'autre part, le traitement, curatif et prophylactique. La chloroquine, peu coûteuse et pendant longtemps le médicament antipaludique par excellence, est désormais inefficace dans la plupart des cas de paludisme à *P. falciparum*. Pour ce dernier, d'autres alternatives thérapeutiques sont envisagées de nos jours. Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) constituent la nouvelle classe très efficace d'antipaludiques.

Près d'un siècle après que des scientifiques aient identifié l'anophèle comme étant le vecteur de transmission du paludisme, l'humanité tout entière doit continuer à se lever comme un seul homme pour lutter contre ce fléau. La mise en œuvre effective de l'Initiative « **Faire reculer le paludisme** » lancée conjointement par l'OMS et d'autres partenaires est ambitieuse : réduire de 50 % les décès liés au paludisme d'ici à l'an 2015. Elle couvre les activités suivantes : diagnostic précoce des cas, suivi d'une prise en charge prompte et efficace, lutte anti-vectorielle sélective, notamment par l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide pour la protection personnelle, préparation et maîtrise des épidémies, recours à la recherche opérationnelle pour trouver des solutions aux problèmes liés à la mise en œuvre de la stratégie, et enfin, intégration de la lutte antipaludique dans les soins de santé primaires.

Le présent guide recommande les antipaludiques ayant une AMM tunisienne et disposant de suffisamment de preuves d'efficacité et d'innocuité aujourd'hui. Les recommandations thérapeutiques qui y sont formulées visent à traiter efficacement les malades en prenant en compte les examens de laboratoire, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antipaludiques utilisés ainsi que leur efficacité et innocuité. Le facteur coût n'a pas été pris en compte dans les stratégies thérapeutiques nationales compte tenu du petit nombre de cas notifiés chaque année en Tunisie. Certains groupes de population plus vulnérables au paludisme (femmes enceintes, enfants et malades VIH/sida), ont mérité une attention particulière et la mise en place de mesures ciblées.

La stratégie, basée sur une analyse de notre système de santé et l'évaluation du programme national de lutte demandent que l'on procède à des ajustements. L'utilisation de matériels appropriés d'information, d'éducation et de communication, la diffusion de directives nationales de traitement





claires, la surveillance du processus de fourniture visant à garantir la couverture par les antipaludiques sont nécessaires. Tout cela peut améliorer les connaissances sur le paludisme par les professionnels de la santé et par la population et ainsi, augmenter les chances pour qu'il y ait une meilleure prescription et une meilleure observance du traitement, garantissant ainsi une meilleure réussite du programme national d'entretien, dans un pays encore vulnérable. En effet, la Tunisie qui est parvenue à éliminer le paludisme depuis 1979, reste, comme tous les autres pays hébergeant le vecteur, vulnérable, réceptive et exposée au risque potentiel de résurgence à cause de la persistance d'un réservoir potentiel du parasite, représenté par les cas importés. D'ailleurs, ce risque persistera tant que persistera le paludisme dans d'autres contrées du monde.



PREMIERE PARTIE

LE PALUDISME



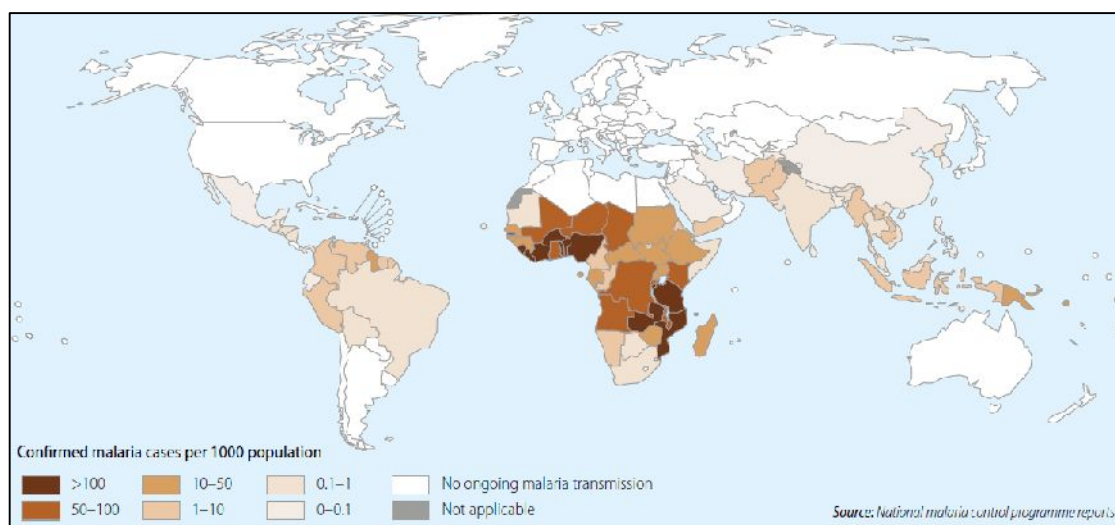
CHAPITRE 1 :

EPIDEMIOLOGIE

1- Epidémiologie dans le monde

Environ 40% des habitants de la planète, soit 3,3 milliards de personnes, vivant majoritairement dans les pays les plus pauvres et donc les plus vulnérables, sont exposés au risque de paludisme et 1,2 milliards sont à haut risque. Plus de 198 millions de personnes ont contracté la maladie en 2013 et près de 584 000 en décèdent (plage comprise entre 367 000 et 755 000), soit une diminution de la mortalité de 47% au niveau mondial par rapport à 2000 et de 54% dans la Région africaine de l’OMS. Si la baisse annuelle observée au cours des 13 dernières années se poursuit, la mortalité due au paludisme devrait chuter de 55 % au niveau mondial et de 62 % dans la région Afrique de l’OMS. Ces décès sont enregistrés en Afrique dans 90 % des cas et concernent 78 % des enfants de moins de cinq ans. La plupart des décès surviennent chez des enfants vivant en Afrique, où chaque minute un enfant meurt du paludisme. En Afrique le taux de mortalité des enfants a diminué de 58% par rapport à 2000. Chez les enfants de moins de 5 ans, la mortalité due au paludisme devrait diminuer de 61 % au niveau mondial et de 67 % dans la région Afrique de l’OMS. Depuis 2000, la prévalence parasitaire a baissé de 48 % chez les enfants âgés de 2 à 10 ans, passant de 26 % à 14 % en 2013. Le nombre moyen d’infections palustres a chuté de 26 %, passant de 173 millions à 128 millions en 2013 [Rapport mondial sur le paludisme, OMS 2014]. (Figure n° 1).

Dans la région de la Méditerranée orientale, le paludisme demeure un défi majeur dans la région de la Méditerranée orientale (EMRO) où plus de 50 % de la population vivent dans des zones à risque. Près de 10,4 millions de personnes sont atteintes chaque année et 15 000 en meurent (estimation 2010). Environ 14 pays de la région EMRO dont la Tunisie, sont exempts de paludisme ; ils doivent préserver ces gains et veiller à ce que leurs systèmes de santé demeurent vigilants vis-à-vis de la ré introduction du paludisme.



Source OMS- 2014

Figure n° 1 : Zones de risque du paludisme



Le paludisme est dû dans près de 90 % des cas à *P. falciparum*, le plus virulent et seul potentiellement mortel parmi les espèces plasmodiales humaines. La situation depuis l'apparition de la chloroquino-résistance de *P. falciparum* est d'autant plus préoccupante, tant du point de vue de la santé publique que du développement socio-économique, qu'il a été enregistré une augmentation considérable de la mortalité palustre chez les enfants de 0 à 9 ans [Trape J.F. et Coll. 1998], ainsi qu'un développement sur le marché informel de faux médicaments dont les dosages sont insuffisants et l'efficacité douteuse. Malgré ces faits, l'existence de la chimiorésistance demeure souvent ignorée de la population et même, parfois, de certains personnels de santé [Feller-Dansokho E. et Coll. 1994] (Figure n° 2). Les médicaments antipaludiques disponibles et leurs modes d'emploi doivent être rappelés à l'intention des personnels de santé en tenant compte des moyens souvent très limités existant en milieu africain pour faire face de manière efficace et durable au problème toujours difficile du paludisme à *P. falciparum*.

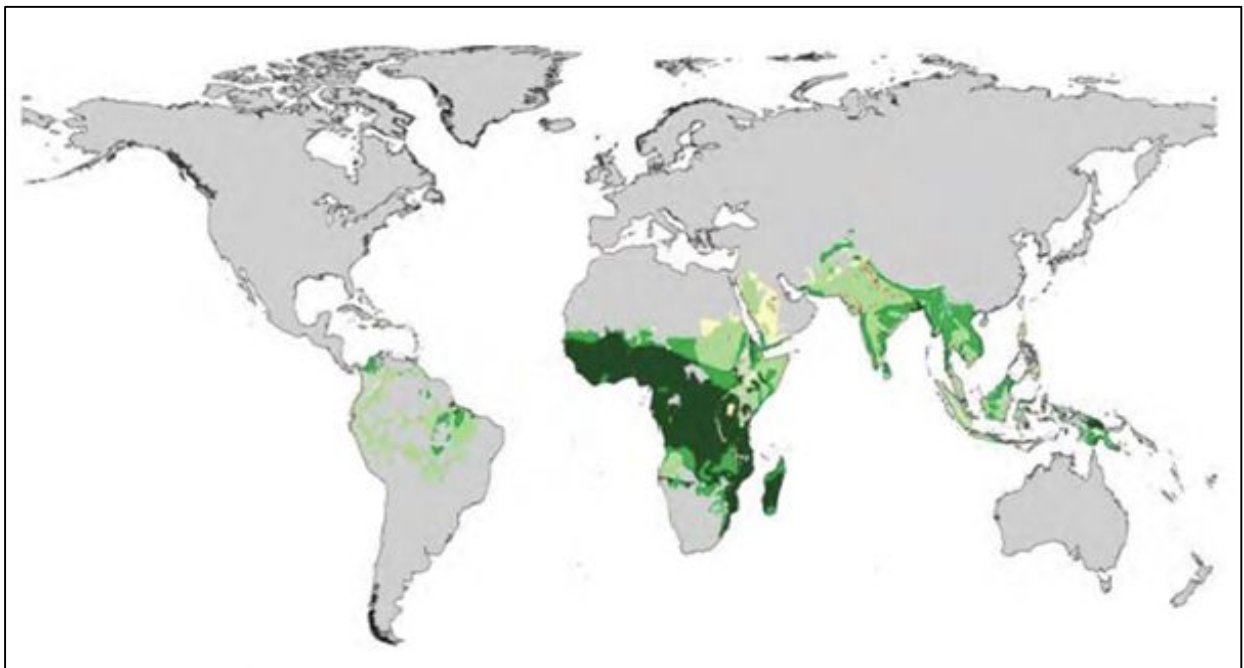







Figure n° 2 : Distribution de l'endémicité de *P. falciparum* au sein des limites globales de risque

-  Hypoendémique (aires où la prévalence chez l'enfant < 10%).
-  Mésoendémique (aires où la prévalence entre 11% et 50%).
-  Hyperendémique et holoendémique (aires où la prévalence > 50%).
-  Non classée (Représente 6% de la population globale à risque).
-  Aires combinées hors des limites de transmission et des aires où la densité de population < 1 habitant /km².

Dans le monde d'aujourd'hui, de plus en plus internationalisé, plus de 125 millions de passagers non prémunis visitent des pays d'endémie palustre chaque année et, parmi eux, 10.000 à 30.000



personnes sont atteintes. Le problème du "tourisme palustre" est devenu courant. La Tunisie en a vécu, en 2013, un épisode. Le "paludisme de fin de semaine", qui se produit lorsque des habitants des villes en Afrique retournent dans leur zone d'origine rurale, pose aussi un problème de plus en plus sérieux.

Par ailleurs, le paludisme possède aussi un impact économique non négligeable. Ses coûts, en termes de charge pour le système de santé et de perte d'activité économique, sont énormes. Dans le monde, trois lits d'hôpitaux sur dix sont occupés par des victimes de cette maladie. En Afrique, où la propagation de cette maladie passe par un maximum à l'époque des récoltes et frappe de manière particulièrement grave les jeunes adultes, un simple accès de paludisme a un coût estimé à 10 journées de travail. Le paludisme constitue la première cause d'absentéisme et de consultation dans les pays endémiques. D'autre part, les connaissances sur la maladie sont particulièrement insuffisantes dans les populations affectées. Lors d'une enquête effectuée au Ghana [Rapport mondial sur le paludisme, OMS 2014], la moitié des personnes interrogées ne savaient pas que ce sont les moustiques qui transmettent le paludisme. En 2013, seuls 2,7 milliards \$ US sont disponibles grâce aux financements nationaux et internationaux, alors que 5,1 milliards \$ US sont nécessaires pour atteindre les objectifs mondiaux définis sur la voie du contrôle et de l'élimination du paludisme.

2- Epidémiologie en Tunisie

2.1- Aspects épidémiologiques en Tunisie

Dans le découpage du monde par l'OMS, en 1994, en 4 grandes zones, selon leur situation vis-à-vis du paludisme [Farid M.A. 1998], la Tunisie appartient au groupe des pays qui ont réussi leurs campagnes d'élimination du paludisme et qui ont pu maintenir le bénéfice de ce succès. En effet, c'est en 1979 que le dernier cas de transmission autochtone a été rapporté [Chadli A. et Coll. 1986]. Depuis, et durant les trente dernières années, les seuls cas de paludisme enregistrés sont importés. D'ailleurs, la Tunisie ne figure pas, dans les rapports annuels de l'OMS sur le paludisme, sur la liste des pays dont les profils épidémiologiques sont rapportés [Rapport mondial sur le paludisme, OMS 2014. P 81]. Sauf qu'en 2013, quatre cas de paludisme ont été recensés dans la banlieue des Berges du Lac, près de l'aéroport Tunis-Carthage et, qualifiés pour cette raison de paludisme d'aéroport, qualifiée de maladie rare selon l'Euro surveillance.

En fait, l'émergence du paludisme d'importation, la persistance d'un anophélisme local et le risque potentiel d'une importation ou d'une implantation d'un nouveau vecteur efficace sont des éléments qui peuvent faciliter le rétablissement de l'endémie palustre [Chahed M.K. et Coll. 2001]. Ce risque est lié au degré d'exposition à l'importation des cas, c'est à dire à la « vulnérabilité », ainsi qu'à la prévalence des vecteurs et leur comportement, c'est à dire à la « réceptivité ». Cette dernière, définie comme étant le risque de reprise de la transmission locale de l'infection, dépend de la présence et de la densité des vecteurs locaux de paludisme ainsi que des facteurs climatiques, écologiques, génétiques et autres favorisant leur infectivité [Pull J.H. 1979].

Certains éléments participent au maintien du risque palustre, en Tunisie :

* l'augmentation de la vulnérabilité (existence d'un réservoir potentiel représenté par les cas d'importation) en raison de l'accroissement des échanges internationaux (route transsaharienne,





Figure n° 3: Carte des barrages de Tunisie

accueil d'étudiants, coopération et retour des Tunisiens de zones impaludées...). Ainsi le nombre de cas de paludisme importé est en augmentation chaque année (Figure n° 6) ;

* l'augmentation de la réceptivité (persistance de l'anophélisme) : avec les changements écologiques entraînés particulièrement par les changements dans la gestion de l'eau, ce qui pourrait créer des gîtes potentiels pour des espèces d'anophèles potentiellement vectrices de paludisme (développement des ouvrages hydrauliques : barrages, lacs collinaires, canaux d'irrigation...) (Figure n° 3 et 4).

Si les oueds et lacs collinaires peuvent constituer des gîtes essentiels des anophèles, les barrages ne le sont, uniquement, que lors de débordements ou de fuites d'eau.

Pour toutes ces raisons, et malgré l'élimination du paludisme en Tunisie, cette maladie a gardé son statut de pathologie prioritaire et un programme continu, aujourd'hui à sa phase d'entretien, lui a été consacré afin d'éviter toute reprise de la transmission surtout que le pays reste réceptif et vulnérable.

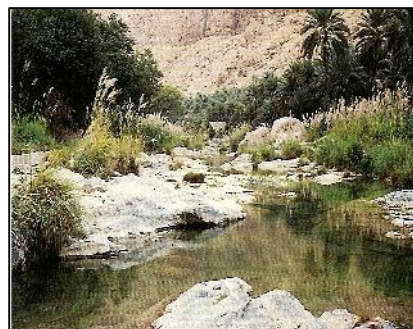
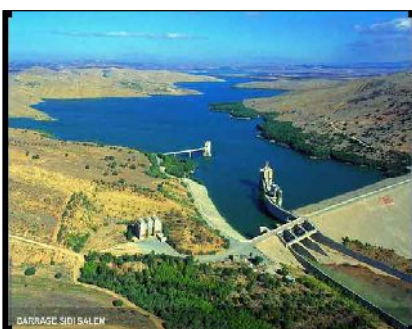


Figure n° 4 : Lacs collinaires et canaux de Tunisie





Les actions de ce programme sont évaluées et révisées régulièrement, elles sont basées sur :

1- Dépistage des cas :

Ayant ciblé au début de la phase de consolidation du PNEP tous les cas de fièvre, le dépistage s'est concentré, depuis le séminaire de révision de 1996 [Anonymes – Compte rendu du séminaire atelier sur la prévention de la ré introduction du paludisme en Tunisie. 1996] sur :

- les voyageurs ayant séjourné dans un pays impaludé au cours des deux dernières années ;
- les cas de fièvre persistante inexplicée résistante à une antibiothérapie ;
- les personnes transfusées avec fièvre persistante ;
- les cas suspects autour d'un cas de paludisme.

Le système de dépistage tunisien, comparativement à celui de certains pays voisins dont la situation épidémiologique du paludisme est proche de la notre, semble être efficace. En effet, le même nombre de cas de paludisme d'importation, sinon plus, est recensé en Tunisie, au Maroc et en Egypte, alors que ces deux pays entretiennent des échanges nettement plus importants avec les zones d'endémie palustre.

2- Surveillance épidémiologique :

Elle est à la base du programme. En permettant de disposer continuellement de données épidémiologiques actualisées concernant la maladie et ses profils, elle sert à évaluer leurs conséquences sur un éventuel risque de reprise de la transmission. Ces données sont également cruciales pour optimiser les mesures de surveillance et de lutte.

Plusieurs acteurs du système de surveillance assurent le recueil et l'analyse des données :

- le registre des maladies à déclaration obligatoire : le paludisme fait partie, depuis l'instauration de ce registre, de la liste des maladies à déclaration obligatoire (Loi 92-71- du 27 juillet 1992 modifiée et complétée par la loi 2007-7 du 12 février 2007) ; la déclaration devant être assurée à la fois par les cliniciens et les biologistes en charge des cas. Elle se fait sur des formulaires régulièrement actualisés comprenant tous les renseignements utiles, principalement la localisation du cas. Les formulaires sont transmis conjointement à la DSSB et à la direction régionale de la santé publique de la région où a été fait le diagnostic ;

- l'Observatoire national des maladies nouvelles et émergentes créé en 2005 (Décret 2005-3294 du 19 décembre 2005) ;



الجمهورية التونسية
وزارة الصحة العمومية
إدارة الرعاية الصحية الأساسية

بطاقة مراقبة صحة المسافرين

رقم التسلسل

الإسم واللقب
Nom et Prénom

تاريخ ومكان الولادة
Date et Lieu de Naissance

رقم بطاقة التعريف أو جواز السفر
N° C. I. N. ou Passeport

العنوان القار للمساكن بتونس
Adresse Permanente en Tunisie

تاريخ الدخول إلى الجمهورية التونسية
Date d'Entrée en Tunisie

قادم من
Venant de

تاريخ الخروج من الجمهورية التونسية
Date de Sortie de la Tunisie

ذاهب إلى
Allant à

البلد أو البلدان المتصورة أو التي أقام بها قبل العودة : (Itinéraire) :
.....
.....

Figure n° 5 : Spécimen de fiche de renseignements
(Recto)

2.2- Distribution des espèces plasmodiales en Tunisie

Les différentes publications sur le parasite font état de la circulation de trois espèces plasmodiales (*P. falciparum*, *P. vivax* et *P. malariae*) avant l'élimination du paludisme. Le *P. falciparum* était l'espèce la plus répandue, suivie de *P. Vivax*, puis de *P. Malariae*. Actuellement, les espèces plasmodiales rencontrées traduisent les souches introduites par les malades déclarés en Tunisie. Il s'agit de *P. falciparum* dans 82% des cas ; *P. vivax* et *P. ovale* représentent environ 15% des cas alors que *P. malariae* est beaucoup plus rare (5%).

2.3- Bio-écologie des anophèles en Tunisie

Les moustiques du genre *Anopheles*, dont certaines espèces sont vectrices du paludisme, continuent à sévir en Tunisie comme dans tout le Maghreb. La première carte de la répartition des anophèles a été établie, assez artificiellement, à partir de données recueillies entre 1968 et 1974, c'est à dire durant la campagne d'éradication du paludisme. La dernière carte de distribution et de l'écologie des anophèles de Tunisie (1989-1994) a été établie par le Laboratoire d'Entomologie Médicale de l'Institut Pasteur de Tunis [Bouattour A. et Coll.1993]. La présence de certaines espèces mérite d'être confirmée.

Il existe au total 12 espèces d'anophèles dont aucune n'est spécifique à la Tunisie. Il s'agit de : *Anopheles* (*A.*) *algeriensis*, *A. cineris* (*syn. A. hispaniola*), *A. claviger*, *A. dthali*, *A. labranchiae*



(*maculipennis complex*), *A. marteri*, *A. multicolor*, *A. petragrani*, *A. plumbeus*, *A. sergentii*, *A. superpictus* et *A. ziemanni* (Syn. *A. coustani*) [Brunhes J. et Coll.1999].

Le Nord de la Tunisie où les conditions météorologiques diffèrent peu du Sud de l'Europe, abrite des espèces qui peuvent être considérées comme septentrionales : *A. labranchiae*, *A. claviger*, *A. plumbeus* et *A. marteri*. Les trois dernières espèces se cantonnent dans l'étage bioclimatique humide (Nord Ouest de la Tunisie et dans les montagnes de Kroumirie où l'hiver est bien marqué et humide). Des études [Bouattour A. et Coll.1993] basées sur la capture des adultes au Nord du pays ont montré qu'*A. labranchiae* est l'espèce la plus abondante (98%). Par contre, au Centre et au Sud de la Tunisie les gîtes larvaires des zones arides et sahariennes sont peuplés par *A. sergentii* (38%), *A. multicolor* (32%), *A. cinereus* (24.7%), *A. algeriensis* (4.5%) et *A. labranchiae* (0.8%) [Bouchet B. et Coll. 1991]. Une étude récente [Tabbabi et coll. 2015] révèle l'existence de 4 espèces d'*Anopheles* uniquement : *A. labranchiae*, *A. multicolor*, *A. sergentii* et *A. algeriensis*.

Les espèces impliquées dans la transmission du paludisme en Tunisie pendant la période d'endémie et qui persistent encore en Tunisie sont *A. labranchiae*, espèce prédominante au Nord et au Centre du pays, *A. sergentii* et *A. multicolor* au Centre et au Sud [Gebreel A O. et Coll. 1985 - Shehata M.G. et Coll. 1989]. *A. labranchiae* est plus abondante et plus fréquente au Nord de la Dorsale (isohyète 400 à 800), plus particulièrement dans les zones bioclimatiques humide, sub-humide et semi-aride. Avant le programme national d'éradication du paludisme, cette espèce pouvait se rencontrer dans plusieurs sites de l'aride et même du saharien mais de façon sporadique. Les études ont montré que les gîtes de cet anophèle dans ces zones sont devenus très exceptionnels. Le gîte "type" est représenté par un oued de plaine ensoleillé, à cours ralenti ou en étiage (marelle) encombré de végétation tant horizontale que verticale, à eau claire largement ensoleillée avec une température d'eau allant de 15 à 35°C, une salinité variant entre 0,15 à 6 g/l et un pH entre 8,5 et 10,8. La profondeur de l'eau est variable selon le type de gîte, de 5 cm à 2 m (bord des oueds, marres, lacs collinaires,...). L'activité de ce moustique s'étend du mois de juin jusqu'au mois d'octobre, avec un pic entre juillet et août.

A. sergentii a été désigné par Iyengar et Wernsdorfer [Rapport non publié de l'OMS. 1969-1971] comme étant le principal vecteur du paludisme dans le Sud tunisien. C'est une espèce du Sud de la Méditerranée que les anciens désignaient comme une espèce "rocheuse et montagnarde". Nous la retrouvons dans le Sud tunisien (zones bioclimatiques aride et saharien), préférentiellement dans les oasis, les montagnes et les chotts. Espèce anthropozoophage, les biotopes de cet anophèle sont situés, particulièrement dans les oasis où elle colonise les séguias où l'eau est courante, claire, avec présence d'algues. Elle paraît exigeante en ce qui concerne l'oxygène du milieu aquatique et souvent associée aux larves de *Simuliidae*.

Les études concernant la capacité vectorielle des anophèles du Nord (région de Nefza) et du Centre (région de Sidi Bouzid) de la Tunisie ont permis d'avoir une idée sur le potentiel réceptif de chaque région [Bouattour A. et Coll. 1993]. Ces études ont été basées sur le calcul du taux d'agressivité des anophèles (nombre de piqûres par homme et par nuit), de l'indice de la capacité vectorielle notamment les préférences trophiques et le taux de parturité. Ces travaux ont conclu que certains sites restent réceptifs au paludisme particulièrement celui provoqué par *P. vivax* et par conséquent méritent une surveillance particulière bien qu'on ignore jusqu'à présent l'efficacité vectrice de ces anophèles pour les souches tropicales de *Plasmodium*. Cependant, des travaux ont été menés pour étudier l'efficacité des Anophèles du complexe *Maculipennis* vis à vis des souches de *Plasmodium*. Ces derniers ont permis de démontrer expérimentalement que certaines espèces d'anophèles sont



réceptives aux souches de *Plasmodium* [Constantinescu P. et Coll. 1967]. Des recherches récentes ont montré que *Plasmodium falciparum* (souches d'Afrique) peut achever son cycle de développement chez les populations d'*A. labranchiae* collectées en Corse (France) et à Principina (Italie) [Toty et coll. 2010 ; Romi et coll. 2012]. Dans ces régions méditerranéennes, les populations d'*A. labranchiae* sont similaires à celles qui existent en Tunisie. *A. labranchiae* est impliqué également dans la transmission de *Plasmodium vivax* en Italie et en Corse [Sautet et Quilici, 1971 ; Baldari et coll. 1998].

Par ailleurs, les travaux de Ramsdale [Ramsdale C.D. et Coll. 1987], ont démontré qu'*A. labranchiae*, espèce la plus à risque, ne serait pas génétiquement réceptive aux souches Afro-tropicales de *P. falciparum*. Mais étant proche d'*A. maculipennis* et *A. atroparvus*, vectrices de *P. vivax* en Turquie, elle serait capable de transmettre cette espèce.

Par ailleurs, la distribution spatiale des espèces d'anophèles est en train de se modifier du fait d'une urbanisation croissante et surtout de modifications écologiques des gîtes urbains, entraînant une raréfaction importante des gîtes et par conséquent de la densité des anophèles au profit de la pullulation de celle de *Culex pipiens*, plus adapté à ce type de gîtes. En effet, à titre d'exemple, les anophèles n'ont représenté que 1 à 3% des larves de moustiques capturées dans la région de Tunis [Krida G. et Coll. 1998]. En 2012, sur 60 gîtes potentiels prospectés en Tunisie, seulement 25 renferment des larves d'Anophèles [Tabbabi et coll. 2015].

En fait, la capacité vectorielle des différentes espèces et des risques potentiels qui leur sont associés doit tenir compte de certaines variables :

- la création de lacs collinaires et la construction de nouveaux barrages peuvent être à l'origine d'une augmentation du nombre de gîtes et par conséquent de la réceptivité de certaines zones qu'il convient de maintenir sous une surveillance rigoureuse ;
- les changements climatiques observés depuis le début des années 1970 peuvent favoriser un retour du paludisme au-delà du Sahara, dans les pays du Nord [Reiter P. et Coll. 2000]. Le réchauffement climatique aurait des conséquences directes et souvent favorables sur la distribution et la densité des anophèles d'une part et surtout sur la capacité des *Plasmodium* à se développer chez ces moustiques. En fait, on admet actuellement qu'un réchauffement climatique, même de plusieurs degrés, ne peut constituer un facteur suffisant pour permettre le retour du paludisme dans les pays tempérés qui l'ont éradiqué, ni même exacerber la transmission dans les zones endémiques actuelles [Trape JF. 1999] ;
- l'importation de nouvelles espèces d'anophèles plus compétentes, particulièrement à l'occasion de l'intensification des échanges entre la Tunisie et les pays endémiques, africains subsahariens et asiatiques. Une telle implantation durable d'anophèles tropicaux dans un nouveau biotope n'a jamais pu réussir jusqu'à présent. Cependant, les diffusions en tache d'huile auraient plus de chance d'y parvenir. On peut citer cet exemple assez explicite d'*A. gambiae*, espèce d'Afrique subsaharienne, très compétente pour la transmission de *P. falciparum* et qui a été décrite en 2007, pour la première fois, dans le sud algérien [Hammadi D. et Coll. 2009].

L'étude du comportement des anophèles vis à vis de l'homme et de leur capacité vectorielle permettent d'évaluer le risque de réintroduction du paludisme en Tunisie.

Ces résultats pourront servir à comparer les situations futures suite aux changements écologiques qui pourraient survenir dans nos régions car il est bien évident que, depuis ces études, le milieu tant végétal qu'humain voire physique, a largement évolué.



De ces études il ressort ce qui suit :

- au Nord de la Tunisie (région de Nefza), *A. labranchiae*, considéré comme le vecteur principal du paludisme, est encore présent (98% de la faune anophélienne). Les gîtes de cette espèce sont représentés surtout par les eaux des bordures d'oueds. Bien que son agressivité ait atteint 11 piqûres par homme et par nuit dans certains sites, ce moustique est devenu anthropozoophile. Dans le site de Bisrou (Nefza), le taux de parturité de cette espèce était de 0.90 au mois de septembre et l'indice de la capacité vectorielle était égal à 2,5 pour *P. vivax*. Théoriquement, cette zone est à considérer comme une zone à haut risque [Bouattour A. et Coll. 1993] ;
- au Sud du pays, les deux espèces qui prédominent sont : *A. multicolor* et *A. sergentii* [Shehata M. G. et Coll. 1989] ;
- au Sahel, les modifications de l'environnement ont aboutit à la raréfaction des anophèles et à la pullulation de *Culex pipiens* responsable de gros problèmes de nuisance.

2.4- Paludisme d'importation en Tunisie

Une bonne connaissance des caractéristiques épidémiologiques de ce type de paludisme permettrait une meilleure prise en charge de la population concernée et réduirait ainsi la probabilité d'une reprise de la transmission.

Grâce au PNEP entrepris entre 1968 et 1972, la Tunisie connaît depuis 1979, date du dernier cas autochtone, un arrêt de la transmission active autochtone de cette parasitose. Depuis 1980, avec l'intensification des échanges internationaux notamment avec les pays d'Afrique subsaharienne, seuls sont enregistrés des cas de paludisme d'importation. L'incidence est, sans doute, sous estimée en raison de la sous déclaration et de la prise en charge de certains cas par les services médicaux de certains organismes ou certaines ambassades. Il y a aussi tous les cas d'automédication sans compter ceux qui échappent au dépistage (clandestins, statut de touriste). L'incidence annuelle des cas est depuis en augmentation progressive passant d'à peine une dizaine de cas au début des années 80 pour dépasser la quarantaine en moyenne ces dernières années (Figure n° 6).

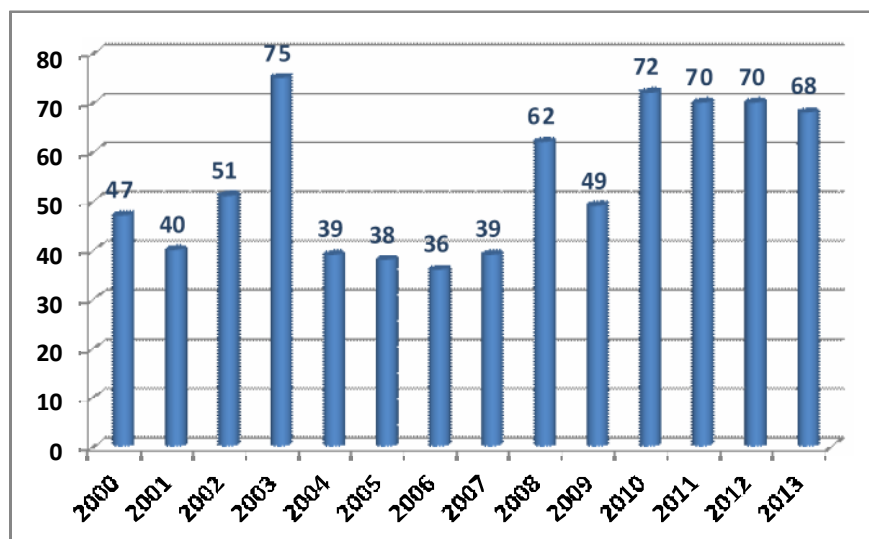


Figure n° 6 : Incidence des cas de paludisme notifiés entre 2000 et 2013





Le pic enregistré en 2003 (DSSB) est en rapport avec l'installation à Tunis d'organismes africains (2003) et depuis 2008 à l'afflux de patients originaires d'Afrique subsaharienne venus se faire soigner dans le cadre de conventions de coopération.

Près de 2 malades sur 3 sont diagnostiqués dans des structures sanitaires publiques.

La population des malades est en majorité masculine (90%). La répartition des cas selon les groupes d'âges montre une prédominance dans la tranche des 20-30 ans.

Les Tunisiens constituent près de la moitié des cas diagnostiqués. Ce sont des émigrés en zones d'endémie (ingénieurs, enseignants dans le cadre de la coopération, commerciaux, militaires membres de missions sous l'égide de l'ONU et des sportifs).

Près de 90% des étrangers sont originaires de pays d'Afrique subsaharienne, dont la moitié est résidente en Tunisie.

Le lieu présumé de la contamination, toutes nationalités confondues, est largement dominé par les pays africains endémiques dont les plus représentés sont la Côte d'Ivoire, le Sénégal, la Mauritanie et le Mali. Ce sont essentiellement des étudiants originaires d'Afrique subsaharienne en séjour d'étude en Tunisie et des sportifs recrutés par des clubs sportifs tunisiens. Des pays d'Asie sont en cause dans le restant des cas. Ces malades sont entrés en Tunisie essentiellement par voie aérienne, rarement par voie terrestre via l'Algérie (route transsaharienne), encore plus rarement par voie maritime. Dans tous les cas, cette population est peu informée du risque de paludisme grave et des mesures prophylactiques nécessaires.

Le délai moyen de pratique des prélèvements biologiques et donc souvent de confirmation du diagnostic à partir de la date d'apparition des symptômes a été de cinq jours, les extrêmes variant de 1 à 30 jours.

Les accès palustres enregistrés sont dus essentiellement à *P. falciparum* dans 86,8% des cas ; *P. vivax* et *P. ovale* représentent environ 10,2% des cas. *P. malariae* est plus rare (3%). Une dizaine de patients ont présenté une infestation mixte associant plus d'une espèce.

Quelques rares cas de rechutes ont été rapportés. Un seul décès a été officiellement déclaré mais de rares décès ont été rapportés par les cliniciens interviewés, survenant tous dans des structures de santé privées.

Quatre cas présumés de chimiorésistance ont été rapportés parmi les souches en cause, les tests de sensibilité n'étant pas disponibles. Les cliniciens considèrent que les souches plasmodiales importées possèdent les profils de chimiorésistance des souches des pays d'origine et traitent en conséquence.



CHAPITRE 2

DIAGNOSTIC

Pour lutter contre le paludisme et améliorer le pronostic, deux conditions de base d'une bonne prise en charge sont déterminantes : la précocité et la précision du diagnostic, ainsi que la rapidité et l'efficacité du traitement. En effet, un diagnostic précoce permet la mise en œuvre d'un traitement rapidement ce qui permet d'abrèger la durée de l'infestation et de prévenir les complications, y compris la plupart des décès dus aux formes graves à *P. falciparum*.

Ceci est d'autant plus nécessaire que le malade se trouve dans un pays où le paludisme n'est plus endémique, comme la Tunisie, où les médecins ne connaissent pas bien la maladie et où le diagnostic peut être tardif.

Un diagnostic précis est d'autant plus important que le malade appartient à un groupe de population vulnérable chez lequel la maladie peut être, parfois, rapidement mortelle, tel que les voyageurs peu ou pas immunisés en provenance de régions exemptes de paludisme et qui vont dans des zones endémiques à forte transmission, les jeunes enfants, les femmes enceintes et les sujets VIH/sida. Le diagnostic du paludisme est basé sur des critères cliniques et confirmé par la mise en évidence des hématozoaires ou de leurs antigènes dans le sang.

1- Diagnostic clinique

Le paludisme réalise plusieurs aspects cliniques qui sont fonction de trois facteurs :

1- l'**hôte** : l'intensité de la transmission palustre dans la région où réside le malade détermine, elle-même, le niveau d'immunité protectrice acquise lorsque la transmission du paludisme est « stable ». Ainsi, lorsque la population est continuellement exposée à un taux relativement constant d'inoculation, et si ce dernier est élevé (taux d'inoculation entomologique (TIE) >10/an), une immunité partielle est acquise tôt au cours de l'enfance. Il s'agit de sujets prémunis qui font des formes de moindre gravité que les sujets non prémunis réceptifs : jeunes enfants vivants en zone d'endémie ou vivant en zones non endémiques et à tout âge en cas de transmission intermittente (autochtones, migrants retournant en vacances, voyageurs,...).

2- l'**espèce plasmodiale infestante** : le *P.falciparum* provoque les formes les plus graves.

3- le **stade de la maladie**.

Les signes et symptômes de l'accès palustre tels que fièvre, frissons, céphalées et troubles digestifs ne sont pas spécifiques et sont communs à de nombreuses maladies et affections [Marsh K et Coll.1996]. Celui-ci est suspecté cliniquement, principalement, sur la présence d'une fièvre ou d'antécédents de fièvre associée à une notion de séjour en zone d'endémie.



1.1 - Clinique du paludisme simple

Après une incubation variable selon le type de plasmodium, de 7 à 12 jours pour *P. falciparum*, de 12 à 20 jours pour *P. vivax*, de 15 jours pour *P. ovale* et de 15 à 21 jours ou plus pour *P. malariae*, pouvant atteindre des maximales de 2 mois pour *P. falciparum*, 3 ans pour *P. vivax* et *P. ovale* et plus de 10 ans pour *P. malariae* ; ce sont des céphalées, une asthénie, une gêne abdominale, des myalgies et des arthralgies des petites articulations, suivies de frissons assez évocateurs, un fébricule puis la température s'élève rapidement atteignant 39° - 40°C en 3 à 4 heures, des sueurs avec une anorexie, des nausées et des vomissements, une photophobie, une prostration avec parfois un délire. L'examen clinique permet de retrouver une hépatomégalie et/ou une splénomégalie et un sub ictère.

Il s'agit là du tableau typique d'un **paludisme de primo invasion**, forme que nous sommes appelés le plus souvent à voir en Tunisie.

A ce stade et en l'absence de signes de gravité, le taux de létalité est faible, autour de 0,1% pour *P. falciparum*. Les **accès palustres** dus aux autres espèces plasmodiales sont rarement mortels chez l'adulte à condition de mettre en route un traitement rapide et efficace.

Les infestations à *P. vivax* et *P. ovale*, plus que les autres espèces, peuvent être associées à des **accès palustres**, périodiques ou intermittents correspondant aux reviviscences schizogoniques. C'est la forme la plus caractéristique du paludisme, au cours de laquelle, soit après une phase prodromique (céphalée, anorexie, vomissements...), soit brutalement, des frissons intenses et une fièvre en clocher suivis de sueurs profuses se produisent à intervalles réguliers, réalisant dans les cas typiques :

- **Une fièvre tierce bénigne**, due à *P. vivax* ou *P. ovale* avec une fièvre intermittente c'est-à-dire un jour d'apyrexie entre 2 accès successifs, l'accès se répétant le 3ème jour.

- **Une fièvre tierce maligne**, due à *P. falciparum* où l'accès est moins franc et menace d'accès pernicieux.

- **Une fièvre quarte bénigne**, due à *P. malariae* où la fièvre est intermittente avec 2 jours d'apyrexie séparant les accès.

En fait, la superposition de deux cycles et la co infestation possible par des espèces plasmodiales différentes font que ces formes typiques sont rarement observées.

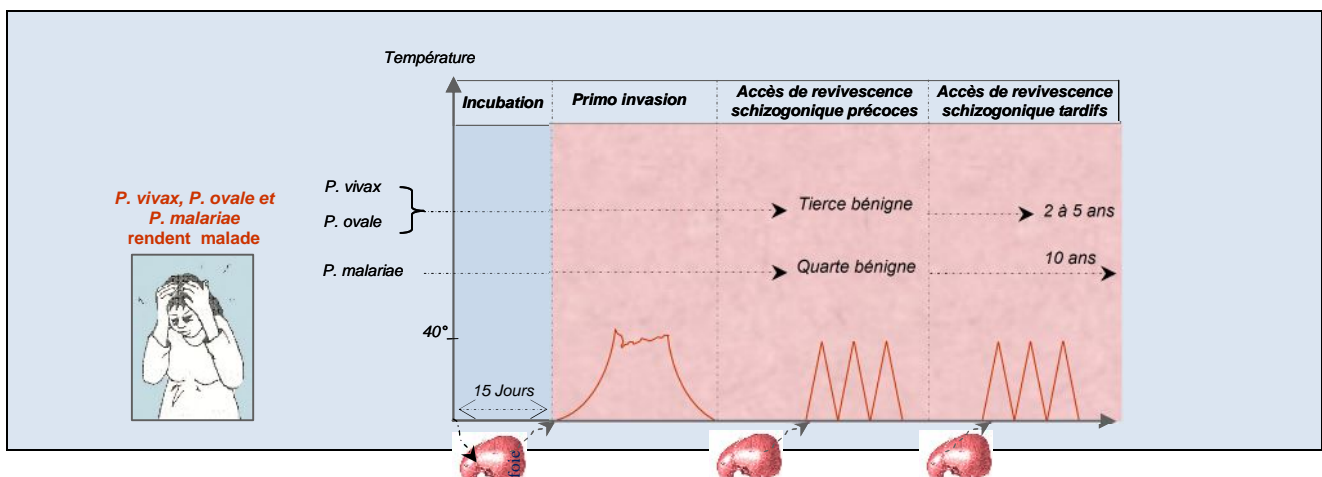


Figure n° 7 : Evolution du paludisme à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*



En cas de traitement inefficace ou de retard au traitement d'un paludisme à *P. falciparum*, la charge parasitaire continue à augmenter et l'évolution peut se faire, en quelques heures, vers un paludisme grave.

1.2 - Clinique du paludisme grave : neuro-paludisme

Le paludisme grave réalise, cliniquement, un tableau très grave avec habituellement un ou plusieurs des signes suivants : fièvre élevée (40-41°C), coma (neuro-paludisme) d'intensité variable accompagné de convulsions, de délires et d'hallucinations, baisse importante de la TA réalisant dans certains cas un véritable état de choc (forme algide), acidose métabolique, anémie sévère, hypoglycémie et, chez l'adulte, une insuffisance rénale aiguë ou un œdème aigu du poumon. Mais, à ce stade, la mortalité chez les personnes recevant un traitement passe à 15-20%. En l'absence d'un traitement spécifique, le paludisme grave est presque toujours mortel surtout chez les personnes immuno-déprimées.

La définition du paludisme grave, établie en 1990 par l'OMS [World Health Organization. 1990] et révisée en 2000 [World Health Organization. 2000], sépare clairement la situation de l'enfant de celle de l'adulte et fournit pour chaque critère une évaluation de sa fréquence et de sa valeur pronostique, plus ou moins significatives selon le nombre de croix (+ à +++) dans les deux populations. Cette définition permet l'évaluation rapide et l'orientation d'un patient atteint de paludisme à *P. falciparum* et est aussi essentielle à la réalisation des essais cliniques. Le paludisme grave de l'adulte est défini par la présence d'une parasitémie (formes asexuées) à *P. falciparum* et par une ou plusieurs des manifestations cliniques ou biologiques définies dans le Tableau I.

Ces critères de gravité sont souvent présents dès l'examen initial mais peuvent survenir secondairement et l'on considère alors qu'ils sont imputables au paludisme s'ils surviennent dans les 72 premières heures [Révision 2007 de la conférence de consensus de la SPILF de 1999]. D'autres facteurs sont susceptibles d'aggraver le pronostic et doivent, par conséquent, être pris en considération : terrain immunodéprimé, grossesse...

Tout paludisme à *P. falciparum* de l'adulte qui présente au moins un des critères du Tableau I, notamment ceux cotés ++ et +++ en termes de valeur pronostique, doit être immédiatement évalué avec le réanimateur pour envisager le transfert du malade soit en réanimation, soit en service de maladies infectieuses ou de médecine, en l'absence d'un service de maladies infectieuses. Ceci ne doit pas faire retarder le démarrage du traitement spécifique et symptomatique [Bruneel F. 2004].

Les paludismes survenant sur un terrain particulier (femme enceinte, jeune enfant, sujet âgé, maladie sous-jacente, splénectomie) font partie des formes non compliquées s'ils ne présentent pas de critères de gravité mais regroupent néanmoins des patients à surveiller plus étroitement.

Les formes non compliquées représentent environ 95 % des paludismes rapportés en Tunisie.

L'infestation palustre peut entraîner, de manière directe ou indirecte d'autres complications. Ces complications sont la conséquence d'infestations chroniques. Ces tableaux sont encore observés en zone d'endémie ou, chez des migrants ayant vécu de nombreuses années en zone d'endémie et ayant souvent pratiqué une automédication insuffisante. Il faut citer le paludisme viscéral évolutif, la splénomégalie malarique hyper réactive et la fièvre bilieuse hémoglobinurique.



De rares formes de paludisme grave ont été décrits au cours du paludisme à *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. knowlesi* mais la proportion des paludismes graves dus à ces espèces reste minime en comparaison à ceux occasionnés par *P. falciparum*.

Par simplicité, les critères de définition établis pour les formes graves à *P. falciparum* s'appliquent également aux paludismes dus aux autres espèces, en particulier *P. vivax*, *P. ovale* et *P. knowlesi*.

Tableau I : Fréquence et valeur pronostique des critères 2000 de l'OMS définissant le paludisme grave chez l'adulte⁺

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

§ Pas de données disponibles

* Score de Glasgow modifié maximal à 14 au lieu de 15 par suppression de l'item "réponse motrice non orientée à la douleur"

+ Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *P.falciparum* [Conférence de consensus de la Spilf - Médecine et Maladies Infectieuses. 2007].





1.3 - Formes cliniques

1.3.1 – Formes cliniques selon le terrain

1.3.1.1 – Paludisme de 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 et le taux de létalité du paludisme grave chez les nourrissons est plus élevé que chez les enfants plus âgés [Guide OMS pour le traitement du paludisme. 2006].

Les critères de gravité de l'OMS sont les mêmes chez l'enfant que chez l'adulte, hormis les troubles de conscience, l'insuffisance rénale et le choc, définis selon l'âge de l'enfant (Tableau II) [World Health Organization. 2000 - Imbert P. 2003]. En pratique les signes de gravité les plus importants sont neurologiques : convulsions et troubles de conscience. Toute convulsion fébrile chez un enfant au retour d'une zone d'endémie palustre doit faire évoquer un accès palustre grave. Il faut aussi se méfier des formes trompeuses particulièrement fréquentes chez l'enfant : inconstance de la fièvre, troubles digestifs dominant le tableau clinique, tableau abdominal pseudo-chirurgical.

1.3.1.2 – Paludisme de la femme enceinte

Le paludisme chez la femme enceinte comporte un double risque :

- risque d'accès grave chez la mère
- risque pour le fœtus : avortement spontané ou accouchement prématuré

Le paludisme est grave chez la femme enceinte avec plus de 10% de décès maternels, des risques d'avortement spontané, d'accouchement prématuré, d'anémie grave et de retard de croissance du fœtus. Il peut être mortel dans 50% des cas et on estime qu'au cours de la grossesse, le paludisme entraîne la mort de 200 000 nouveau-nés chaque année.

Il convient donc de traiter en urgence tout accès palustre chez une femme enceinte par de la quinine (seule molécule utilisable). En revanche il faut savoir que le risque d'hypoglycémie au cours de l'accès palustre à *P. falciparum*, majoré par la quinine, est plus fréquent chez la femme enceinte.



Tableau II : Fréquence et valeur pronostique des critères 2000 de l'OMS définissant le paludisme grave chez l'enfant⁺

Critères cliniques et biologiques	Fréquence	Valeur pronostique
C l i n i q u e s		
Coma (score de Glasgow ^a < 11)	+++	+++
Troubles de conscience* (score de Glasgow < 15 et > 10)	+++	+++
Convulsions répétées* (> 1 / 24 heures)	+++	+++
Prostration	+++	+
Syndrome de détresse respiratoire* (battement continu des ailes du nez, dépression inspiratoire franche de la base du thorax, dyspnée d'acidose de Küssmaul)	+++	+++
Ictère*	+	++
Défaillance cardio-circulatoire (PAS < 60 mmHg, avant 5 ans, PAS < 80 mmHg après 5 ans, signes d'insuffisance circulatoire périphérique)	+	+++
Saignement anormal*	+/-	+++
Œdème pulmonaire (radiologique : majoration des structures interstitielles syndrome interstitiel périhilaire, images alvéolaires avec bronchogramme aérien, images en aile de papillon, lignes de Kerley B avec ou sans épanchement pleural)*	+/-	+++
Hémoglobinurie macroscopique	+/-	+
B i o l o g i q u e s		
Hypoglycémie (< 2,2 mmol/l)	+++	+++
Acidose métabolique* (bicarbonates plasmatiques < 15mmol/l ou excès de base < - 10, acidémie : pH < 7,35)	+++	+++
Anémie grave* (Hb < 5 g/dl ou Ht < 15 %)	+++	+
Hyperlactatémie (> 5 mmol/l)	++	+++
Hyperparasitémie (4 % chez le sujet non immun, ou 20 % chez le sujet semi-immun)	+	+/-
Insuffisance rénale* (diurèse < 12 ml/kg/24 h ou créatininémie élevée pour l'âge)	+	++

a- score de Glasgow (3-15)

* Critères ajoutés ou modifiés en 2000

+ Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* [Conférence de consensus de la Spilf - Médecine et Maladies Infectieuses. 2007].



1.3.1.3 – Paludisme chez le VIH/sida

Cette maladie peut accroître le risque de contracter le paludisme ou l'évolution vers un paludisme grave, selon le mode de transmission et l'âge du malade. La prévalence du VIH/SIDA peut également conduire à une incidence accrue d'une maladie fébrile autre que palustre et peut donc rendre encore plus difficile le diagnostic du paludisme, posé sur des éléments cliniques.

1.3.1.4 – Paludisme transfusionnel et paludisme post-transplantation

Le paludisme post-transfusionnel est possible car les hématozoaires peuvent résister à une température de +4°C pendant 3 semaines. Onze cas ont été déclarés à la DSSB dont certains ont fait l'objet de publications [Belhadj S. et Coll. 2006 - Ben Ammar B. et Coll. 1989]. Deux autres cas présumés sont venus s'ajouter à cette série, l'un au CHU Farhat Hached de Sousse et l'autre au CHU Fattouma Bourguiba de Monastir où les donneurs sont deux étudiants africains.

De la même manière, des cas de paludisme transmis après transplantation d'organes ont été décrits. Un dépistage systématique du paludisme doit être réalisé en cas de don d'organes. Au Centre national de transfusion sanguine, tout donneur de sang doit répondre à une question relative au risque d'infestation palustre avec l'application de la règle des 5 ans, mais aucun examen sanguin ni sérologique n'est demandé.

1.3.1.5 – Paludisme sous chimioprophylaxie

La survenue d'un paludisme sous chimioprophylaxie est actuellement une éventualité envisageable. Cela peut être la conséquence d'une chimioprophylaxie inadaptée à la zone visitée impaludée où les souches plasmodiales sont résistantes ou, plus souvent encore, d'une chimioprophylaxie oubliée ou prise de manière irrégulière ou arrêtée trop tôt après le retour. Toutefois, même une chimioprophylaxie bien conduite ne doit pas écarter le diagnostic. En effet, le tableau clinique peut, dans ce cas, être trompeur avec une fièvre peu élevée voire absente et le diagnostic biologique difficile en raison d'une parasitémie très faible, d'une morphologie parasitaire altérée, etc..

1.3.2 – Formes cliniques selon l'espèce plasmodiale

- Paludisme à *P. falciparum*

Il est transmis toute l'année dans les régions équatoriales avec des recrudescences saisonnières. Dans les régions sub-tropicales, il ne survient qu'en saison chaude et humide. Sa transmission s'interrompt lorsque la température tombe en dessous de 18°C. Ceci explique aussi que, quelle que soit la latitude, le paludisme n'est plus transmis en altitude (au dessus de 1500 mètres en Afrique et 2500 mètres en Amérique et en Asie).

L'évolution se fait d'un seul tenant après une incubation de 7 à 12 jours. *P. falciparum* est responsable des formes cliniques graves, notamment du neuro-paludisme.

C'est l'espèce la plus fréquemment observée en Tunisie, responsable du paludisme d'importation.

Contrairement aux autres espèces, on n'observe pas de rechutes tardives.



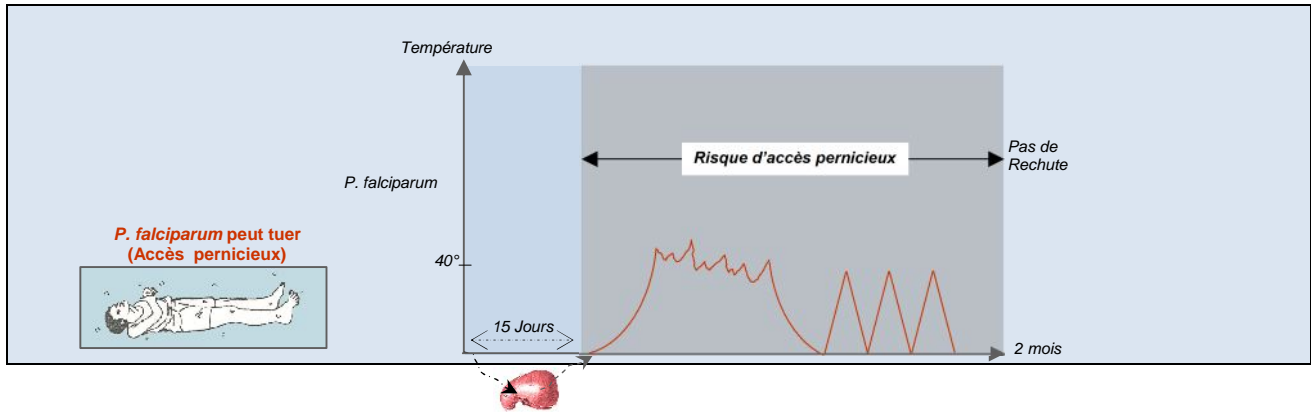


Figure n° 8: Evolution du paludisme à *P. falciparum*

- Paludisme à *P. vivax*

Il est largement répandu en Amérique du Sud et en Asie et plus rarement observé en Afrique. Sa transmission s'arrête en dessous de 15°C.

La durée d'incubation est de 12 à 20 jours. L'infestation par *P. vivax* est classiquement considérée comme bénigne (fièvre tierce bénigne), mais des rechutes, sous forme d'accès de reviviscence, peuvent être observées même après 3 à 4 ans. Des résistances médicamenteuses à *P. vivax* sont de plus en plus rapportées.

Les érythrocytes du groupe sanguin Duffy négatif, observé chez la majorité des sujets originaires d'Afrique de l'Ouest, ne possèdent pas le récepteur membranaire nécessaire à l'infestation par *P. vivax* et semblent ainsi être naturellement protégés contre ce dernier.

Cette assertion n'est plus exacte car des chercheurs, impliquant des équipes malgaches, américaines et françaises, viennent de montrer que *P. vivax* est capable d'infester des populations considérées jusqu'à présent comme protégées du fait de leur groupe sanguin [Didier M. et Coll. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010]. Cette découverte pourrait remettre en question certaines stratégies de vaccination, mais pas celle du RTS,S. Elle alerte aussi sur une possible progression du *P. vivax* dans des régions du monde où il était absent.

- Paludisme à *P. ovale*

Il sévit en Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest et dans certaines régions du Pacifique.

Son incubation est de 15 jours au minimum mais peut-être beaucoup plus longue, jusqu'à 4 ans. Son évolution est bénigne (fièvre tierce bénigne). Comme avec *P. vivax*, des rechutes tardives, même après 5 ans, peuvent survenir.

- Paludisme à *P. malariae*

Il sévit en Afrique, de manière beaucoup plus sporadique.

Il se différencie des autres espèces par une incubation plus longue, de 15 à 21 jours, par une périodicité différente de la fièvre (fièvre quarte) et surtout par sa capacité à entraîner des reviviscences très tardives pouvant survenir jusqu'à 20 ans après le retour de la zone d'endémie, toujours inexpliqués. L'infection est bénigne mais *P. malariae* peut parfois entraîner des complications rénales (syndrome néphrotique).



- Paludisme à *P. knowlesi*

Cinquième espèce de *Plasmodium* pathogène pour l'homme, il est présent dans certains pays d'Asie du Sud-Est. Il reste largement zoonotique. Il provoque une maladie grave chez au moins 10 % des personnes infectées. Sensible à tous les antipaludiques, il est responsable d'accès potentiellement graves.

En conclusion, les signes et symptômes cliniques, pris isolément ou de façon associée, ont de faibles valeurs prédictives et ne permettent ainsi en aucun cas ni d'établir un diagnostic, ni d'éliminer le diagnostic de paludisme [D'Acremont V. et Coll. 2002].

De ce fait, devant tout patient symptomatique revenant d'un séjour en zone d'endémie palustre, il faut réaliser des examens parasitologiques, en urgence, afin d'affirmer ou d'infirmer cette hypothèse diagnostique.

La connaissance des éléments épidémiologiques et cliniques évocateurs doit être un élément important de la formation initiale et continue des acteurs de santé (médecins généralistes, urgentistes, pédiatres, médecins de santé publique, biologistes, pharmaciens, infirmiers...).

Les recommandations suivantes de l'OMS sont toujours considérées comme valables pour le diagnostic clinique [Comité OMS d'experts du Paludisme. Vingtième rapport. Genève. 2000] :

- En général, dans les zones où le risque de paludisme est faible, le diagnostic clinique d'un cas de paludisme simple doit être basé sur le degré d'exposition au paludisme et une notion de fièvre au cours des 3 jours précédents sans autres signes d'autres maladies graves.

- Dans les zones où le risque palustre est élevé, le diagnostic clinique doit être basé sur une notion de fièvre au cours des 24 heures précédentes et/ou sur la présence d'une anémie, pour laquelle la pâleur palmaire semble être le signe le plus fiable chez le jeune enfant.

La stratégie OMS/UNICEF de prise en charge intégrée des maladies de l'enfance (PCIME) [PCIME 1999 (document WHO/chs/cah/98.1)] a également élaboré des algorithmes pratiques pour la prise en charge de l'enfant fébrile lorsque l'infrastructure pour le diagnostic au laboratoire fait défaut.

2- Diagnostic biologique

Il est établi devant la présence de formes asexuées de *Plasmodium* à l'examen microscopique, certifiant ainsi le diagnostic de paludisme. Il s'agit d'une **URGENCE** car il permet, en réduisant les délais du diagnostic d'améliorer le pronostic et d'éviter la constitution d'un réservoir potentiel du parasite dans

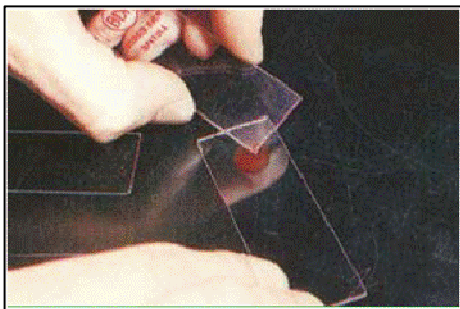


Figure n° 9 : Confection d'une goutte épaisse

un pays qui reste encore réceptif. L'objectif fixé par les recommandations de l'OMS [WHO - Guidelines for the treatment of malaria. 3rd Edition] est d'obtenir un résultat dans un délai inférieur à deux heures. Si cela n'est pas possible, le malade devra être traité sur la base d'une suspicion clinique.



Une erreur de diagnostic entraîne une morbidité et une mortalité accrues. L'accès à une détection rapide et précise des parasites est capitale et contribue à l'amélioration de la prise en charge des malades grâce à une meilleure certitude du diagnostic et à la rationalisation de la prescription des antipaludiques, permettant ainsi de faire des économies, d'éviter les effets indésirables des médicaments, et de réduire la pression de sélection sur les *Plasmodium* génératrice de résistance.

Les deux méthodes d'usage pour le diagnostic parasitologique sont l'examen au microscope optique et les tests de diagnostic rapide (TDR). D'autres examens peuvent aider à conforter ou à orienter le diagnostic (sérologie, hémogramme).

2.1 – Diagnostic parasitologique

Il a l'avantage d'être peu coûteux, très sensible et très spécifique lorsqu'il est effectué par un personnel expérimenté. En effet, la mise en évidence du parasite exige de respecter des procédures techniques dont dépendent la qualité et la rentabilité de l'examen.

Deux difficultés peuvent influencer sur ce diagnostic, d'une part le faible taux de parasitémie, dans certains cas, rendant difficile l'identification de l'espèce plasmodiale et d'autre part, la rareté de cette maladie en Tunisie faisant que très peu de biologistes pratiquent régulièrement ces examens au cours de leur exercice de routine.

2.1.1 - Prélèvement

La prise de sang doit être faite avant tout traitement antipaludique, même en l'absence de frissons ou d'accès fébriles. En effet, en raison de la durée du cycle érythrocytaire des *Plasmodium* (48 à 72 h), les parasites peuvent être observés dans le sang 1 à 2 jours après le début de la fièvre.

Le prélèvement est fait par ponction veineuse sur tube EDTA ce qui permet de multiplier les techniques diagnostiques avec le même prélèvement ou au bout du doigt en cas d'abord veineux difficile. Il doit être transporté rapidement au laboratoire et examiné sans délai, en raison de l'urgence vitale du diagnostic, d'une part et de l'altération des formes parasitaires à température ambiante, d'autre part.

2.1.2 - Techniques

Les deux techniques classiquement utilisées pour affirmer le diagnostic de paludisme et qui figurent à la nomenclature officielle des examens biologiques sont le frottis sanguin (FS) et la goutte épaisse (GE). Ces deux techniques de référence du diagnostic et du dépistage, doivent être associées systématiquement pour un bon diagnostic microscopique.

Le dépistage et le diagnostic sont assurés par un réseau de laboratoires des hôpitaux régionaux, des laboratoires d'hygiène, des CHU et des laboratoires privés d'analyses médicales qui pratiquent les FS et GE, soit 287 laboratoires au total. Le taux de participation dans le diagnostic des cas est de 30%. Parmi eux, 22 laboratoires des hôpitaux régionaux, subissent un contrôle de qualité par le laboratoire de référence le « Laboratoire de Parasitologie-Mycologie » de l'Institut Pasteur de Tunis, vers lequel ils adressent 20% de leurs lames négatives et toutes leurs lames positives.

En vue d'améliorer la performance des équipes et des équipements, des cycles de formation et de recyclage, dans le domaine du diagnostic parasitologique, sont organisés en faveur des biologistes et techniciens des hôpitaux régionaux de la santé avec, en parallèle, la rénovation des équipements optiques



Frottis sanguin

C'est la technique de très loin la plus utilisée en laboratoire polyvalent. Elle consiste à étaler une goutte de sang sur une lame en un frottis mince et à le colorer par le May-Grünwald Giemsa, ou des colorations alternatives plus rapides (Giemsa, éosine-bleu de méthylène...).

Le FS offre les avantages d'être une technique rapide, permettant l'identification des espèces (taille, forme, contenu des hématies, etc.) et le calcul de la parasitémie en pourcentage d'hématies parasitées. Il permet aussi de contrôler l'efficacité du traitement antipaludique par le suivi de la parasitémie.

Les inconvénients sont dus à la nécessité d'une lecture longue (on ne peut parler de négativité qu'après étude d'un minimum de 50 000 hématies correspondant à environ 200 champs au grossissement X 100), à sa sensibilité (de l'ordre de 100-150 parasites/ μ l) qui dépend de l'expérience du biologiste et à des différences dans l'estimation de la parasitémie en fonction de l'expérience de l'examineur, du niveau de la parasitémie et du moment du prélèvement au cours du cycle érythrocytaire parasitaire.

Goutte épaisse

En augmentant d'un facteur 20 à 30 le volume de sang par unité de surface observée, cette technique permet d'améliorer théoriquement la sensibilité. La technique d'hémolyse-coloration rapide est recommandée. Comme les hématies sont lysées, la parasitémie est alors estimée par le nombre de parasites comptés pour 500 leucocytes observés. La connaissance du nombre d'éléments nucléés sur un hémogramme simultané permet d'en déduire la numération des parasites par μ l. Selon les normes OMS, la GE est rendue négative après observation de 100 champs microscopiques.

L'avantage offert est de permettre une concentration des parasites améliorant par là la sensibilité avec un seuil de détection de l'ordre de 10 à 20 parasites/ μ l.

Le principal inconvénient réside dans la difficulté d'identifier les espèces plasmodiales.

2.2 - Tests de diagnostic rapide

Les tests de diagnostic rapide (TDR) permettent de détecter les antigènes plasmodiaux et de fournir un diagnostic précis pour tous les malades à risque y compris ceux qui n'ont pas accès à des laboratoires de parasitologie rompus à ce type d'examen.

Ces tests, parfois appelés "bandelettes réactives" ou "systèmes de diagnostic rapide" détectent les antigènes spécifiques (protéines) produits par les *Plasmodium*. S'ils sont en bon état, certains TDR peuvent atteindre une sensibilité similaire à celle produite par le frottis sanguin (~100 parasites/ μ l). La sensibilité recommandée est supérieure ou égale à 95% pour une densité supérieure ou égale à 100 parasites/ μ l.

Ces méthodes sont destinées à la recherche dans le lysat de sang de protéines spécifiques des *Plasmodium*. Il existe de nombreux tests et les principaux détectent soit l'antigène HRP-2, soit la protéine LDH (pLDH). L'Histidine Rich Protein 2 (HRP-2), glycoprotéine spécifique de *P. falciparum* exportée par le parasite dans le cytoplasme du globule rouge et libérée au moment de la rupture des schizontes, est produite par tous les stades érythrocytaires asexués du parasite.. La persistance de l'antigénémie après guérison et la mono-spécificité vis-à-vis de *P. falciparum* constituent les inconvénients majeurs de ces tests.

D'autres protéines ne sont pas spécifiques de *P. falciparum* telles que la pLDH produite par tous les stades érythrocytaires, asexués et sexués, des parasites et l'aldolase [Moody A. 2002]. Ce sont des



enzymes glycolytiques qui présentent l'avantage d'être communes aux 4 espèces plasmodiales, détectés à tous les stades sexués et asexués des parasites. Les LDH ont un seuil de détection identique à celui de l'HRP2, leur clairance est par contre plus rapide faisant qu'ils ne persistent pas dans le sang après disparition du parasite d'où leur intérêt dans la surveillance des patients traités. Il existe cependant des isomères de pLDH spécifiques d'espèce, utilisés dans les TDR. Les tests 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 pLHD spécifique de *P. vivax*, ou à l'aldolase ou à la pLDH, non spécifiques d'espèce.

Pour le diagnostic de *P. falciparum* chez les voyageurs provenant des zones d'endémie, les résultats d'une méta-analyse montrent que les TDR qui recherchent l'antigène HRP-2 sont plus performants en terme 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 [Marx A. et Coll. 2005]. 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*.

Les avantages présentés par les TDR sont nombreux : rapidité et facilité de mise en œuvre, recherche simultanée de plusieurs espèces d'hématozoaires et une sensibilité supérieure à 95 % à partir de 100 parasites/ μ l [Playford EG. Et Coll. 2002].

De faux positifs ont été rapportés, expliqués par la détection prolongée de l'antigène HRP-2 après la clairance parasitaire, en moyenne une à deux semaines, voire plus [Iqbal J. et Coll. 2004]. Mais, ce phénomène peut cependant permettre un diagnostic rétrospectif de paludisme à *P. falciparum*.

De faux négatifs peuvent également être rencontrés, ils sont dus à une faible parasitémie ; un phénomène de prozone ou mutation/délétion du gène codant l'antigène HRP-2, diversité génétique de l'antigène HRP-2 [Marx A. et Coll. 2005], de mauvaises conditions de conservation des tests avant utilisation, en évitant les températures élevées et l'humidité.

L'OMS recommande de fonder la prise en charge des cas de paludisme sur le diagnostic parasitologique [Directives pour le traitement du paludisme, 2ème Edition en anglais. Genève, OMS, 2010]. Le recours à des tests de diagnostic rapide dépistant des antigènes est un élément essentiel de cette stratégie et le pilier de l'extension de l'accès au diagnostic du paludisme en permettant un diagnostic parasitologique dans des zones où il est impossible d'entretenir de bons services de microscopie. Le nombre des tests rapides disponibles et l'ampleur de leur utilisation ont rapidement augmenté ces dernières années.

En 2006 l'OMS, le Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (TDR) et la Fondation pour l'innovation en matière de nouveaux produits diagnostiques (FIND) ont lancé un programme d'évaluation pour comparer l'efficacité des tests de diagnostic rapide du paludisme disponibles sur le marché.

Actuellement, ces données guident les décisions d'achat qui, à leur tour, orientent les marchés vers des tests plus performants, et contribuent à stimuler l'amélioration générale de la qualité de fabrication et forment désormais la base des critères d'achat pour l'OMS, d'autres institutions des





Nations Unies, le Fonds mondial et les gouvernements nationaux [Malaria rapid diagnostic test performance. Results of WHO product testing of malaria RDTs : Round 4 - 2014].

2.3 - Sérologie

La sérologie n'a aucune place dans le diagnostic précoce de l'accès palustre [Gillespie SH. Et Coll. 1988] mais rend des services pour les dépistages et les enquêtes.

2.4 - Méthode à l'acridine orange

Le QBC (Quantitative Buffy Coat) malaria® [Secardin Y. et Coll. 1999] est une technique très rapide et spécifique, avec un seuil de détection de l'ordre de 10 parasites/ μ l. Très performante dans les mains de lecteurs entraînés, elle ne permet cependant pas le calcul de la parasitémie, ni le diagnostic d'espèce. Le coût de l'équipement et des réactifs est élevé.

2.5 - Amplification génique

La PCR est proposée depuis une vingtaine d'années pour le diagnostic du paludisme. On dispose actuellement de méthodes utilisant la PCR en temps réel (RT-PCR) qui permet d'obtenir un résultat en quelques heures [De Monbrison F. et Coll. 2003]. Ces méthodes sont très sensibles et spécifiques et peuvent détecter des parasitémies très faibles, de l'ordre d'un parasite par μ l [Berry A. et Coll. 2005] avec possibilité de quantification de l'ADN plasmodial en utilisant la RT-PCR.

La PCR est plus sensible que l'examen microscopique et les TDR, permettant de dépister de très faibles parasitémies non détectées par les autres méthodes de diagnostic [Johnston SP. Et Coll. 2006]. Elle permet, par ailleurs, de différencier *P. falciparum* des autres espèces plasmodiales et donc de confirmer des co infestations.

Ses inconvénients majeurs sont la nécessité d'un matériel spécifique non accessible à tous les laboratoires et son coût supérieur à celui des méthodes classiques de diagnostic. Par ailleurs, c'est une technique longue non adaptée au diagnostic d'urgence de l'accès palustre.

2.6 – Examens d'orientation

Les anomalies biologiques comme l'anémie hémolytique, la thrombopénie, l'absence d'hyperleucocytose, ou l'augmentation de la protéine C-réactive [Ericksson B. et Coll. 1989], ne sont pas spécifiques du paludisme. Leurs apparitions sont parfois retardées et elles ne peuvent donc être utilisées que pour orienter le diagnostic.

La thrombopénie, chez l'adulte comme chez l'enfant [Fialon P. et Coll. 1991], est l'anomalie hématologique la plus fréquente. Sa découverte chez un patient fébrile doit faire suspecter un paludisme et amener à faire rechercher, par l'interrogatoire, une notion de séjour en zone d'endémie, et le cas échéant la réalisation d'un frottis et d'une goutte épaisse et si nécessaire le recours à des méthodes diagnostiques plus sensibles (TDR, PCR).

La procalcitonine plasmatique augmente au cours du paludisme et son augmentation au-delà de 10 ng/ml pourrait être considérée comme un marqueur biologique de la gravité du paludisme à *P. Falciparum* [J. sc. Pharm. Biol. 2008 ; Vol 8, 2, 42-4].



La confirmation parasitologique du diagnostic de paludisme est recommandée dans tous les cas de suspicion clinique et/ou épidémiologique de paludisme. La démarche diagnostique idéale devrait associer la réalisation des examens microscopiques (frottis sanguin et goutte épaisse), suivie si nécessaire par un test rapide (HRP-2 + pLDH), afin de compenser l'absence de technique de référence [Ochola LB. Et Coll. 2006]. Cependant, elle ne doit pas faire retarder la mise en route du traitement spécifique dans un contexte clinique grave et épidémiologique évocateur.

Dans les zones où l'incidence du paludisme est très faible, comme c'est le cas de la Tunisie, le recours au diagnostic parasitologique pour tous les cas fébriles pourrait conduire à une dépense considérable pour ne détecter que quelques sujets véritablement atteints de paludisme. Dans ces zones, les agents de santé doivent être formés à identifier grâce à l'anamnèse les sujets qui ont été exposés à un risque de paludisme avant d'effectuer un test parasitologique.

Dans les pays non endémiques, le diagnostic de paludisme est un challenge où les TDR, s'ils sont correctement indiqués, peuvent justifier leur utilité. En Tunisie, le diagnostic précis, chez des voyageurs fébriles à leur retour, est très critique surtout qu'il s'agit, dans la plupart des cas, de malades non prémunis chez qui tout retard de diagnostic peut être fatal. Le problème du manque d'expérience des professionnels de santé dans l'établissement du diagnostic microscopique, pouvant être source de diagnostic tardif, peut être résolu par le recours aux TDR pour identifier rapidement un paludisme à *P. falciparum* quand le diagnostic parasitologique est problématique. Mais, les TDR ne doivent pas remplacer un diagnostic microscopique expérimenté. Il est important de considérer que chez les sujets non immuns un paludisme symptomatique peut survenir avec une parasitémie inférieure au seuil de détection des TDR disponibles. Ainsi, les malades ayant un TDR initial négatif doivent être surveillés.

En pratique il faut retenir les règles suivantes :

- 1) Toute fièvre au retour d'une zone d'endémie est un paludisme jusqu'à preuve du contraire.
- 2) Face à une suspicion d'accès palustre, il convient de rechercher immédiatement des signes cliniques de gravité, notamment neurologiques. La présence d'un signe neurologique, quel qu'il soit, impose l'hospitalisation en urgence du malade.



EN PRATIQUE

GESTES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

A FAIRE SYSTEMATIQUEMENT

Devant une fièvre, actuelle ou récente, tout praticien doit systématiquement interroger son malade sur les antécédents de séjour, même bref (simple escale), en zone d'endémie palustre dans les derniers jours, mois voire année. Si la notion d'exposition au risque est retrouvée, il doit, devant la fièvre et quels que soient les signes associés, même si une chimioprophylaxie a été appliquée, évoquer le diagnostic et demander les examens parasitologiques de confirmation.

Souvent, le paludisme est évoqué devant un tableau de «fièvre au retour d'une zone d'endémie».

Devant tout patient symptomatique après le retour d'une zone d'endémie, des tests parasitologiques doivent être réalisés en urgence afin d'affirmer ou d'éliminer cette hypothèse diagnostique.

*** En l'absence de laboratoire proche, le médecin doit faire lui-même une goutte épaisse et des frottis sanguins sur lames (2 ou 3 frottis)**

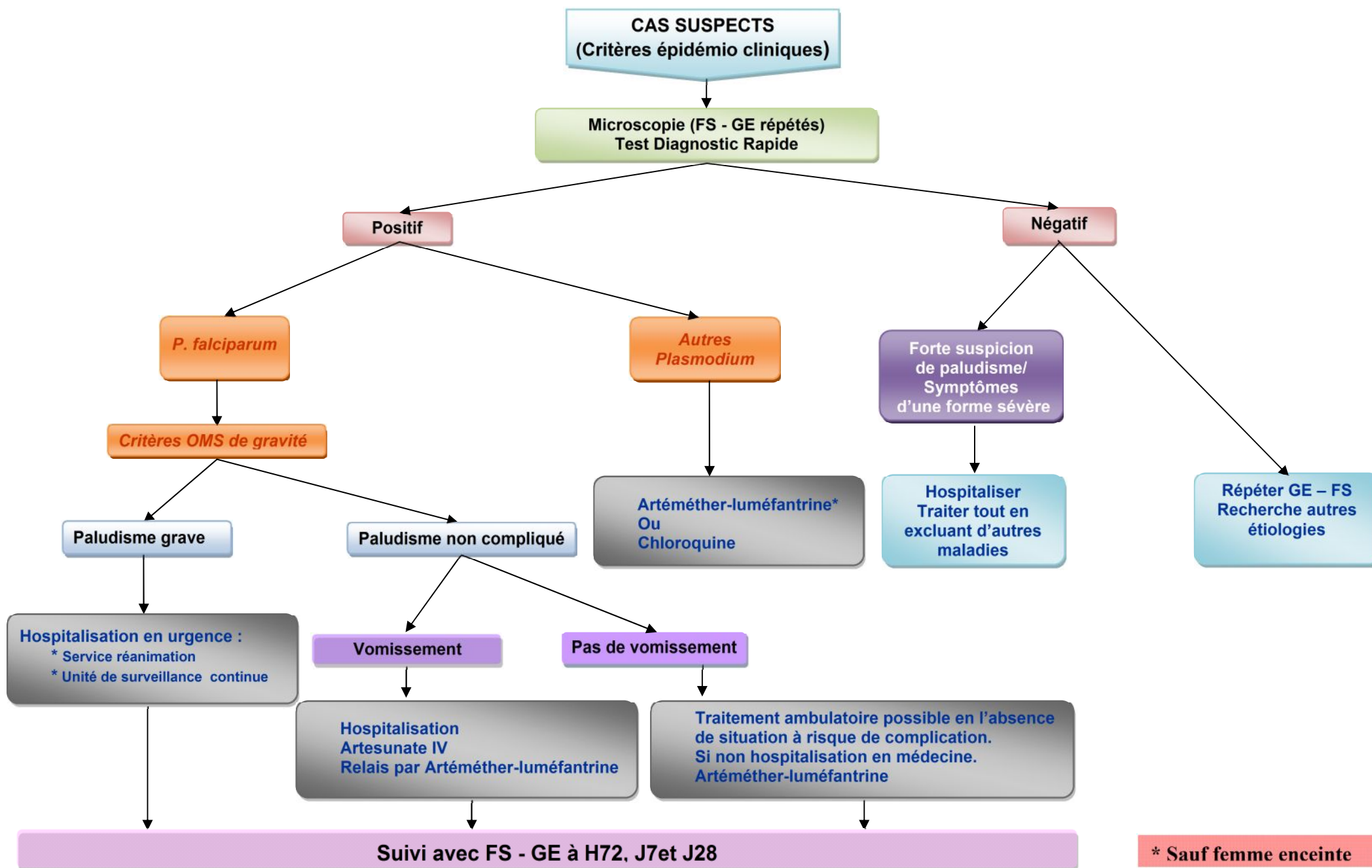
*** Il convient d'instituer immédiatement un traitement, sans attendre les résultats de ces examens.**

Suivant le tableau clinique, on se trouve devant trois éventualités possibles :

- * si les troubles digestifs sont minimes, le traitement comporte de l'Artéméther-luméfántrine**
- * si le malade a des vomissements, l'Artesunate par voie IV, en bolus, ou en IM en passant à la voie orale dès que l'état digestif le permet.**
- * s'il existe des signes neurologiques (désorientation spatio-temporelle, état confusionnel, état sub-comateux, convulsions), il convient de faire transporter d'urgence le malade dans un service de réanimation. En attendant le transport, il faut faire la goutte épaisse et les frottis et administrer une dose de 2,4 mg/kg d'artesunate par voie IV, en bolus, ou en IM sinon une injection IM profonde d'un sel de quinine (une ampoule de 1g d'usage). On aura soin de noter l'administration de cette dose sur la lettre d'admission au service de réanimation.**



Figure n° 10 : Arborisation décisionnelle de prise en charge devant une fièvre du retour d'une zone d'endémie palustre



CHAPITRE 3

TRAITEMENT CURATIF

1- Objectifs du traitement

Les objectifs du traitement sont fonction de la gravité des cas.

1.1. Paludisme simple

Les objectifs du traitement du paludisme simple sont de :

- * obtenir la guérison sans rechute ;
- * prévenir l'évolution vers une forme grave surtout s'il s'agit d'une infestation à *P. falciparum* et d'éviter les complications dues à un échec thérapeutique ;
- * réduire le réservoir infectieux afin de diminuer le risque de transmission de l'infestation à d'autres personnes ;
- * éviter les complications iatrogènes ;
- * éviter l'apparition et la propagation d'une résistance aux antipaludiques.

1.2. Paludisme grave : neuro-paludisme

L'objectif principal du traitement spécifique et symptomatique est de prévenir le décès ainsi que les éventuelles complications neurologiques et leurs séquelles.

Dans toutes les situations, l'efficacité des médicaments, leur tolérance et la rapidité de la réponse thérapeutique doivent être prises en considération.

2- Médicaments antipaludiques

2.1. Schizonticides

Ils sont actifs sur les formes endo-érythrocytaires (trophozoites, schizontes)

2.1.1. Quinine

2.1.2. Amino 4 quinoleine : Chloroquine (CQ)

2.1.3. Mefloquine

2.1.4. Dérivé de l'artémisinine :

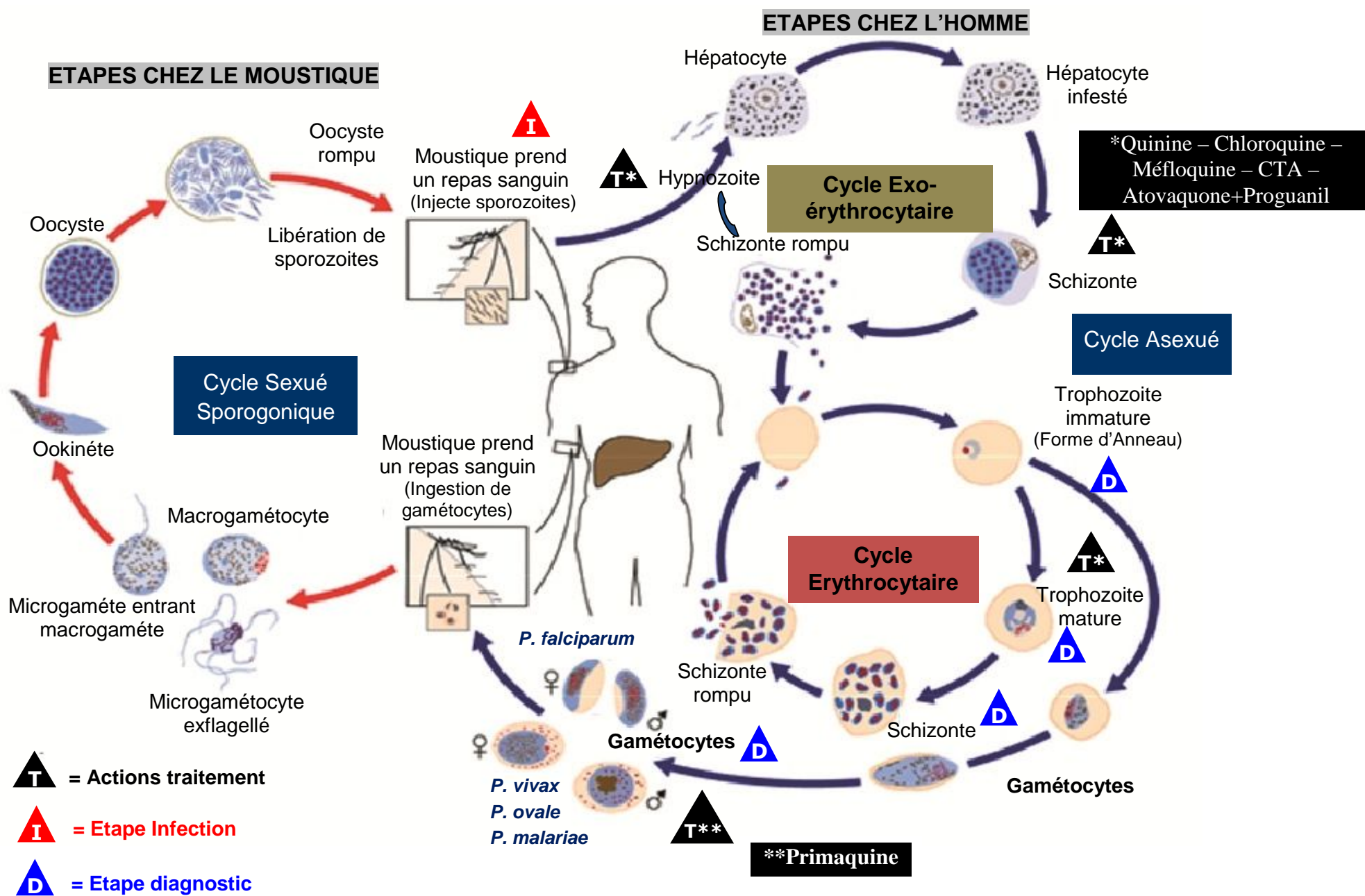
Artemether-lumefantrine Cp 20 mg/120 mg



Figure n° 11 : Armoise (*Artemisia annua*)



Figure n° 12 : Cycle biologique du parasite et sites d'action des médicaments antipaludiques



2.1.5. Schizonticides mineurs

* Proguanil

* Association atovaquone-proguanil :

- Atovaquone-proguanil (chlorhydrate) Cp 250 mg/100 mg

- Atovaquone-proguanil (chlorhydrate) Cp 62.5 mg/25 mg (enfant)

* Association : Doxycycline, Clindamycine

2.2- Gamétocytocides ou gamétocides

Primaquine : Active sur les parasites intrahépatiques hypnozoïtes et sur les gamétocytes, permettant ainsi d'éviter les rechutes lorsqu'il s'agit de *P. vivax*.

Liste des médicaments antipaludiques, destinés au traitement curatif, disponibles en Tunisie :

- **Quinine** (sulfate) : Cp à 300 mg
- **Quinine** (dihydrochloride) : amp. inj. à 600 mg/2 ml
- **Artemether-lumefantrine** : Cp à 20 mg/120 mg
- **Primaquine** : Cp 7.5 et 15 mg (pour la cure radicale)
- **Artesunate** : Cp à 50 mg
- **Artesunate** (acide artésunique anhydre): amp. inj. à 60 mg
- **Antibiotiques** :
 - * **Clindamycine** : gélule et amp. inj. à 150 mg
 - * **Doxycycline** : Cp à 100 mg

3- Modalités du traitement

En dehors d'une confirmation biologique, la décision de mettre en route un traitement antipaludique doit être basée sur la suspicion clinique d'un paludisme. Il faut toujours mettre en balance le risque que l'on fait courir à un malade en le privant d'un traitement antipaludique alors qu'il se présente avec un tableau clinique évocateur d'un accès palustre et celui lié à l'administration du traitement antipaludique à un malade non infesté.

Les retards de diagnostic et de traitement se traduisent par une augmentation de la morbidité et de la mortalité du paludisme car le patient peut évoluer rapidement d'un stade asymptomatique à une forme grave mortelle, en 36 à 48 heures. Il importe donc, si l'on veut prévenir ces décès, de porter précocement le diagnostic, d'identifier correctement l'espèce plasmodiale et d'assurer une prise en charge initiale rapide et appropriée des malades. L'hospitalisation doit être discutée devant des signes d'une forme grave ou dans les situations à risque de complication comme un terrain fragile (grossesse, enfant, sujet âgé, diabète...), retard thérapeutique, signes mineurs de gravité (Tableau VI).



- **Toute pathologie fébrile au retour d'une zone endémique doit être considérée, a priori, comme pouvant être d'origine palustre et nécessite une prise en charge adéquate en urgence.**
- **Si le diagnostic d'accès palustre est suspecté et que la décision d'un traitement spécifique est prise, alors il faut l'administrer de manière efficace et complète, que le diagnostic ait été ou non confirmé par un examen biologique.**

3.1- Prise en charge des cas en Tunisie

Tout diagnostic de paludisme, confirmé ou suspect, exige une **déclaration obligatoire aux autorités sanitaires compétentes** (Loi 92-71 du 27 Juillet 1992, modifiée et complétée par la Loi 2007-12 du 12 Février 2007).

La prise en charge des cas est organisée de manière à ce que tout malade soit orienté vers l'un des cinq services de maladies infectieuses ou vers un spécialiste exerçant dans le privé même quand le diagnostic, ou même sa suspicion, est fait dans une structure de santé périphérique.

La DSSB assure l'approvisionnement des médecins traitant en médicaments spécifiques. Les protocoles actuels de traitement s'appuient sur les recommandations de la DSSB [Guide Technique 2010]. Une des principales recommandations étant qu'il faut autant que possible disposer d'une preuve parasitologique de mise en évidence du parasite sur la goutte épaisse et/ou le frottis sanguin.

3.2 - Critères de choix d'un antipaludique

Le choix du médicament antipaludique doit dépendre :

1. des médicaments disponibles, de leurs contre-indications et effets indésirables possibles ;
2. du terrain (femme enceinte, jeune enfant, intolérances antérieures aux antipaludiques, autres antécédents du malade, ...) ;
3. de la présence de vomissements ou de troubles de la conscience au moment de la prise en charge ;
4. de la prise récente par le malade d'un traitement antipaludique à visée prophylactique ou thérapeutique.

En Tunisie, le pays de séjour où a eu lieu l'infestation importe peu puisque tous les cas sont traités comme s'il s'agissait d'un paludisme à *P. falciparum* chloroquino-résistant.

3.3- Schémas thérapeutiques recommandés chez l'adulte

3.2.1- Paludisme simple, non compliqué

En Tunisie, l'association artemether-lumefantrine ayant été adoptée comme traitement de première intention contre le paludisme à *P. falciparum*, elle peut être employée contre le paludisme à *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. knowlesi*. Ce qui fait de l'association artemether-lumefantrine une alternative de premier choix pour le traitement curatif, c'est la confirmation, depuis 2009, de la possibilité d'échecs des traitements curatifs par l'association atovaquone-proguanil.



*** Paludisme à *P. falciparum* :**

Depuis 2005, la commission nationale (DSSB) a adopté pour le traitement des cas à *P. falciparum*, sur recommandation de l'OMS, l'association artemether (dérivé de l'artémisinine) et lumefantrine. La quinine et la méfloquine sont proposées comme alternatives, en raison d'un traitement long pour la quinine (7 jours) et d'une tolérance médiocre, avec des effets indésirables neuropsychiques parfois graves pour la méfloquine (risque de 1/200 à 1/1 700) [Ranque S. et Coll. 2005].

Recommandation de l'OMS :

Trois antipaludiques conviennent au traitement des voyageurs après retour en zones non endémiques:

- Artemether-lumefantrine (pendant 3 jours - schéma en 6 doses),
- Atovaquone-proguanil (non disponible en Tunisie),
- Quinine + doxycycline ou clindamycine.



Tableau III : Médicaments antipaludiques utilisables chez l'adulte pour le traitement curatif

Antipaludique	Posologie	Avantages	Inconvénients	Contre indications	Effets indésirables
Atovaquone + proguanil Malarone® Comprimés adulte à 250 mg/100 mg	- 4 cp en 1 prise à renouveler 2 fois à 24 h d'intervalle au cours d'un repas (soit 12 cp au total sur 48 h) - A partir de 40 kg	- Traitement court - Tolérance générale	- Vomissements - Faible biodisponibilité (atovaquone)	- Allergie cutanée - Insuffisance rénale ou hépatique sévères	Nausées et vomissements
Artemether + Lumefantrine Riamet® Coartem®	- 4 cp en 1 prise H0, H8, H24, H36, H48 et H60 (2fois/j pendant 3j) avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras (soit 24 cp au total en 60h) - A partir de 35 kg	- Rapidité d'efficacité - Traitement court - Tolérance générale	- Faible biodisponibilité (luméfantrine)	- Non recommandé si grossesse au 1 ^{er} trimestre - Troubles de conduction intra-ventriculaire de haut degré	- Céphalées, vertiges - Troubles digestifs
Quinine - Quinimax® Cp à 500 et 125 mg - Quinine Lafran® Cp à 500 et 250 mg - Quinine Amp 600 mg - Surquina® Cp à 250 mg	- 8 mg/kg/8 h pendant 7 j (= 1 cp à 500 mg x 3/j chez l'adulte de poids moyen) - Ne pas dépasser 2,5 g/j Perfusion IV lente sur 4 h ou continue si vomissement (même posologie)	Possible si grossesse	- Tolérance moyenne - Traitement long	- Pratiquement pas sauf antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique ou allergie (rare) - Troubles de conduction de haut degré	- Cinchonisme* : troubles digestifs, céphalées, vertige, acouphènes ++ (= J2) - Troubles du rythme (surdosage)
Méfloquine Lariam®	- 25 mg/kg en 3 prises espacées de 8 heures (3cp, 2cp, 1cp)	Traitement court (1 jour)	Mauvaise tolérance	- Antécédents neuropsychiques (dont convulsions), d'intolérance	- Troubles digestifs, céphalées, vertiges (fréquents)

Mephaquin® Cp à 250 mg				à la méfloquine et de fièvre bilieuse hémoglobinurique - Traitement par acide valproïque - Insuffisance rénale ou hépatique sévère - Relais d'halofantrine* * * - Non recommandé si 1 ^{er} trimestre de grossesse	- Troubles neuropsychiques (dont convulsions) : rares mais potentiellement graves - Toux, prurit, exanthème, arthromyalgies
Halofantrine Halfan® Cp à 250 mg Suspension à 1000mg/5ml	- 25 mg/kg en 3 prises espacées de 6 h, à jeun (en pratique 2cp x3) + 2 ^{ème} cure à J7-J10 chez le non immun (à dose réduite**) - En milieu hospitalier (surveillance ECG notamment entre 2 ^{ème} et 3 ^{ème} prise)	- Rapidité d'action - Traitement court - Tolérance générale	- Cardiotoxicité - Absorption faible et variable (rares échecs possibles)	- Antécédent de troubles du rythme et de fièvre bilieuse hémoglobinurique - Hypokaliémie, - Médicaments allongeant Qt - QTc allongé - Insuffisance cardiaque - Relais de méfloquine*** - Grossesse	- Cardiotoxicité : allongement QTc très fréquent ; troubles du rythme (rares/graves)
Clindamycine Dalacine® Gélules à 75 mg, 150 mg, 300 mg Ampoules pour perfusion IV à 600 et 900 mg)	- 10 mg/kg/8 h chez la femme enceinte (et l'enfant). - En cas de suspicion de souche de sensibilité diminuée à la quinine.	Bonne tolérance		Pratiquement pas.	Colite pseudo-membraneuse
Doxycycline	100 mg/12 h		Durée totale du traitement : 7 jours	Femme enceinte Enfant de moins de 8 ans	

* La survenue d'un cinchonisme et notamment d'acouphènes n'est pas un signe de surdosage mais un signe « d'imprégnation » par quinine ; elle ne doit pas entraîner une réduction de posologie.

** Posologie non validée, risque accru de cardiotoxicité à dose pleine.

*** Potentialisation de la cardiotoxicité.

*** Paludisme à *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. knowlesi* :**

L'association artemether-lumefantrine, comme pour le paludisme à *P. falciparum*, peut être employée contre le paludisme à *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. knowlesi* en association avec de la primaquine (0,25 mg de primaquine base/kg de poids corporel, en une prise journalière avec des aliments pendant 14 jours) pour obtenir une cure radicale.

*** Traitement anti-reviviscence (cure radicale) :**

Afin de réduire la transmission dans les zones de faible transmission, une dose unique de 0,25 mg/kg de primaquine est administrée aux patients atteints de paludisme à *P. falciparum* (sauf les femmes enceintes, les nourrissons âgés de moins de 6 mois et les femmes allaitant des nourrissons âgés de moins de 6 mois). Le test pour le déficit en G6PD n'est pas requis [WHO Global Malaria Program website : http://www.who.int/malaria/mpac/sep2012/primaquine_single_dose_pf_erg_meeting_report_aug2012.pdf].

Le traitement par la primaquine, comme gamétoctocide, à raison de 15 mg de base/jour (0,25 mg/kg de poids corporel par jour), pendant 14 jours, doit être administré aux malades chez qui un diagnostic de paludisme à *P. vivax* a été confirmé sauf :

- dans les zones de forte transmission où le risque de ré infestation est élevé ;
- chez les femmes enceintes, les femmes allaitantes et les enfants de moins de 6 mois.

La primaquine provoque une gêne abdominale lorsqu'elle est prise sur un estomac vide ; il faut toujours la prendre avec des aliments.

En cas de déficit modéré en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), on administrera une fois par semaine pendant 8 semaines 0,75 mg de primaquine/kg de poids corporel. En cas de déficit grave, la primaquine est à proscrire. Toute hémolyse importante survenant au cours du traitement, impose l'arrêt immédiat de la primaquine [Guide OMS pour le traitement du paludisme. 2014].

*** Co infestation**

Des infestations mixtes par deux espèces plasmodiales ont été rapportées en Tunisie. Ces infestations mixtes sont sous-estimées par l'examen microscopique. Les infestations latentes à *P. falciparum* peuvent être mises en évidence dans près de 75% des cas par des TDR basés sur l'antigène HRP2. Ces tests antigéniques sont beaucoup moins utiles (à cause de leur sensibilité plus faible) pour déceler une infestation cryptique à *P. vivax*.

Au cas où l'espèce plasmodiale n'a pas été identifiée, il faut traiter comme un paludisme à *P. falciparum* non compliqué.

3.2.2- Paludisme grave**3.2.2.1 - Traitement antipaludique curatif***** Paludisme à *P. falciparum***

Le malade doit être hospitalisé dans un service spécialisé ou un service de soins intensifs. L'artésunate injectable, actuellement recommandé par l'OMS comme traitement de première





intention du paludisme grave, est disponible à la DSSB. Il est prescrit à la dose de 2,4 mg/kg et administré par voie intraveineuse, en bolus, ou intramusculaire à l'admission du patient, puis ré administré 12h et 24h après. Le traitement est poursuivi à raison d'une injection par jour jusqu'à ce que le patient puisse prendre ses médicaments per os.

Si l'on ne dispose pas de l'artésunate injectable, il peut être remplacé par la Dihydrochloride de quinine qui reste un antipaludique de deuxième intention. Elle est prescrite à la dose de 20 mg de sel de quinine/kg (dose de charge) à l'admission, puis 8 mg/kg toutes les 8 h. Chaque dose de quinine est administrée en perfusion intraveineuse ou en perfusion continue à la seringue électrique, diluée dans 10 ml/kg de soluté salé isotonique, en 2 à 4 heures avec une vitesse de perfusion ne dépassant pas 5 mg de sel de quinine/kg par heure. Si l'on ne peut pas administrer la quinine en perfusion IV, on peut pratiquer une injection IM à la même posologie sur la face antérieure de la cuisse. Chaque dose pour l'injection IM doit être diluée dans un soluté salé isotonique à une concentration de 60-100 mg de sel/ml puis injectée en deux sites afin d'éviter d'administrer un trop grand volume au niveau d'un seul site.

L'OMS préconise aussi l'artéméther à la dose de 3,2 mg/kg, à l'admission puis 1,6 mg/kg par jour. La Tunisie dispose aujourd'hui de tous ces antipaludiques dans son arsenal thérapeutique.

Les antipaludiques sont administrés par voie parentérale pendant au moins 24 heures, même si le patient peut prendre plus tôt ses médicaments par voie orale.

Le relais est pris per os dès que le patient est capable de prendre des médicaments par voie orale, en prescrivant une cure complète d'une association à base d'artémisinine (CTA), soit de l'artéméther + luméfántrine (ou bien de l'artésunate + méfloquine).

* Paludisme à *P. vivax*

La prise en charge rapide et efficace de l'éventualité rare d'un paludisme grave à *P. vivax* doit être la même que pour le paludisme grave et compliqué à *P. falciparum*.

3.2.2.2 -Traitements symptomatiques du paludisme grave

Le malade atteint de paludisme grave doit être pris en charge dans un service de soins intensifs. L'hémodialyse devra être démarrée rapidement en cas d'insuffisance rénale aiguë ou d'acidose métabolique grave. Le remplissage vasculaire et une ventilation en pression positive doivent être démarrés rapidement en cas de défaillance hémodynamique, d'anomalie respiratoire, de crise convulsive réfractaire au traitement, ou de syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Les fièvres élevées sont associées, chez les jeunes enfants, à des vomissements et à des crises convulsives. Un antipyrétique et des moyens physiques permettant de faire baisser la fièvre doivent alors être administrés si la température $38,5^{\circ}$ C. Le traitement fait appel à l'épongeage à l'eau tiède et aux antipyrétiques. Le paracétamol à raison de 15 mg/kg de poids corporel toutes les 4 heures et l'ibuprofène sont les produits privilégiés pour faire baisser la fièvre. L'acide acétylsalicylique (aspirine) est à proscrire chez l'enfant à cause des risques de syndrome de Reye.

Les vomissements sont courants dans les accès palustres aigus et peuvent être graves. Les antiémétiques sont largement utilisés.



Les convulsions généralisées sont plus fréquentes chez l'enfant présentant un accès palustre à *P. falciparum* et sont parfois, le prodrome d'un neuro-paludisme. On administrera des anti-convulsivants (benzodiazépines par voie parentérale ou rectale).

3.2.3- Cas particuliers :

3.2.3.1- Femme enceinte

Compte tenu des complications possibles, une hospitalisation s'impose afin d'assurer une surveillance obstétricale. Parmi les antipaludiques disponibles considérés comme sûrs au cours du premier trimestre de la grossesse (quinine, chloroquine, proguanil), la quinine a fait la preuve d'une parfaite innocuité et peut être utilisée pendant toute la grossesse. L'évaluation actuelle des avantages par rapport aux risques potentiels laisse à penser que l'association atovaquone-proguanil n'est pas contre-indiquée mais seulement non recommandée pendant la grossesse (utilisation possible en l'absence d'alternative). Les dérivés de l'artémisinine devraient être utilisés pour le traitement du paludisme simple à *P. falciparum* au cours des second et troisième trimestres de la grossesse, mais pas au premier trimestre, tant qu'on ne dispose pas de plus d'informations. Si l'innocuité de la méfloquine à dose préventive est maintenant parfaitement établie, ce niveau de garantie n'est pas acquis à dose curative et il est préférable de ne pas utiliser la méfloquine chez la femme enceinte (risque accru de mortinatalité lors de vastes études d'observation en Thaïlande, mais pas au Malawi [Guide OMS pour le traitement du paludisme. 2006]. La lumefantrine n'a pas été suffisamment évaluée pour qu'on puisse la recommander. Ainsi, en l'absence de données de pharmacovigilance suffisantes, l'artemether-lumefantrine n'a pas actuellement d'indication chez la femme enceinte au cours du premier trimestre de grossesse. La clindamycine est également sûre, mais les deux médicaments (clindamycine et dérivé de l'artémisinine) doivent être administrés pendant 7 jours. La primaquine et les tétracyclines sont à proscrire pendant la grossesse.

Recommandations [Guide OMS pour le traitement du paludisme. 2014]

*** Pour le premier trimestre de la grossesse :**

Quinine +/- Clindamycine pendant 7 jours

*** Pour les second et troisième trimestres :**

1. Artemether - Lumefantrine
2. Artesunate + Clindamycine,
3. Quinine + Clindamycine.

3.2.3.2- Femme allaitante

Les quantités des différents antipaludiques retrouvées dans le lait maternel, et pouvant être ingérées par un nourrisson nourri au sein, sont relativement faibles. Seules les cyclines sont contre-indiquées à cause de leur effet sur les os et les dents du nourrisson.

3.2.3.3- Jeune enfant < 6 ans

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





vomissements. En cas d'administration d'un traitement *per os*, avant l'âge de 6 ans, les comprimés doivent être écrasés. Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) ne semblent pas présenter de danger et sont bien tolérées chez le jeune enfant. L'association artéméther-luméfantrine, disponible en Tunisie, est actuellement recommandée chez le nourrisson et l'enfant.



Tableau IV : Médicaments antipaludiques utilisables chez l'enfant pour le traitement curatif

Antipaludique	Posologie	Avantages	Inconvénients	Précautions d'emploi	Contre indications Effets indésirables
Atovaquone- Proguanil** Malarone® Comprimés enfant à 62,5 mg/25mg	20/8 mg /kg/j pendant 3 jours (prise unique quotidienne) 5 - < 9 kg : 2 cp enfant/j 9 - < 11 kg : 3 cp enfant 11 - < 21 kg : 1 cp adulte/j 21 - < 31 kg : 2 cp adulte/j 31 - < 40 kg : 3 cp adulte/j 40 kg : 4 cp adulte/j	Tolérance cardiaque	- Pas de galénique adaptée au nourrisson et petit enfant. - Durée de traitement. - Intolérance digestive. - Modalités d'emploi non établie pour enfant < 12 ans	- Faire prendre avec repas gras ou collation lactée - Redonner prise orale si vomissement dans l'heure	Voir tableau Adulte
Artemether – Lumefantrine Riamet® Coartem® Comprimés à 120 mg/20mg	6 prises orales à H0, H8-12, H24, H36, H48, H60 5 - < 15 kg/ 1cp/prise 15 - < 25 kg/ 2cps/prise 25 - < 35 kg/ 3 cp/prise >35 kg/ 4cp/prise	Tolérance cardiaque	- Pas de galénique adaptée au nourrisson et petit enfant - Durée de traitement	Redonner la prise orale si vomissements dans l'heure	Voir tableau Adulte
Quinine - Quinimax® Cp à 500 et 125 mg	- 8 mg/kg/8 h pendant 7 j - Perfusion IV lente sur 4 h ou continue si	Possible si grossesse	- Tolérance moyenne - Traitement long		Voir tableau Adulte

- Quinine Lafran® Cp à 500 et 250 mg - Surquina® Cp à 250 mg	vomissement (même posologie)	(7 jours)			
Mefloquine** Lariam® Mephaquin® Comprimés à 250 mg	25 mg/kg Réparation en : 15 mg/kg H0 et 10 mg/kg H12 ou 8 mg/kg H0, H6-8, H12-16	Une cure en un jour Tolérance cardiaque	- Pas de galénique adaptée au nourrisson et au petit enfant. - Intolérance digestive.	- Traitement préalable de la fièvre - Traitement antiémétique avant prise orale - Redonner prise orale si vomissement dans l'heure - Respecter délai de 12 heures après arrêt de la quinine	Voir tableau Adulte
Halofantrine* Halfan® Suspension à 100mg/5 ml Comprimés à 250 mg	1 ^{ère} cure : 24 mg/kg Soit 8 mg/kg à H0, H6, H12 2 ^{ème} cure à J7 (si pratiquée, faire une dose réduite)	Galénique adaptée Tolérance digestive	- Toxicité cardiaque - Nécessité de 2 cures - Modalités de la 2 ^{ème} cure mal connues	- Respect strict des contre-indications - ECG avant et sous traitement lors des 2 cures. - Ne pas redonner la prise orale si vomissements quel que soit le délai de survenue	Voir tableau Adulte

* Médicament non disponible en Tunisie ** Médicament consacré à la chimioprophylaxie

N.B : Avant l'âge de 6 ans les comprimés doivent être écrasés

4- Modalités de la surveillance

La surveillance de l'évolution d'un accès palustre sous traitement est à la fois clinique et biologique. Elle est nécessaire pour s'assurer de la bonne évolution immédiate, clinique et parasitologique mais, aussi, de l'absence de survenue de rechute. La surveillance parasitologique du traitement se fait par la demande d'un frottis mince et d'une goutte épaisse à la fin du traitement (H72 ou J3), à J7 et J28, afin d'évaluer la parasitémie, diagnostiquer une rechute et détecter une éventuelle chimiorésistance. Les rechutes observées sont souvent tardives, pouvant survenir jusqu'à J 35, en particulier avec les médicaments à longue demi-vie d'élimination. Elles sont rares et peuvent être en rapport avec une absorption insuffisante de l'antipaludique (vomissements...), à une mauvaise observance du traitement (quinine arrêtée avant les 7 jours du traitement) ou, beaucoup plus rarement, à une résistance.

- **Les patients doivent être informés de la possibilité de rechute due à l'échec du traitement et de la nécessité de re consulter rapidement en cas de reprise de la fièvre ou de tous autres symptômes.**
- **A l'issue d'un traitement curatif, il est important de signaler au patient que le paludisme n'est pas une maladie immunisante et que tout nouveau séjour en zone à risque de paludisme nécessitera impérativement un recours aux mesures de prévention.**

5- Problème de la chimiorésistance

L'OMS définit la résistance aux antipaludiques comme la capacité d'une souche plasmodiale à survivre et/ou à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament donné à des doses égales ou supérieures à celles recommandées mais s'inscrivant dans les limites tolérées par le sujet, sous réserve que la forme du médicament actif puisse atteindre cette dernière ou l'hématie infestée pendant une durée suffisante pour agir normalement. La résistance aux antipaludiques survient par suite de la sélection de plasmodium porteur de mutations génétiques ou d'amplifications géniques qui leur confèrent une sensibilité réduite [Organisation mondiale de la santé. *Série de Rapports techniques*, n°529]. Cette définition a été formulée en 1973, à l'époque où ni la technique de mise en culture *in vitro* de *P. falciparum* ni la chromatographie liquide de haute performance n'était au point et que la biologie moléculaire était encore un domaine naissant réservé à quelques généticiens initiés. Il n'est donc pas étonnant que la définition de la chimiorésistance citée ci-dessus, toujours considérée comme officielle, soit entièrement fondée sur une observation clinique.

L'apparition en Afrique tropicale de souches de *P. falciparum* résistantes aux amino 4-quinoléines, médicaments les moins chers et les plus prescrits, est un phénomène qui a été observé pour la première fois en 1977 et 1978 en Afrique de l'Est chez des visiteurs non immuns après leur retour en Europe et aux Etats-Unis. Puis, ce phénomène s'est progressivement étendu à la totalité des autres régions du monde [Organisation mondiale de la santé. *Série de Rapports techniques*, n°529].

L'utilisation inappropriée des antipaludiques, source d'une forte pression de sélection sur les *Plasmodium*, a contribué à la propagation rapide de la résistance des hématozoaires à des médicaments couramment utilisés comme la chloroquine et la mefloquine. Elle contribue, ainsi,



à aggraver le pronostic de la maladie en augmentant la charge de morbidité mondiale et probablement de la mortalité.

La chimiorésistance est un des obstacles majeurs qui entravent les programmes nationaux de lutte contre le paludisme depuis des décennies et contribue à les rendre plus difficiles. Pourtant, elle peut être évitée ou du moins différée en assurant une meilleure observance du traitement, en recourant aux associations d'antipaludiques ayant différents mécanismes d'action et en exerçant une surveillance intensive de l'activité des médicaments et de l'état de la résistance. L'OMS préconise une surveillance continue et aide les pays pour intensifier leurs efforts d'épidémiologie vis-à-vis de la résistance et de la pharmacovigilance.

L'évaluation de la résistance aux antipaludiques peut être assurée grâce aux méthodes suivantes :

- évaluation *in vivo* de l'efficacité thérapeutique ;
- études *in vitro*, en culture, de la sensibilité des *Plasmodium* aux médicaments ;
- génotypage moléculaire.

Une résistance aux antipaludiques a été documentée pour *P. falciparum*, *P. vivax* et plus récemment *P. malariae* [Guide OMS pour le traitement du paludisme. 2014].

Chez *P. falciparum*, la résistance a été observée contre pratiquement tous les antipaludiques actuellement utilisés (chloroquine, mefloquine, quinine et sulfadoxine-pyriméthamine). La résistance à l'artémisinine a été détectée dans cinq pays de la sous-région du Grand Mékong (Cambodge, Laos, Myanmar, Thaïlande et Viet Nam). Sa répartition géographique et sa vitesse de propagation ont montré des variations considérables.

Chez *P. vivax*, la chloroquino-résistance est confinée en Indonésie, au Timor-Leste, en Papouasie Nouvelle-Guinée et dans d'autres parties de l'Océanie. Il existe également des rapports documentés en provenance du Pérou. *P. vivax* reste sensible à la chloroquine en Asie du Sud-Est, dans le sous-continent indien, la péninsule coréenne, au Moyen-Orient, dans le Nord-Est de l'Afrique et dans la majeure partie de l'Amérique Centrale et du Sud.

Dans le paludisme d'importation, une augmentation progressive des bi-résistances (chloroquine et proguanil) a été observée dans les pays d'Afrique de l'Ouest du groupe 2. Le Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation (CMVI) recommande le passage en groupe 3 des cinq pays suivants : Burkina Faso, Mali, Mauritanie, Niger et Tchad. Il n'y a pas d'émergence de résistance à l'atovaquone-proguanil [Anonyme. *BEH* 23-24 / 2 juin 2009].

En Tunisie, de rares cas de chimiorésistance ont été signalés à la quinine (1 cas) et à l'artémisinine-lumefantrine (3 cas), mais aucun de ces cas n'a été documenté. Une étude est souhaitable.

Les souches plasmodiales importées doivent avoir les profils de chimiorésistance des souches des pays d'origine. *P. vivax* reste sensible à la chloroquine dans le Nord-Est de l'Afrique, pays d'origine des souches isolées en Tunisie.

6- Prise en charge des échecs thérapeutiques

6.1- Echec survenant avant le 14ème jour suivant le début du traitement

Dans la mesure du possible, l'échec thérapeutique doit être confirmé parasitologiquement puisque les TDR basés sur l'HRP2 peuvent rester positifs pendant des semaines après une infestation initiale, même après guérison.



Les échecs thérapeutiques peuvent être dus à une chimiorésistance, à une mauvaise observance du traitement (vomissements, arrêt prématuré du traitement) ou à des particularités pharmacocinétiques chez le malade. Les échecs thérapeutiques survenant dans les 14 jours suivant le début du traitement doivent être traités au moyen d'un antipaludique de deuxième intention.

6.2- Echec thérapeutique survenant après le 14ème jour

La récurrence d'une fièvre et d'une parasitémie plus de 14 jours après le début du traitement pourrait être due à une rechute ou à une ré infestation. Elle peut être traitée, à nouveau, par le CTA (artemether-lumefantrine) utilisé en première intention. Une confirmation parasitologique est souhaitable, mais ne constitue pas une condition préalable. En cas de rechute, l'accès palustre doit être confirmé parasitologiquement et un traitement de deuxième intention doit être démarré.

6.3- Traitements antipaludiques de deuxième intention

Les traitements de deuxième intention suivants sont recommandés par la Conférence de consensus de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française 2007, par ordre de préférence :

- autre CTA connue pour être efficace ;
- artesunate + tetracycline ou doxycycline ou clindamycine ;
- quinine + tetracycline ou doxycycline ou clindamycine.

Récapitulatif : Pour un traitement curatif de première intention

- Adulte :

Préférer l'artemether-lumefantrine, la quinine, l'atovaquone-proguanil* ou la mefloquine** ; n'utiliser l'halofantrine* qu'avec la plus grande prudence (ECG obligatoire).

- Femme enceinte :

* Pour le premier trimestre de la grossesse : quinine +/- clindamycine pendant 7 jours.

* Pour les second et troisième trimestres :

- artemether-lumefantrine ;
- artesunate + clindamycine ;
- ou quinine + clindamycine.

- Enfant :

L'artemether-lumefantrine, la quinine, la mefloquine** et l'halofantrine* peuvent être prescrites. Le risque de complications cardiaques dues à l'halofantrine* est moindre chez l'enfant (à condition de respecter les contre-indications et de réaliser un ECG) et la forme suspension bien adaptée. La posologie et les modalités d'emploi de l'atovaquone-proguanil* pour le traitement curatif de l'accès à *P. falciparum* n'ont pas encore été établies chez l'enfant de moins de 12 ans.

Il est recommandé d'hospitaliser de manière systématique les enfants.

- Traitement ambulatoire d'un accès palustre non compliqué chez un adulte :

Il reste concevable à condition de garantir une bonne prise en charge thérapeutique et une bonne surveillance du malade, notamment un contrôle clinique et parasitologique à J3, J7 et J28.

* Médicament non disponible en Tunisie

** Médicament consacré à la chimioprophylaxie



CHAPITRE 4

PREVENTION

La prévention du paludisme est basée sur trois axes d'action complémentaires les uns des autres, et qui œuvrent, d'une part, à réduire la transmission en réduisant le nombre de piqûres d'anophèles, à indiquer une chimioprophylaxie et, d'autre part, à appliquer, au besoin, un traitement présomptif d'urgence (ou de « réserve »). En fait, aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale. C'est pourquoi il est tout aussi important d'assurer une bonne observance de la chimioprophylaxie qu'une protection contre les piqûres de moustiques.

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

1- Chimioprophylaxie

La prophylaxie médicamenteuse est essentiellement utilisée comme mesure pour protéger les voyageurs contre le paludisme. Elle n'empêche pas l'infestation mais évite, lorsqu'elle est efficace, l'expression clinique de la maladie.

Aucun médicament ne permet actuellement de prévenir le paludisme dans 100% des cas ; aucun schéma prophylactique n'offre une sécurité absolue ; aucun médicament n'est exempt d'effets indésirables. Ainsi, il convient de prescrire les antipaludiques à la posologie correcte et selon un schéma adapté à la zone visitée (Tableau V).

La prophylaxie devrait commencer, en fonction de la molécule, une semaine avant le départ ou la veille du départ. Elle doit ensuite être prise avec une régularité absolue pendant tout le séjour dans la zone comportant un risque de paludisme, et poursuivie pendant quatre semaines après le retour de cette zone.

Active sur les schizontes, la chimioprophylaxie possède un objectif et deux règles :

- Son objectif est de réduire le risque d'accès palustre et par là le risque de mortalité.
- Les deux règles consistent à assurer toujours une prophylaxie d'exposition et à considérer qu'aucune chimioprophylaxie n'est efficace à 100%. Ainsi, toute fièvre au retour d'une zone d'endémie est un paludisme en puissance jusqu'à preuve du contraire, quelque soit la chimioprophylaxie déjà reçue.

Pour être efficace, la chimioprophylaxie doit répondre à certaines conditions :

- doit être débutée la veille du départ (sauf pour la méfloquine, 10 jours avant) ;
- doit couvrir les 4 semaines qui suivent le retour, un compromis entre le risque d'émergence et la compliance (sauf pour l'Atovaquone-proguanil) ;
- doit être prise régulièrement.

Son choix est fonction :



- de la zone visitée (groupe 1, 2, 3) selon la fréquence de la résistance à la chloroquine et au proguanil, c'est-à-dire de la prévalence de la souche plasmodiale dans la région et de sa sensibilité aux antipaludiques ;
- de la durée du séjour ;
- des antécédents médicaux et d'intolérance aux médicaments antipaludiques ;
- de la prise ou non d'antipaludiques ;
- des mesures de protection appliquées ;
- de l'âge et poids du voyageur ;
- de l'existence ou non d'une grossesse ou d'un allaitement.

Compte tenu de l'évolution des résistances, des problèmes de toxicité médicamenteuse (15 à 20%), des problèmes de compliance (50%) à la chimioprophylaxie (contraintes, effets indésirables, coût) et de la faiblesse du risque dans certaines zones (la plupart des zones « touristiques » d'Asie (sauf Inde) ; zones urbaines (sauf Inde) ; Amazonie (sauf zones de collines forestières et d'Amérique Latine), les tendances actuelles sont de :

- privilégier les mesures d'évitement des piqûres de moustiques ;
- écarter la chloroquine seule dans les schémas de chimioprophylaxie ;
- s'abstenir de recourir à une chimioprophylaxie dans les zones à risque faible ou nul ;
- limiter le traitement de réserve ;
- interdire actuellement la pyriméthamine-sulfadoxine et l'amodiaquine.

1.1 - Schémas de chimioprophylaxie (Tableau V)

Chloroquine (Nivaquine® 100) : un comprimé chaque jour pour une personne pesant au moins 50 kg. Pour une personne de moins de 50 kg et chez les enfants, la posologie est de 1,5 mg/kg/jour. La prise est à débiter le jour de l'arrivée dans la zone à risque, et à poursuivre 4 semaines après avoir quitté la zone impaludée.

Association chloroquine (Nivaquine® 100), un comprimé par jour et proguanil (Paludrine® 100), deux comprimés chaque jour, en une seule prise au cours d'un repas
ou bien :

Association chloroquine-proguanil (Savarine®), un comprimé par jour, pour une personne pesant au moins 50 kg.

La chloroquine, le proguanil et l'association chloroquine-proguanil peuvent être administrés aux femmes enceintes.

La Savarine® n'ayant pas de présentation adaptée à l'enfant, la chloroquine à la dose de 1,5mg/kg/j et le proguanil à 3 mg/kg/j (à partir de 9 kg) sont prescrits séparément chez les sujets de moins de 50 kg. La prise est à débiter le jour de l'arrivée dans la zone à risque, et à poursuivre 4 semaines après avoir quitté la zone impaludée.

Association atovaquone (250 mg) + proguanil (100 mg) (Malarone®), un comprimé par jour au cours d'un repas, chez les personnes pesant au moins 40 kg.

La Malarone® est disponible en comprimé pédiatrique (Malarone® comprimés enfants ; atovaquone : 62,5 mg, proguanil : 25 mg) permettant son administration chez l'enfant de 11 à 40 kg.

Chez la femme enceinte, la Malarone® peut être prescrite en cas de séjour inévitable en pays du Groupe 3, mais le suivi de grossesses exposées à l'association atovaquone-proguanil est insuffisant pour exclure tout risque.



L'administration est commencée le jour d'arrivée en zone à risque et doit être poursuivie une semaine après la sortie de cette zone. La durée d'administration continue de l'atovaquone + proguanil dans cette indication devra être limitée à 3 mois, faute de disposer à ce jour d'un recul suffisant en prophylaxie prolongée.

Méfloquine (Lariam[®] 250, Mephakin[®]), un comprimé une fois par semaine, pour une personne pesant plus de 45 kg. Chez l'enfant, la chimioprophylaxie obéit aux mêmes règles que pour l'adulte, à la dose de 5 mg/kg/semaine. Cependant, le produit n'existe que sous forme de comprimé quadri-sécable (dosé à 250 mg) qui ne permet d'adapter la prophylaxie que chez les sujets de plus de 15 kg (environ 3 ans).

Chez la femme enceinte, la méfloquine peut être prescrite en cas de séjour inévitable dans un pays du Groupe 3, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'ayant apparemment relevé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier dû à ce médicament administré en prophylaxie.

Il faut débiter le traitement au moins 10 jours avant l'arrivée dans la zone à risque pour apprécier la tolérance de deux prises. Sauf si un traitement antérieur a été bien toléré, il est même préférable, dans la mesure du possible, d'obtenir trois prises avant le départ pour détecter un éventuel effet indésirable survenant plus tardivement. L'apparition sous traitement de troubles neuropsychiques tels qu'une anxiété aiguë, un syndrome dépressif, une agitation, une confusion mentale, des idées suicidaires ou même des troubles mineurs tels qu'une tristesse inexplicable, des céphalées, des vertiges ou des troubles du sommeil, doit conduire à l'interruption immédiate de cette prophylaxie.

La prise de méfloquine doit être poursuivie 3 à 4 semaines après avoir quitté la zone d'endémie. En cas de contre-indication ou d'effet indésirable de la méfloquine entraînant l'arrêt du traitement, peuvent être proposées l'association atovaquone-proguanil (Malarone[®]), la doxycycline (monohydrate de doxycycline), au-delà de l'âge de 8 ans et en l'absence de grossesse en cours, ou l'association chloroquine-proguanil (Nivaquine[®] + Paludrine[®] ou Savarine[®]), en dépit de sa moindre efficacité. Il conviendra alors de renforcer les mesures de protection contre les piqûres de moustiques.

Doxycycline (monohydrate de doxycycline) :

Sa posologie est de 100 mg/jour chez les sujets de plus de 40 kg, et de 50 mg/j pour les sujets de poids < 40 kg.

Elle est contre-indiquée avant l'âge de 8 ans, déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse et contre-indiquée à partir du deuxième trimestre car elle expose les dents 'enfant à naître au risque de coloration des dents de lait). Elle peut entraîner une photodermatose par phototoxicité.

Pour limiter ce risque, on conseille la prise le soir au cours du repas, au moins 1 h avant le coucher.

La prise est à débiter le jour de l'arrivée dans la zone à risque et doit être poursuivie 4 semaines après avoir quitté la zone à risque palustre. L'observance journalière est impérative compte tenu de la courte demi-vie de la molécule dans le sang. En cas de contre-indication, et en fonction de la zone d'endémie concernée, les alternatives sont : méfloquine, atovaquone-proguanil et chloroquine-proguanil.

Tout médecin prescripteur ou pharmacien ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament, doit en faire la déclaration immédiate au Centre national de pharmacovigilance (Hôpital Charles Nicolle. Tél. : 71 57 81 94 - 71 56 47 63. Fax. : 71 57 13 90).



1.2 - Chimio prophylaxie selon l'espèce plasmodiale

La chimio prophylaxie est appliquée surtout pour éviter le risque de survenue d'un accès palustre à *P. falciparum* (Afrique surtout, Amérique et Asie forestières) en raison de sa gravité potentielle. La difficulté réside dans le risque, de plus en plus élevé, de rencontrer des souches résistantes de cette espèce à certains antipaludiques.

Dans le cas du *P. vivax* (Asie, Amérique, Afrique de l'Est) et *P. ovale* (Afrique de l'Ouest), responsables d'accès palustres d'évolution en général bénigne, la chimio prophylaxie est facultative. Elle prévient généralement l'accès primaire mais n'empêche pas les rechutes, possibles dans les deux années qui suivent une infestation. De rares résistances de *P. vivax* à la chloroquine ont été signalées dans quelques pays d'Asie et d'Océanie. *P. malariae* est plus rarement observé. L'évolution de l'infestation est bénigne mais l'accès survient parfois plusieurs années après le séjour. *P. knowlesi* (Asie du Sud-Est) est sensible à tous les antipaludiques.

1.3 - Chimio prophylaxie selon les zones

La classification de l'OMS, depuis 2005, définit 4 types de prévention du risque palustre (I, II, III, IV) en combinant le risque de paludisme et le niveau de chimiorésistance. Une correspondance schématique entre la classification de l'OMS et la classification française peut être établie ainsi : I = Groupe 0*, II = Groupe 1, III = Groupe 2, IV = Groupe 3. L'International Travel and Health classe les pays selon 4 niveaux de risque : I, II, III et IV (Tableau V).

Chimio prophylaxie selon les pays et leur appartenance aux Groupes I, II, III ou IV (Figure n° 13 - Tableaux V, VI et VII)

Pays du Groupe I (0) : Zones sans paludisme - Pas de chimio prophylaxie

Afrique : Lesotho, Libye, île de la Réunion, île Sainte Hélène, Seychelles, **Tunisie**.

Amérique : Toutes les villes (sauf Amazonie) en Antigua et Barbuda, Antilles néerlandaises, Bahamas (sauf Great Exuma), Barbade, Bermudes, Canada, Chili, Cuba, Dominique, Etats-Unis, Guadeloupe, Grenade, îles Caïmans, îles Malouines, îles Vierges, Martinique, Porto Rico, Saint Barthélémy, Saint Martin, Sainte Lucie, Trinidad et Tobago, Uruguay.

Asie : Toutes les villes (sauf Inde) en Brunei, Guam, Hong Kong, Japon, Kazakhstan, Macao, Maldives, Mongolie, Singapour, Taiwan.

Europe : Tous les pays (y compris Açores, Canaries, Chypre, Etats Baltes, Ukraine, Belarus et Turquie d'Europe) sauf la Fédération de Russie.

Proche et Moyen Orient : Toutes les villes en Bahreïn, Émirats Arabes Unis, Israël, Jordanie, Koweït, Liban, Qatar.

Océanie : Toutes les villes en Australie, Fidji, Hawaï, Mariannes, Marshall, Micronésie, Nouvelle-Calédonie, Nouvelle-Zélande, île de Pâques, Polynésie française, Samoa, Tonga, Tuvalu, Wallis et Futuna, Kiribati, Cook, Samoa occidentales, Niue, Nauru, Palau.

Pays du Groupe II (1) : Zones sans chloroquino-résistance

- Chloroquine (Nivaquine® 100).

Pays du Groupe III (2) : Zones de chloroquino-résistance

- Chloroquine (Nivaquine® 100) et proguanil (Paludrine® 100),

- Association chloroquine-proguanil (Savarine®),

- Association atovaquone-proguanil (Malarone®).



Pays du Groupe IV (3) : Zones de prévalence élevée de chloroquino-résistance et de multirésistance

- Méfloquine (Lariam[®] 250, Mephakin[®]),
- Association atovaquone-proguanil (Malarone[®]),
- Monohydrate de doxycycline .

Il existe des zones de méfloquino-résistance : Timor Oriental, zones forestières de la Thaïlande de part et d'autre des frontières avec le Cambodge, le Myanmar (ex-Birmanie), le Laos.

Tableau V : Types de prévention I, II, III et IV (liste de l'International Travel and Health)

	Risque paludique	Type de prévention
Type I	Risque très limité de transmission	Prévention des piqûres de moustiques
Type II	Risque de <i>P. vivax</i> ou <i>P. falciparum</i> chloroquino-sensible*	Prévention des piqûres de moustiques + Chimio prophylaxie par chloroquine
Type III	Risque de transmission et émergence de chloroquino-résistance	Prévention des piqûres de moustiques + Chimio prophylaxie par chloroquine + proguanil
Type IV	Haut risque de <i>P. falciparum</i> + résistance, ou modéré/bas risqué de <i>P. falciparum</i> mais haut niveau de résistance	Prévention des piqûres de moustiques + Chimio prophylaxie par méfloquine, doxycycline ou atovaquone + proguanil (choix en fonction des résistances rapportées dans la zone visitée)

* Là où *P. falciparum* et *P. vivax* co existent, la prévention du paludisme à *P. falciparum* est prioritaire.



Tableau VI : Liste des pays pour lesquels il est nécessaire de prendre une chimioprophylaxie antipaludique (2013)
(BEH 22-23 / 4 juin 2013)

Pays	Situation 2012 Chimioprophylaxie	Chimioprophylaxie	Pays	Situation 2012 Chimioprophylaxie	Chimioprophylaxie
Afghanistan	Groupe 3	- Pour l'ensemble du pays. - Pour un séjour < 7 jours: chimioprophylaxie facultative	Malawi	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Afrique du Sud	- Nord-Est : Groupe3 - Ailleurs	- Chimioprophylaxie - Pas de chimioprophylaxie	Mali	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Angola	Groupe 3	Chimioprophylaxie	Mauritanie	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Arabie Saoudite	- Sud, Ouest : Groupe 3 - Ailleurs : pas de chimioprophylaxie		Mayotte Collectivité départementale	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Argentine (*)	- Nord: Groupe 1 - Ailleurs	- Pour l'ensemble du pays - Pour un séjour < 7 jours: chimioprophylaxie facultative	Mexique (*)	Groupe 1	Pour l'ensemble du pays
Bangladesh	- Dacca: groupe 0 - Reste du pays : Groupe 3	- Pas de chimioprophylaxie - Chimioprophylaxie	Mozambique	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Belize (*)	Groupe1	- Pour l'ensemble du pays - Pour un séjour < 7 jours: chimioprophylaxie facultative	Myanmar (ex-Birmanie)	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Bénin	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays	Namibie	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Bhoutan	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays	Népal	- Teraï : Groupe 2 - Ailleurs	- Chimioprophylaxie - Pas de chimioprophylaxie
Bolivie	- Amazonie : Groupe 3 - Ailleurs (*) : Groupe 1	- Pour l'ensemble du pays - Pour un séjour < 7 jours: chimioprophylaxie facultative	Nicaragua(*)	Groupe 1	Pour l'ensemble du pays
Botswana	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays	Niger	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Brésil	- Amazonie : Groupe3 - Reste du pays : Groupe 0	- Chimoprophylaxie - Pas de chimioprophylaxie	Nigéria	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Burkina Faso	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays	Ouganda	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Burundi	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays	Pakistan	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Cambodge	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays	Panama(*)	- Ouest : Groupe 1 - Est : Groupe 3	- Chimioprophylaxie - Pour un séjour < 7 jours: chimioprophylaxie facultative
Cameroun	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays	Papouasie-Nouvelle Guinée	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Chine	- Yunn & Hainan: Groupe 3 - Nord-Est (*) : Groupe1	Ensemble du pays sauf Yunnan et Hainan	Paraguay	- Est (*) : Groupe 1 - Ailleurs	- Chimioprophylaxie - Pas de chimioprophylaxie
Colombie	- Amazonie : Groupe 3 - Ailleurs : Groupe 2	Pour l'ensemble du pays	Pérou	- Amazonie : Groupe3 - Ailleurs (*) : Groupe1	- Chimioprophylaxie - Pour un séjour < 7 jours: chimioprophylaxie facultative
Comores	Groupe3	Pour l'ensemble du pays	Philippines	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Congo	Groupe3	Pour l'ensemble du pays	République Dominicaine	Groupe 1	Pour l'ensemble du pays
Costa Rica (*)	Groupe1	Pour l'ensemble du pays	République Centrafricaine	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Côte-d'Ivoire	Groupe3	Pour l'ensemble du pays	République Démocratique du Congo (ex-Zaire)	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays





Djibouti	Groupe3	Pour l'ensemble du pays	Rwanda	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Equateur	- Amazonie : Groupe3 - Reste du pays : Groupe 0	- Chimio prophylaxie - Pas de chimio prophylaxie	El Salvador (*)	Groupe 1	Pour l'ensemble du pays
Erythrée	Groupe3	Pour l'ensemble du pays	Sao Tomé et Príncipe	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Ethiopie	Groupe3	Pour l'ensemble du pays	Saloman	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Gambie	Groupe3	Pour l'ensemble du pays	Sénégal	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Ghana	Groupe3	Pour l'ensemble du pays	Sierra Leone	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Guatemala (*)	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays	Somalie	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Guinée	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays	Soudan	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Guinée-Bissau	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays	Sri Lanka (*)	Groupe 2	Pour l'ensemble du pays
Guinée équatoriale	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays	Surinam	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Guyana	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays	Swaziland	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Guyane française	- Fleuves : Groupe3 - Zone côtière	- Chimio prophylaxie - Pas de chimio prophylaxie	Tadjikistan (*)	Groupe 2	Pour l'ensemble du pays
Haïti	Groupe 1	Chimio prophylaxie	Tanzanie	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Honduras (*)	Groupe 1	Chimio prophylaxie	Tchad	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Inde	- Etat d'Assam : Groupe 3 - Ailleurs : Groupe 2	Pour l'ensemble du pays	Thaïlande	- Régions frontalières avec le Cambodge, le Laos, le Myanmar et la Malaisie : Groupe 3 - Ailleurs	- Chimio prophylaxie - Pas de chimio prophylaxie
Indonésie	- Bali - Ailleurs : Groupe 3	- Pas de chimio prophylaxie - Chimio prophylaxie	Timor Oriental	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Iran	- Sud-Est : Groupe 3 - Ailleurs (*) : Groupe 1	- Chimio prophylaxie - Pour un séjour < 7 jours : chimio prophylaxie facultative	Togo	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Iraq (*)	Groupe 1	Pour l'ensemble du pays	Vanuatu	Groupe 2	Pour l'ensemble du pays
Jamaïque	- Kingston : Groupe 1 - Ailleurs : Groupe 0	- Chimio prophylaxie - Pas de chimio prophylaxie	Venezuela (Amazonie)	- Amazonie : Groupe3 - Ailleurs (*) : Groupe1	Pour l'ensemble du pays
Kenya	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays	Vietnam	- Bande côtière et deltas : Groupe 1 - Ailleurs : Groupe 3	- Pas de chimio prophylaxie - Chimio prophylaxie
Laos	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays	Yemen	- Groupe 3 - Ile Socotra : Groupe1	- Chimio prophylaxie - Pas de chimio prophylaxie
Libéria	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays	Zambie	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Madagascar	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays	Zimbabwe	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Malaisie	- Zones urbaines ou côtières - Ailleurs : Groupe 3	- Pas de chimio prophylaxie - Chimio prophylaxie			

(*) Essentiellement *P.vivax*.

(1) Certaines distinctions entre groupe 2 et 3 n'apparaissent pas dans les recommandations de l'OMS et du CDC.

La classification OMS depuis 2005 définit 4 types de prévention du risque Paludisme (I, II, III, IV) en combinant le risque de paludisme et le niveau de chimiorésistance.

Une correspondance schématique entre la classification OMS et la classification française peut être établie ainsi : I = groupe 0*, II = groupe 1, III = groupe 2, IV = groupe 3

(2) Groupe 1 : chloroquine ; groupe 2 : chloroquine-proguanil ou atovaquone-proguanil ; groupe 3 : méfloquine ou atovaquone -proguanil ou doxycycline

(3) Dans ces régions, il est licite de ne pas prendre de chimio prophylaxie pour un séjour inférieur à 7 jours à condition d'être en mesure, dans les mois qui suivent le retour, de consulter en urgence en cas de fièvre.



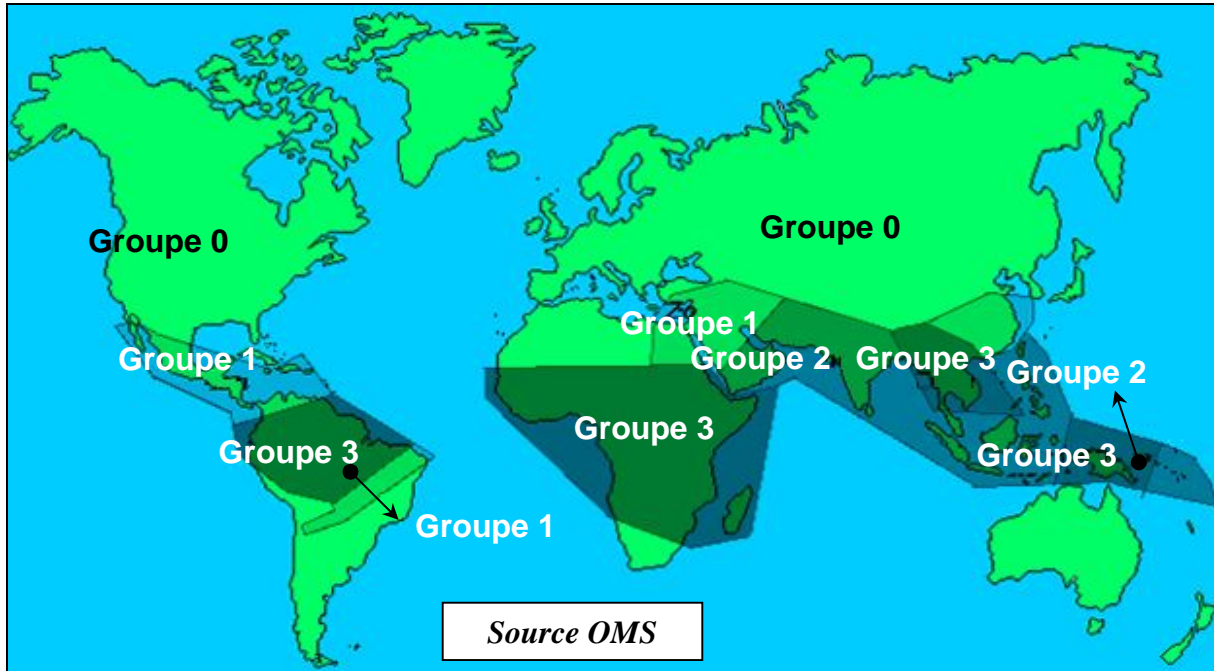


Tableau VII : Chimio prophylaxie chez l'adulte et l'enfant selon les groupes de chimiorésistance

Groupe de chimiorésistance	Adulte	Femme enceinte	Enfant	Durée - Précautions Contre indications
Pays du Groupe 1	CHLOROQUINE (Nivaquine® 100 mg/J)		1.5 mg/kg/j < 8.5 kg : 12.5 mg/j 8.5 – 16 kg : 25 mg/j 16 - 33 kg : 25 mg/j 33 - 45 kg : 75 mg/j	Séjour + 4 semaines après retour
	CHLOROQUINE + PROGUANIL 100mg/j + 200mg/j Nivaquine® + Paludrine® ou Savarine®			Séjour + 4 semaines après retour
Pays du Groupe 2	ATOVAQUONE 250 mg, + PROGUANIL 100 mg (Malarone®) 1cp/j Une prise par jour au cours d'un repas			Séjour +1 semaine après retour Limitée à 3 mois consécutifs
	ATOVAQUONE 250 mg + PROGUANIL 100 mg (Malorone®) 1cp/j	ATOVAQUONE 250 mg + PROGUANIL 100 mg (Malarone®) 1cp/j Peut-être envisagée si nécessaire	1 cp/j si Poids > 40 kg	A prendre avec un repas ou une boisson lactée
Pays du Groupe 3	ATOVAQUONE 62,5 mg + PROGUANIL 25 mg		5 - < 7 kg : 1/2 cp/j (hors AMM) 7-< 11 kg : 3/4 cp/j (hors AMM) 11 - < 21 kg : 1 cp/1 21 - < 31 kg : 2cp/j 31 - 40 kg : 3cp/j	Séjour + 1 semaine après retour
	MEFLOQUINE Comprimé sécable à 250mg Lariam® Mephaquin® 1 cp /semaine		5 mg/kg/semaine 15 – 19 kg : 1/4 cp/semaine >19 – 30 kg : 1/2 cp/semaine >30 – 45 kg : 3/4 cp/semaine	Convulsions, troubles neuro-psychiques 10 jours avant + séjour + 3 semaines après retour
	DOXYCYCLINE (monohydrate de doxycycline) 100mg/j Une prise par jour, le soir		Après 8 ans < 40 kg : 50 mg/j 40 kg : 100 mg/j	Séjour + 4 semaines après retour Prendre au dîner

N.B : Avant l'âge de 6 ans les comprimés doivent être écrasés





Groupe I (0) : Pas de risque
Groupe II (1) : Risque faible et saisonnier
Groupe III (2) : Risque faible
Groupe IV (3) : Risque élevé

Figure n° 13 : Répartition des pays par zones à risque de paludisme chloroquino-résistant

1.4 - Chimio prophylaxie selon la durée du séjour

1.4.1- Court séjour en zone de faible risque

Pour un court séjour (inférieur à 7 jours : durée minimum d'incubation du paludisme à *P. falciparum*) en zone de faible risque de transmission, la chimio prophylaxie n'est pas indispensable à condition de respecter scrupuleusement les règles de protection individuelle contre les piqures de moustiques et d'être en mesure, durant les mois qui suivent le retour, de consulter en urgence en cas de fièvre, sans oublier de mentionner la notion de séjour en zone d'endémie palustre.

1.4.2- Séjour de durée indéterminée en zone de transmission sporadique

Il est admissible de ne pas prendre de chimio prophylaxie dans les pays ci-dessous, à condition de respecter scrupuleusement les règles de protection individuelle contre les piqures de moustiques et d'être en mesure, pendant le séjour et dans les mois qui suivent le retour, de consulter en urgence en cas de fièvre.

Afrique : Algérie, Cap-Vert, Égypte, Maroc, Ile Maurice.

Amérique : Argentine.

Asie : Arménie, Azerbaïdjan, Corée du Sud, Corée du Nord, Georgie du Sud-Est, Kirghizistan, Ouzbékistan, Turkménistan.

Europe : Fédération de Russie.

Proche et Moyen Orient : Oman, Syrie, Turquie du Sud-Est.



1.4.3- Séjour de longue durée (plus de 3 mois)

C'est un problème complexe en raison des contraintes de coût, de tolérance, de mentalité, etc.

La prévention du paludisme doit faire l'objet d'une information claire, écrite et adaptée à la zone de destination. Il est nécessaire de fournir des informations sur l'importance de respecter les mesures de protection individuelle contre les piqûres de moustiques (répulsifs, moustiquaire, etc.).

La chimioprophylaxie doit être adaptée au niveau de résistance et devrait être poursuivie pendant, au moins, les 6 premiers mois de séjour en zone de risque palustre (sauf avec l'association atovaquone-proguanil, pour laquelle on ne dispose pas à ce jour d'un recul suffisant en prise prolongée). Au delà de cette durée et sachant les contraintes inhérentes à la poursuite d'une prise continue pendant plusieurs années (compliance, tolérance, coût, pression de sélection sur les souches plasmodiales...), la chimioprophylaxie peut être modulée avec l'aide des médecins référents locaux. Une chimioprophylaxie prescrite sur mesure de façon intermittente, lors de chaque occasion d'exposition (déplacements en zone rurale...) pourrait être envisagée.

Dans tous les cas, il est indispensable d'assurer une prise en charge rapide d'un malade fébrile. Il convient de prévenir les intéressés de la persistance du risque d'accès grave après leur retour de zones d'endémie, surtout pendant les deux premiers mois.

Chez la femme enceinte et le jeune enfant, il est impératif de prescrire : Chloroquine + Proguanil

1.4.4- Séjours itératifs de courte durée

Certains professionnels sont amenés à faire des séjours brefs et répétés pendant plusieurs années, voire durant toute leur carrière (personnels navigants aériens et maritimes, coopérants, divers). Dans ces cas, une chimioprophylaxie antipaludique prolongée est inappropriée, voire contre-indiquée. La médecine du travail dans les entreprises dont le personnel est concerné par le risque (compagnies aériennes et maritimes...) doit jouer un rôle essentiel d'information, d'éducation et de sensibilisation concernant le risque, la prévention des piqûres de moustiques et la nécessité de consulter d'urgence un médecin référent en cas de fièvre. La remise d'un document d'information sur les pays à risque, mis à jour tous les ans, s'impose ainsi que la confection, à l'initiative de la médecine du travail, d'une carte personnelle indiquant les voyages professionnels en zone d'endémie palustre et comportant un numéro de téléphone d'urgence de la médecine du travail de la compagnie. La prescription d'un traitement présomptif est envisageable chez ces personnes.

1.5 - Chimioprophylaxie en Tunisie :

- Elle est délivrée selon le schéma suivant en fonction du pays visité :

- **Pays visité du Groupe 1** (pas de chloroquino-résistance, absence de *P. falciparum*) : Chloroquine, 1 comprimé/jour, 6 jours/semaine, pendant le séjour et 6 semaines après le retour.
- **Pays visité du Groupe 2** (chloroquino-résistance signalée) **ou du Groupe 3** (prévalence élevée de la chloroquino-résistance et multirésistance) : Méfloquine, une prise par semaine, 10 jours avant le départ, pendant tout le séjour et 3 à 4 semaines après le retour.

- En cas de séjour long ou répété, il faut promouvoir les méthodes de prophylaxie individuelle basées sur l'usage des moustiquaires, des répulsifs, la pulvérisation d'insecticide sans négliger l'éducation sur le risque. Il n'existe pas de stratégie médicamenteuse uniforme.



- Pour les populations exposées en pays d'endémie, la prophylaxie est basée sur la lutte contre l'anophèle grâce à l'utilisation des moustiquaires imprégnées, des insecticides (problème de résistance) mais, pas de chimioprophylaxie sauf pour les femmes enceintes et les enfants de moins de 5 ans (Chloroquine (5mg/kg/sem.) + proguanil (200 mg/j ; 2 mg/kg)). Un traitement présomptif peut être envisagé en cas de fièvre.

La chloroquine, utilisée aujourd'hui par les rhumatologues, mérite d'être réintroduite dans l'arsenal thérapeutique antipaludique tunisien tant curatif que prophylactique.

2- Prophylaxie d'exposition

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

- la réduction du nombre des piqûres (utilisation de moustiquaires à imprégnation durable d'insecticides...);
- la lutte anti-vectorielle qui vise les anophèles adultes et surtout les stades larvaires.

2.1- Réduction du nombre des piqûres

C'est la première ligne d'action indispensable et parfois suffisante qui doit être menée au moment de l'activité des anophèles adultes (du coucher du soleil à l'aube)

La protection contre les piqûres de moustiques consiste à :

- Se loger si possible, dans un bâtiment bien construit et bien entretenu, et fermer les portes et fenêtres au coucher du soleil si l'on ne peut pas les protéger au moyen d'un treillis.
- Porter des vêtements longs.
- Pulvériser des insecticides d'environnement (diffuseurs électriques ou à piles, bombes), contenant des pyréthriinoïdes ou faire brûler dans la chambre, la nuit, des serpentins (tortillons) anti-moustiques contenant des pyréthriinoïdes.
- Placer une moustiquaire autour du lit en la fixant sous le matelas et en s'assurant qu'elle n'est pas trouée et qu'aucun moustique n'a été retenu à l'intérieur, si les moustiques peuvent pénétrer dans la chambre. il est préférable d'utiliser des moustiquaires imprégnées de perméthrine ou de deltaméthrine, méthode d'une très grande efficacité pour un faible coût.
- Imprégner les vêtements, toile de tente
- Appliquer des répulsifs ou insectifuges sur les parties nues du corps : beaucoup de produits sont actuellement disponibles sur le marché (Tableau XII) mais, leur efficacité reste à discuter en fonction de :

- l'efficacité, très dépendante de la concentration

Exemple : N-diéthyl-m-toluamide (deet) > 35 %, ethylhexanediol > 30% ;

- la durée de protection, entre 2 et 6 h ;

- leur contre-indication chez les femmes enceintes et nourrissons ;

- la préférence de l'ethylhexanediol chez l'enfant.



Il peut être nécessaire de répéter l'application de l'insectifuge toutes les trois à quatre heures, surtout sous les climats chauds et humides. Les recommandations des fabricants doivent être scrupuleusement respectées et la dose ne doit pas être dépassée, en particulier lorsqu'il s'agit de jeunes enfants.

Tableau VIII : Produits répulsifs*

Catégories d'âge	Substance active	Concentrations	Formulations commerciales
De 30 mois à 12 ans	Citriodiol ¹	20 à 50 %	Mosiguard (spray)
	IR 3535	20 à 35 %	Akipic (gel) ⁴ , Cinq sur cinq Tropic lotion ⁵ , Duopic lotion adulte, Manouka lotion citronnelle zones tropicales, Moustifluid lotion protectrice jeunes enfants, Moustifluid lotion protectrice zone tempérées, Prebutix zones tropicales (gel ou lotion), Prebutix antimoustiques (lait corporel)
	DEET 2	20 à 35 %	Mouskito Tropic6 (spray ou roller), Mouskito Travel6 (stick), Mouskito Tropical6 (spray)
	KBR 3023 ³	20 à 30 %	Insect écran peau enfant, Mousticologne spécial zone infestées (lotion)
> 12 ans	Les mêmes substances que la catégorie précédente + KBR 3023 ³	Aux mêmes concentrations sauf pour le DEET : de 20 à 50% 20 à 35 %	Tous ceux cités ci-dessus + Insect écran peau adulte (gel ou spray), King Pikpa adultes, Repel insect adultes Insect écran spécial tropiques
Femme enceinte	IR 3535	20 à 35 %	Akipic (gel), Cinq sur cinq Tropic lotion, Duopic lotion adulte, Manouka lotion citronnelle zones tropicales, Mouskito (spray ou roller), Moustifluid lotion protectrice zone tempérées, Moustifluid lotion protectrice jeunes enfants, Prebutix zones tropicales (gel ou lotion), Prebutix antimoustiques (lait corporel)

* Liste non exhaustive (Avis favorable de l'Afssaps - 2008)

¹ sauf si antécédents de convulsions ; ² sauf si antécédents de convulsions ; éviter les contacts du diéthyl toluamide (DEET) avec les plastiques, vernis, verres de montres et lunettes ; attention, le DEET diminue l'efficacité des crèmes solaires (environ 1/3) ; ³ limiter l'utilisation consécutive à un mois

⁴ recommandé à partir de 4 ans ; ⁵ recommandé à partir de 36 mois ; ⁶ recommandé à partir de 5 ans

Précautions d'emploi : Pas plus de 3 applications/jour. Eviter le contact avec les yeux. Ne pas appliquer sur les muqueuses ou sur des lésions cutanées étendues. Ne pas appliquer en cas d'antécédents d'allergie cutanée.

En Tunisie, les produits disponibles sur le marché tunisien sont : Moustidose (Laboratoire Moustidose), Mousticalm (Laboratoire Boiron), Moustistop (Laboratoire Phytéal), Naturalis Antimoustique (Laboratoire Arrazi), Le naturel Stop Moustique (Laboratoire Le Naturel), Akipic (Laboratoire Aseptia), Phyto remede, Preventpic, Dermatis moustico, Ezapic et Protec plus.

2.2- Gestion intégrée des moustiques

Les principales activités de lutte contre les anophèles s'intègrent parmi les actions de lutte contre les nuisances liées aux moustiques et se résument de nos jours en des pulvérisations d'insecticides en zones urbaines et une lutte biologique par les poissons du genre *Gambusia* dans les collections



d'eaux en zones rurales (barrages, lacs, lacs collinaires). Mais, si les lacs collinaires sont bien contrôlés, les gîtes larvaires dispersés ou temporaires et les travaux d'assainissement du terrain ne sont pas toujours conduits de manière systématique.

Dans de nombreuses régions, les efforts de lutte contre les moustiques se sont intensifiés, mais des défis importants restent à relever, en particulier, la résistance croissante des moustiques aux principaux insecticides organophosphorés et pyréthrinoides sans pouvoir disposer actuellement d'alternatives efficaces à ces insecticides, sachant que la mise au point de nouveaux produits est une entreprise longue et coûteuse.

Compte tenu des résultats de l'étude des taux de résistance aux insecticides des populations de moustiques en Tunisie [Krida G. et Coll. 1998], les organismes chargés de la lutte anti-moustiques doivent être invités à éviter l'usage non étudié de certains insecticides dans certaines zones où les moustiques y résistent fortement. Le recours à ces produits doit répondre à certaines règles [Daaboub J. 2008]. Il est à noter que durant ces dernières décennies, l'extension de l'urbanisme et le développement du secteur industriel et touristique ont contribué à la raréfaction des gîtes d'anophèles.

L'objectif principal de la lutte contre les anophèles vecteurs est de réduire notablement la densité et par conséquent le contact homme-anophèles, d'interrompre la transmission et de prévenir les expressions cliniques du paludisme.

La lutte anti-vectorielle est basée essentiellement sur :

- La lutte anti-larvaire par la diminution des gîtes potentiels par exemple en faisant disparaître les points d'eau stagnante si possible ;
- la lutte contre les moustiques adultes

- Lutte anti-larvaire

La lutte anti-larvaire s'effectue au niveau des gîtes et consiste à détruire les larves avant qu'elles ne deviennent des adultes capables de transmettre la maladie. Cette lutte peut se faire par :

- **action physique** : éliminer ou modifier les biotopes où les larves peuvent se développer. Ceci est obtenu par l'utilisation des moyens de génie sanitaire ;
- **action biologique** : par introduction de prédateurs dans les gîtes ou par l'usage des bio-insecticides ;
- **action chimique** : épandage de larvicides (avec ou sans modification du milieu naturel).

1-Lutte physique

C'est une modification intentionnelle du biotope, qui vise à faire disparaître ou réduire par des moyens physiques les stagnations d'eau dans lesquelles les moustiques peuvent trouver un milieu propice pour se développer. Cette lutte permet, soit la suppression des gîtes (drainage, mise en boîte des eaux, captage des résurgences, comblement ou nivellement des dépressions) soit la modification des gîtes de façon à les rendre défavorables à l'installation et au développement des moustiques (curage, destruction des végétaux associés aux gîtes,...). Les travaux d'assainissement entrepris au niveau des gîtes existants ne sont pas toujours suffisants pour lutter contre les moustiques. Il est important de prévenir la formation des nouveaux gîtes. Ceci passe d'abord par le respect des plans d'aménagement et par la mise en place de réseaux et de systèmes d'assainissement adéquats et efficaces.



Plusieurs techniques sont proposées :

1-1-Le drainage :

Il consiste à faire évacuer les eaux du gîte à l'aide d'un drain vers un milieu récepteur naturel (tel que cours d'eau, mer, terrain perméable, etc.). Le drainage a l'avantage d'évacuer rapidement les eaux et d'entraîner œufs et larves vers des milieux défavorables à leur développement où leur destruction rapide est assurée, encore faut-il disposer d'un milieu récepteur naturel situé à une distance raisonnable du gîte.

1-2-La mise en boîte des eaux :

Elle consiste à concentrer les eaux dans les tranchées, et par conséquent de réduire la superficie du gîte à empoisonner. Cette méthode est utilisée dans le cas de gîtes importants situés loin d'un milieu récepteur naturel. Cette mise en tranchée, nécessite la connaissance du volume d'eau dans le gîte.

1-3-Le captage des résurgences :

Ces résurgences proviennent de nappes artésiennes ou nappes captives. Pour éliminer ces résurgences, on peut utiliser soit le pompage à l'aide d'une pompe à moteur, soit l'installation d'une pompe éolienne, soit l'aménagement en puits ou bien le drainage vers un milieu récepteur naturel. Ces solutions sont fonction du débit de la source et de la permanence de celle-ci.

1-4-Le comblement ou nivellement des dépressions :

Certains gîtes peuvent être éliminés à l'aide de matériaux (pierres, débris de construction). Cette méthode est surtout utilisée pour des gîtes de petite superficie et de profondeur moyenne. Ces matériaux devront souvent être transportés sur de longues distances, et nécessitent d'être compactés, ce qui élève le coût du comblement.

A part la solution de comblement, toutes les autres nécessitent souvent un travail d'entretien (désherbage, curage, mise à bord francs, etc.).

Il faut se rappeler que *A. labranchiae*, le vecteur principal en Tunisie, se développe le plus souvent dans les eaux propres, douces ou très peu salées, pas ou peu courantes, peu profondes, riches en végétation terrestre ou aquatique, modérément ensoleillées. Deux mesures sont pratiquement assez régulièrement réalisables et efficaces, il s'agit du désherbage et de la mise à bords francs.

2- Lutte biologique

2-1-Poissons larvivores *Gambusia* :

Elle consiste surtout en l'utilisation des gambusies (*Gambusia affinis*), petits poissons prédateurs des larves de moustiques. L'ensemencement des barrages et des lacs collinaires, aménagés dans le cadre de mobilisation des ressources en eau, par les gambusies a donné des résultats très satisfaisants. Il est recommandé d'exploiter les potentialités de cette espèce de poissons en tant qu'agent de lutte biologique dans certains gîtes larvaires d'Anophèles (lacs collinaires, puits, carrières abandonnées, bassins d'irrigation, oueds et cours d'eaux...).



Figure n° 14 : Poisson larvivore *Gambusia affinis*

Le nombre de lacs et de barrages contenant les poissons larvivores *Gambusia*, fin 2008, est de 508 sur 724 soit 70%. Le résultat est probant avec un taux de présence de larves dans ces ouvrages hydrauliques de 2,5%.



Ce résultat doit encourager la généralisation de cette technique aux puits, canaux d'irrigation, quelques oueds, etc. Ceci contribuera à diminuer le recours aux insecticides et ses conséquences néfastes sur l'environnement sans oublier la perte d'efficacité de ces produits.

L'emploi de poissons larvivores présente des avantages certains :

- ✓ un taux de reproduction relativement important ;
- ✓ un coût relativement bas, les gambusies sont disponibles dans plusieurs plans d'eau et oasis et le coût d'empoisonnement revient au strict coût relatif à la logistique ;
- ✓ une substitution aux larvicides chimiques qui comportent toujours un risque de contamination de l'environnement.

Aussi, est-il nécessaire de constituer plusieurs viviers pour l'élevage de *Gambusia affinis* dans chaque gouvernorat voir dans chaque circonscription et d'envisager l'emploi de ce poisson d'une manière systématique.

2-2-Bio insecticides :

Des applications de bio insecticides à base de *Bacillus thuringiensis* se sont avérées prometteuses dans la lutte contre les larves de *Culex pipiens*. Le Spherimos (*Bacillus sphaericus*) a été utilisé dans la région du Grand Tunis pour lutter contre les Culex, pendant les années 1990 sur une période de 3 ans, mais, son emploi a dû être interrompu du fait de problèmes de résistance [Ben Cheikh H et Coll. 1998 et 2008].

2-3-L'épandage de l'huile (végétale) ou des billes de polyester

L'épandage d'huiles ou des billes de polyester a pour but de priver les larves du contact avec l'oxygène de l'air conduisant ainsi à leur mort par asphyxie. Cette technique de lutte, très efficace, peut être proposée pour les gîtes de petites dimensions (regards d'eaux pluviales, caves, chambres souterraines, etc.).

2-4-L'usage des inhibiteurs de croissance

Les produits à base d'analogues de l'hormone juvénile bloquent le développement du moustique au niveau de la phase aquatique et permettent, par conséquent, de l'empêcher d'atteindre le stade adulte.

3- La lutte chimique

Il s'agit de répartir, uniformément et périodiquement, une certaine quantité d'insecticide sur la surface de l'eau qui abrite des gîtes larvaires, et d'exposer ainsi les larves à une dose létale déterminée. Les larvicides chimiques les plus utilisés en Tunisie sont en majorité des organophosphorés (chlorpyrifos, téméphos, pirimiphos méthyl et fénitrothion) et des pyrethrinoïdes de synthèse (perméthrine et deltaméthrine).



- Lutte contre les moustiques adultes

Pour la lutte anti adulte, les insecticides peuvent continuer à jouer un rôle important. Le recours à ces produits doit répondre à certaines règles :

- se limiter à l'utilisation des larvicides et ne recourir à la lutte anti-adulte que dans des situations particulières et extrêmes (transmission d'une maladie, catastrophe naturelle,...) ;
- intégrer le butoxide de pypéronyl (pb) dans les formations commercialisées de perméthrine et de deltaméthrine pour maîtriser les niveaux de résistance élevés à ces deux PYRs ;
- la lutte contre les adultes est effectuée soit par fumigation à chaud au moyen d'un swing-fog dans les gîtes de repos, soit par pulvérisation aérienne.



Figure n° 15 : Différentes techniques de lutte (épandage, pulvérisation)

3- Traitement présomptif ou de réserve

Le traitement présomptif ne se conçoit qu'en cas de situation d'urgence et en l'absence de toute possibilité de consultation médicale. Il consiste en un auto-traitement antipaludique par le voyageur en cas de fièvre, en l'absence d'un avis médical dans les 12 à 24 h ou de prescription lors d'une consultation pré-voyage (avant l'exposition).

Parfois pris à tort, la tendance actuelle est de limiter ses indications, en raison de ses risques iatrogènes, et d'en faire une indication d'exception. Il possède quatre indications possibles :

- Séjour prolongé en situation isolée (\pm chimioprophylaxie)
- Séjour prolongé en zone à faible risque (pas de chimioprophylaxie)
- Séjours brefs et répétés (pas de chimioprophylaxie)
- Expatriation au long cours, dépassant les 6 mois (pas de chimioprophylaxie)

Un traitement de réserve ne doit jamais être pris au retour en Tunisie d'une zone impaludée sans avis médical et sans examen biologique.

Le choix de la molécule à recommander n'est pas simple. Les molécules utilisables pour ce traitement de réserve sont l'association atovaquone-proguanil (Malarone[®]) et artemether-luméfantine (Riamet[®] ou Coartem[®]) (Tableau IX). La méfloquine et l'halofantrine (en raison de sa cardio-toxicité potentielle) ne sont pas satisfaisantes.



**Tableau IX : Traitements curatifs présomptifs chez l'adulte**

Atovaquone-Proguanil (Malarone[®])	4 comprimés en 1 prise par jour, pendant 3 jours	Avec une collation ou un repas.
Artemether-Lumefantrine (Riamet[®] ou Coartem[®])	4 comprimés en 1 prise, 2 fois par jour, pendant 3 jours.	Avec une collation ou un repas. A éviter chez la femme enceinte lors du 1^{er} trimestre.

Dans l'avenir, l'intérêt des tests d'auto-diagnostic rapide pourraient contribuer à mieux cibler les indications. Mais, les TDR disponibles sur le marché ne sont pas recommandés pour l'autodiagnostic car la majorité des voyageurs ne sont pas en mesure de réaliser correctement ces tests ou d'en interpréter les résultats [Jelinek T. et Coll. 1999]. Pour un groupe ou des expatriés, un membre pourrait être formé pour s'acquitter de cette tâche.

Le fait de disposer d'un médicament de réserve ne dispense pas le voyageur de consulter un médecin dès que possible et de respecter les mesures à suivre en matière de chimioprophylaxie et de protection contre les moustiques.

Le traitement de réserve ne doit pas être envisagé chez l'enfant sauf de manière très limitée.





CHAPITRE 5

CONTROLE DU PALUDISME

1-Nouvelle stratégie mondiale de lutte

Le contrôle du paludisme doit prendre en compte les situations épidémiologiques multiples et changeantes de cette parasitose, de part le monde. Ces problèmes sont liés aux différences de réceptivité d'un pays à l'autre, d'une zone à l'autre (urbaine ou rurale) ou d'un groupe humain à l'autre (degré de prémunition) ainsi qu'à la prise ou non d'antipaludiques et au respect des mesures de protection par la population.

Les États Membres de l'OMS ont adopté le 20 mai 2015 une nouvelle stratégie mondiale de lutte contre le paludisme pour la période 2016-2030 et ont approuvé le projet de budget programme de l'Organisation pour 2016-2017, suite à une proposition par le Malaria Policy Advisory Committee (MPAC), en 2012, qui a commencé à coordonner le développement d'une stratégie globale technique pour le paludisme pour la période post-2015. Cette stratégie définira les jalons et les objectifs de réduction de la charge et l'élimination au-delà de 2015. Il a été développé en étroite collaboration avec le Global Malaria Action Plan 2 (GMAP 2) et le Roll Back Malaria (RBM). La vision de WHO est pour « Un monde exempt de paludisme ». La stratégie vise à réduire la charge mondiale du paludisme de 40% d'ici 2020, et d'au moins 90% d'ici 2030. Elle vise aussi à éliminer la maladie dans 35 nouveaux pays au moins d'ici 2030. L'élimination du paludisme se réfère à la réduction de l'incidence des infections à zéro, à la suite d'efforts délibérés.

- Entre 2000 et 2013, le taux de mortalité par le paludisme dans le monde a chuté de 47% grâce à la mise en œuvre à grande échelle de la lutte anti-vectorielle, la chimioprévention, les tests de diagnostic et le traitement. Néanmoins, des millions de personnes ne peuvent toujours pas avoir accès à la prévention et au traitement de la maladie, et la plupart des cas et des décès restent ignorés et non répertoriés. La nouvelle stratégie comporte trois éléments clés:
 - ✓ garantir l'accès universel à la prévention, au diagnostic et au traitement du paludisme ;
 - ✓ accélérer les efforts vers l'élimination et vers l'obtention du statut de pays/zone exempt/e de paludisme ;
 - ✓ renforcer la surveillance de la maladie. Elle souligne l'importance de l'innovation et de la recherche, et le besoin essentiel d'engagement politique, de financement durable, de systèmes de santé solides, et d'une collaboration multisectorielle.
- Les États Membres ont aussi approuvé le projet de budget programme de l'OMS pour 2016-2017. Ce budget, d'un montant de 4 384,9 millions US\$, prévoit une augmentation de 236 millions US \$ par rapport au budget programme 2014-2015. Ce budget permettra de :
 - ✓ satisfaire aux besoins des pays ;
 - ✓ exploiter l'expérience acquise lors de la flambée d'Ebola ;
 - ✓ traiter les priorités émergentes telles que la résistance aux antimicrobiens, la santé et l'environnement, le paludisme et l'hépatite virale ;
 - ✓ mettre en œuvre les résolutions adoptées par l'Assemblée et les Comités régionaux de l'OMS.



2- Stratégie nationale de lutte

Après l'élimination du paludisme du pays, la Commission nationale technique de lutte contre le paludisme et suite à l'évaluation des retombées du programme national en coopération avec l'OMS, a approuvé la nouvelle stratégie de contrôle du paludisme établie en 1997 visant à empêcher l'introduction et la propagation de l'épidémie via les cas importés. Ces éléments, confirmés en 2006 et 2010, sont les suivants :

- Enquêter sur les cas présumés :
 - Fièvre persistante, malgré l'utilisation d'antibiotiques.
 - Fièvre chez les voyageurs revenant de zones endémiques.
 - Fièvre chez les personnes qui font un don de sang au cours des deux dernières années.
- Former les médecins et les laborantins pour être en mesure d'assurer un diagnostic précoce et un traitement rapide.
- Fournir les réactifs et les équipements nécessaires.
- Fournir les médicaments essentiels pour prendre en charge les cas diagnostiqués en veillant à l'amélioration du circuit de distribution des antipaludiques avec la création de réserves.
- Mettre à disposition la chimioprophylaxie pour les voyageurs se rendant dans les pays d'endémie.
- Améliorer le système de surveillance épidémiologique pour les voyageurs en provenance de pays endémiques, en particulier durant la période allant du début d'avril à fin septembre
- Sensibiliser les médecins et les chefs de laboratoires privés à l'importance de signaler tous les cas dépistés, en vertu de la loi 92-71 du 27 juillet 1992.
- Augmenter la couverture pour les étudiants non résidents, en coordination avec leurs établissements et la Direction de la médecine scolaire et universitaire (DMSU).
- Renforcer la surveillance sanitaire aux frontières et assurer une formation au profit des agents du contrôle sanitaire aux frontières.
- Lutter contre le moustique vecteur :
 - Intégrer la lutte biologique dans tous les barrages et lacs collinaires pour éliminer les larves de moustiques au stade larvaire afin d'éliminer ou de réduire l'intensité à un niveau qui ne permet pas la transmission.
 - Assainir le milieu.
 - Procéder à une enquête entomologique autour de chaque cas découvert, quelle que soit son origine.
 - Surveiller le passage de moustiques vecteurs via les moyens de transport : par air (avions...), sol et mer, en liaison avec les pays endémiques.
- Renforcer l'éducation pour la santé.
- Suivre et évaluer les activités du programme national de lutte contre le paludisme.

Tout cela suppose une contribution active des autorités. Le programme de travail de la DSSB consiste à continuer d'appuyer les efforts d'entretien et de maintien d'une Tunisie sans paludisme.

En Tunisie, toutes ces actions doivent être complétées par :



2.1- Surveillance des voyageurs vers les zones d'endémie à leur départ de la Tunisie

Elle s'appuie sur une coordination avec les différents partenaires, organisant et offrant les services de voyages vers les pays impaludés (compagnies aériennes, OACA, agences de voyages) en vue de mettre en place conjointement un système de suivi et d'information au profit des voyageurs à haut risque. Il a été ainsi convenu d'une part d'exploiter le système informatique AMADEUS utilisé par les compagnies aériennes au niveau des agences de voyage et d'autre part de réserver en concertation avec l'OACA un bureau de conseils sanitaires aux frontières dans la zone de départ des voyageurs de l'Aéroport Tunis-Carthage.

Ces actions s'adressent à deux types de voyages :

- Les voyages organisés :
 - Etudiants étrangers venant de pays endémiques, en majorité de l'Afrique subsaharienne. Leur nombre est estimé à 3 000 dont environ 70 % sont soumis à des examens médicaux et parasitologiques obligatoires (DMSU).
 - Entrepreneurs tunisiens dont le nombre est estimé autour de 2000.
 - Sportifs tunisiens participant aux compétitions internationales qui ont lieu dans certains pays d'endémie palustre et les sportifs africains recrutés par les clubs tunisiens.
 - Soldats tunisiens participant aux opérations de maintien de la paix dans certaines zones d'endémie et inscrits sous le commandement de l'ONU.
- Les voyages non organisés :
 - Ces cas sont très problématiques pour le système de surveillance épidémiologique des cas importés de paludisme en raison de la difficulté d'identifier leurs adresses et leurs dates de retour en Tunisie.
 - En l'absence de vols directs vers les pays endémiques, il est difficile de déterminer les personnes à leur retour, ce dernier se faisant en transit par des villes européennes. Il a été décidé d'activer la formule visant à la participation des agences de voyages tunisiennes pour informer les voyageurs et les sensibiliser à la nécessité de prévenir la maladie et pour collaborer avec les services de contrôle sanitaire aux frontières.

La DSSB veille à fournir les quantités nécessaires de médicaments préventifs pour une distribution gratuite aux voyageurs. En 2013, 29 114 comprimés de Mephaquin[®] 250, ont été distribués pour plus de 3800 voyageurs en pays d'endémie, et 30 000 dépliants sur « Santé & Voyage ».

2.2- Surveillance entomologique

Le but du contrôle des vecteurs est de réduire la morbi-mortalité associée au paludisme en évitant le contact des humains avec les vecteurs, diminuant ainsi les niveaux de transmission.





Figure n° 16 : Entomologiste à l'œuvre au laboratoire

L'OMS recommande « une approche systématique au contrôle des vecteurs, basée sur l'évidence et les connaissances de la situation locale. » et appelée « Integrated Vector Management ».

[Gestion intégrée des vecteurs - www.chem.unep.ch/.../IntegratedVectorManagement.html - OMS 2007].

L'un des principaux problèmes à l'origine du risque de réintroduction du paludisme en Tunisie est la persistance des anophèles à travers le pays faisant de notre territoire une zone réceptive aux *Plasmodium*.

Comme il est utopique de viser l'éradication de ces moustiques, la stratégie doit avoir comme objectif de maîtriser leur densité en dessous d'un seuil tolérable. Cette stratégie doit se baser sur la surveillance entomologique et la gestion intégrée de ces moustiques. Les objectifs de cette surveillance entomologique sont d'identifier les espèces d'intérêt et leur densité, d'établir leur distribution géographique par la cartographie de leurs gîtes et de déterminer leur sensibilité aux insecticides.

La surveillance entomologique en Tunisie, particulièrement celle visant les moustiques du genre *Anopheles*, est confiée totalement aux services du Ministère de la Santé (DHMPE, unités régionales d'entomologie et de lutte contre les vecteurs relevant des directions régionales de santé et Institut Pasteur de Tunis).

Le suivi des conditions de transmission incluant la collecte systématique d'informations d'ordre entomologique et météorologique est insuffisant de nos jours. En effet, il est établi que le pays est composé de zones avec un potentiel paludogène inégal ; et une stratification scientifique exhaustive est plus que nécessaire, même si une évaluation du potentiel paludogène a été réalisée dans certaines régions particulièrement à risque lors d'études ponctuelles. Il reste aussi à recueillir les données écologiques et entomologiques et à les confronter à la situation épidémiologique afin de pouvoir stratifier les risques paludogènes, très différents d'une région à l'autre.

Il faut accorder, également, une attention particulière aux risques d'importation d'anophèles compétents, soit de proche en proche, favorisée par le réchauffement climatique, soit par l'intermédiaire des vols aériens, désormais réguliers entre la Tunisie et l'Afrique subsaharienne.

En effet, en l'été 2013, quatre cas autochtones de paludisme d'aéroport ont été détectés dans une cité proche de l'aéroport de Tunis [Siala et al, 2015]. Dans ce cadre, une attention particulière doit être accordée aux voyageurs et aux malades en provenance des régions endémiques à *P. vivax* ou celles paléarctiques à *P. falciparum* (Afghanistan et Tadjikistan), en raison d'une plus grande réceptivité de nos anophèles à ces parasites.

2.3- Activités de lutte contre les moustiques

Il est essentiel d'adopter des programmes intégrant des méthodes alternatives de lutte contre les moustiques. Les méthodes alternatives préconisées, que ce soit par des actions physiques (drainage, mise en boîte des eaux, captage des résurgences, comblement ou nivellement des dépressions, boisement, destruction des végétaux associés aux gîtes,...) ou des actions biologiques (poissons



larvivores *Gambusia* et bio insecticides) constituent les méthodes les plus respectueuses de l'environnement et doivent être encouragées.

2.4- Surveillance épidémiologique

Les chiffres actuels de l'incidence sont sous estimés en raison de la non déclaration de certains cas pris en charge par les services médicaux de certains organismes ou ambassades en Tunisie, de l'automédication et du statut de certains malades (clandestins, statut de touriste).

La surveillance épidémiologique doit aussi s'intéresser au recueil des données écologiques et entomologiques afin de pouvoir stratifier les potentiels paludogènes des différentes régions du pays.

2.5- Amélioration du diagnostic biologique

Les performances du rendu de diagnostic, satisfaisantes dans les services spécialisés hospitalo-universitaires, comporte encore quelques imperfections dans certains laboratoires régionaux et privés. Cette situation nécessite le renforcement de l'activité de recyclage des techniciens biologistes à la fois au niveau des secteurs régionaux et privés et l'actualisation des supports actuellement en usage (collection de lames produites en 2000, etc.)

2.6- Aspects opérationnels liés à la gestion du traitement

Pour obtenir un impact sur le paludisme et garantir l'optimisation du traitement spécifique, il faut assurer l'accessibilité la plus large possible aux médicaments et dans les meilleurs délais, c'est-à-dire jusque dans les structures de santé périphériques, publiques et privées, où sont pris en charge les malades.

La stratégie visant à garantir un accès optimal aux médicaments est basée sur une analyse du fonctionnement du système de santé et demande des ajustements réguliers, basés sur l'évaluation du programme et la recherche opérationnelle.

La diffusion de directives nationales claires pour le traitement, l'utilisation de matériels appropriés d'information, d'éducation et de communication (IEC), l'optimisation des procédures de distribution des médicaments, garants d'une meilleure couverture par les antipaludiques, sont nécessaires pour assurer le programme de contrôle.

2.7- Promotion des mesures préventives

La promotion des mesures de protection individuelle chez les tunisiens et les résidents en Tunisie voyageant vers les pays impaludés est une des actions prioritaires du programme national de lutte contre le paludisme. Les principaux moyens développés sont la production et la diffusion de supports éducatifs, les manifestations scientifiques de formation et d'information sur le risque et la mise à disposition des voyageurs à risque d'une chimioprophylaxie gratuite, parallèlement aux mesures mécaniques et chimiques (répulsifs, moustiquaires imprégnées...) évitant les piqûres d'anophèles.

2.8- Chimioprophylaxie

Bien qu'elle soit distribuée gratuitement, peu de voyageurs en bénéficient. En effet, le système d'information est insuffisant et les rares voyageurs au courant de cette disponibilité le sont lors de séances de vaccinations obligatoires pour certaines destinations, principalement la fièvre jaune. La mise à la disposition du public, dans les officines de villes, de l'atovaquone-proguanil (Malarone®) alternative à la Méfloquine que plusieurs voyageurs évitent ou arrêtent en cours de prise en raison de ses effets indésirables, pourrait également améliorer la compliance à la chimioprophylaxie.



L'accès à la chimioprophylaxie de tous les voyageurs partant en zones d'endémie, afin de les protéger et protéger le territoire à leur retour, est une des actions prioritaires à entreprendre.

2.9- Traitement

Une simplification de l'accès des principaux prescripteurs aux traitements curatifs, surtout pour les praticiens du secteur privé, est nécessaire. La décision récente de mise à disposition des médicaments curatifs dans les pharmacies de garde des hôpitaux des grandes villes, et leur approvisionnement régulier à partir de la DSSB, contribuera sans doute à éviter certains retards de prise en charge et à améliorer le pronostic de la maladie qui reste une urgence thérapeutique.

L'introduction de la combinaison artemether-lumefantrine (Coartem[®]) permet de disposer de plus de possibilités pour le traitement des accès palustres dus à *P. falciparum*. La ré introduction de la chloroquine dans l'arsenal thérapeutique tunisien, aussi bien curatif que prophylactique, est utile car *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* qui continuent à être traités par la méfloquine, sont toujours sensibles à la Chloroquine.

Une surveillance de la résistance des souches isolées en Tunisie est nécessaire. L'OMS préconise une surveillance continue et aide les pays pour intensifier leurs efforts d'épidémio-vigilance vis-à-vis de la résistance et de la pharmacovigilance.

2.10- Education pour la santé, sensibilisation et participation de la population

Les connaissances des voyageurs concernant le paludisme, sa prévention et son traitement, ainsi que leurs pratiques concernant la chimioprophylaxie et la protection contre les piqûres de moustique sont extrêmement variables, et souvent inadéquates ou inappropriées ; les connaissances et pratiques varient en fonction des facteurs culturels, sociaux et économiques. Un trop grand nombre de nos voyageurs sont encore insuffisamment mis en garde ou informés des risques auxquels ils s'exposent : 21 % ne connaissent rien sur cette maladie, 29,5% savent que le paludisme se transmet par les piqûres d'insecte entre le crépuscule et l'aube, 21 % ignorent sa gravité. De même, pour les conduites préventives, 40% seulement savent qu'il existe une chimioprophylaxie, 78% ignorent que l'utilisation des moustiquaires et des insecticides sont des méthodes de prévention antipaludique, et 62% croient qu'il y a une vaccination contre le paludisme [Lamine B. *Thèse de médecine*. Tunis, 2000].

Il est clair qu'à tous les niveaux, l'éducation est essentielle pour améliorer le niveau des connaissances de nos voyageurs vis à vis du paludisme afin d'optimiser la lutte contre le paludisme. Des directives claires, des affiches dans les aéroports et les ports, une sensibilisation du grand public et des professionnels à qui l'on fournira des matériels d'information adéquats, permettront d'améliorer la connaissance qu'ont les gens du paludisme et les chances pour qu'il y ait une meilleure prescription et une meilleure observance à la chimioprophylaxie. Une information médicale appropriée livrée par les conseils d'un médecin, lui même formé, qui reçoit à sa consultation le voyageur avant son départ pour une visite de médecine de voyage est une condition pour développer d'une véritable médecine de voyage et éviter ainsi les risques de santé liés aux voyages.

Des programmes et des activités de sensibilisation bien conçus permettent, aussi, de présenter clairement à la population visée la relation entre la stagnation des eaux et la prolifération des moustiques, d'une part, et le rôle de ces insectes dans la nuisance et la transmission de certaines maladies, d'autre part. Les efforts de sensibilisation ont pour objectif de promouvoir les méthodes d'assainissement des moustiques parmi lesquelles on peut citer le nivellement du sol, le renouvellement des collections d'eaux, etc.





CHAPITRE 6

PERSPECTIVES POUR LE MAINTIEN DU STATUT D'ELIMINATION DU PALUDISME EN TUNISIE

La Tunisie est parvenue à éliminer le paludisme et le maintien de ce statut ne pourra être atteint qu'au prix d'une volonté et d'une détermination de l'ensemble des acteurs de la lutte et de la performance du système de surveillance mis en place, qui devra être capable de détecter rapidement les cas et de déclencher une riposte immédiate à même de contenir toute reprise de la transmission.

Il est incontestable que l'élimination du paludisme est actuellement une réalité tangible, grâce à la mise en œuvre du PNEP. Néanmoins, la pérennisation de cet important acquis demeure tributaire d'une part du degré de réceptivité et de vulnérabilité des différentes zones où un potentiel paludogène persiste, et d'autre part de l'efficacité et de la promptitude des mesures d'intervention à mettre en application en cas de besoin. Tout cela ne peut réussir sans la garantie d'une bonne collaboration intersectorielle.

En Tunisie, le programme de lutte antipaludique a bénéficié de nombreux atouts. L'atout majeur reste celui d'une couverture sanitaire qui s'est relativement bien développée depuis le démarrage du PNEP en 1968, sous forme d'un réseau dense et qui développe des activités de soins primaires de proximité, parmi lesquels celles de la lutte antipaludique gardent encore une place.

L'autre atout est celui des professionnels de la santé qui demeurent au fait des enjeux liés au paludisme. Depuis des décennies, cette priorité a fini par développer chez l'ensemble du personnel une attitude qui est celle de procéder systématiquement au prélèvement d'une goutte de sang à toute personne avec une fièvre ou déclarant des antécédents fébriles récents surtout si existe une notion de séjour en zone à risque ; même si cette règle n'est pas toujours respectée au même degré dans les différentes régions du pays.

Une information pertinente, diffusée à l'ensemble du personnel soignant (médecins praticiens, médecins hospitaliers, biologistes, pharmaciens, paramédicaux, etc.), permettrait ainsi d'améliorer la prise en charge des accès palustres. Les séminaires de formation continue et d'information destinés au personnel de santé (médecins, infirmiers, pharmaciens et techniciens biologistes) ont permis de redynamiser le système et de constituer les meilleurs garants contre la réapparition du paludisme.

Au niveau de l'environnement, la mise en valeur des terres agricoles, dans le cadre des grands travaux d'aménagement des périmètres irrigués, ainsi que le recours de plus en plus fréquent aux méthodes modernes d'irrigation (aspersion et goutte à goutte) ont entraîné un grand changement dans les campagnes. L'habitat s'est aussi amélioré, avec des séparations entre habitations humaines et animales, et le contact entre l'homme et le moustique est moins fréquent qu'auparavant, en raison de l'utilisation de mesures de protection individuelle (moustiquaires aux fenêtres, emploi de produits insecticides en aérosol...).

1- Dispositif de vigilance

Il doit, par une couverture totale, permettre de déceler les cas de paludisme qui se produisent dans une zone en phase d'entretien, et ce en tout lieu et à tout moment, mais plus particulièrement dans les endroits et aux moments où les conditions sont les plus favorables à la transmission. Les principaux facteurs favorisant sont, d'une part, la vulnérabilité à l'infection (résultant soit du voisinage de régions impaludées, soit du risque d'arrivées



fréquentes de voyageurs ou de groupes de voyageurs infectés ou d'anophèles infectants) et, d'autre part, l'état de réceptivité créé par la présence de nombreux anophèles vecteurs et l'existence d'autres facteurs écologiques et climatiques propices à la transmission du paludisme.» [Comité OMS d'experts du paludisme. Douzième rapport. 1966].

2- Risques de reprise d'une transmission autochtone

Le risque de transmission du paludisme est en fait la résultante de deux variables qui sont la réceptivité et la vulnérabilité d'une zone. Ce risque ne peut être complètement écarté en raison de la présence du vecteur dans les zones anciennement impaludées, ce qui les rend réceptives et vulnérables s'il y a réintroduction du parasite. De nombreux exemples de réapparition du paludisme dans certaines régions du monde ont été rapportés. Parmi ces exemples, celui de l'évolution épidémiologique du paludisme dans les républiques indépendantes de l'ex URSS où le nombre de cas dépistés est passé de 400 en 1991 à 40 000 en 1997 (en Arménie de 0 cas entre 1990 et 1995, à 329 cas en 1999, en Azerbaïdjan le nombre de cas est passé de 24 en 1990 à 13 315 en 1996 et à 2311 en 1999, au Tadjikistan de 175 cas en 1990 à 13493 en 1999). Le paludisme a été également réintroduit en Grèce et en Italie ces dernières années [<http://www.euro.who.int/eprise/main/WHO/Progs/MAL/ctryinfo/CtryInfo>]. Autre exemple, celui de la Turquie où le premier programme de lutte antipaludique a débuté en 1925. En 1968, l'endémie palustre était sous contrôle et en 1970, il n'y avait plus de cas à *P. falciparum*. À partir de 1976, il y a eu une reprise intense de la transmission avec 37 000 cas notifiés, 115 000 cas en 1977 et 20 905 en 1993 [<http://www.euro.who.int/eprise/main/WHO/Progs/MAL/ctryinfo/CtryInfo>].

Ces exemples sont démonstratifs quant à la réceptivité et vulnérabilité des pays où, sous l'effet des conditions requises d'une reprise de la transmission, une réactivation de certains foyers est possible pouvant être à l'origine de poussées épidémiques intenses.

La réactivation de foyers résiduels est-elle possible? La réponse ressort de l'analyse des facteurs épidémiologiques qui déterminent le potentiel « paludogène » du pays. Dans certaines zones rurales anciennement impaludées, la réceptivité est élevée du fait de la présence d'*A. labranchiae*, vecteur du paludisme, qui est susceptible d'être infecté par des souches de *Plasmodium*. En cas de réactivation de la transmission, la propagation de l'infection ne pourra être empêchée rien qu'en éliminant les foyers ; cela dépendra davantage de la vitesse d'application des mesures préventives. Enfin il ne faudrait jamais oublier que si la réussite initiale du contrôle de l'endémie est relativement facile, il est souvent difficile d'entretenir, dans la durée, l'effort nécessaire pour maintenir les résultats.

3- Problématiques soulevées par le paludisme d'importation

Le paludisme d'importation est un problème qui se pose avec acuité en raison du développement constant des voyages internationaux, du tourisme et des migrations des travailleurs.

En Europe par exemple, le nombre de cas importés est en progression. Depuis le début des années 1970, le nombre de cas a été multiplié par neuf, passant de 1500 en 1972 à 12 000 en 2008. Au cours de la dernière décennie, plus de 700 décès dus à *P. falciparum* ont été enregistrés [<http://www.euro.who.int/eprise/main/WHO/Progs/MAL/ctryinfo/CtryInfo>].



Par ailleurs, le tourisme ne cessant de croître, un nouveau mode de contamination est apparu depuis peu, le paludisme dit «d'aéroport», ainsi baptisé car plusieurs personnes se retrouvent infestées parce qu'elles travaillent ou vivent à proximité d'aéroports. Elles n'ont pourtant pas voyagé mais sont infestées par des moustiques qui se sont introduits dans un avion en provenance de zones impaludées, le plus souvent d'Afrique [http://home.scarlet.be/nj011294/pharma/doc_fr/dossiers/paludisme/paludisme/boddy.

Htm]. Cette forme particulière proviendrait, selon les auteurs, de la piqûre par des moustiques piégés et libérés des bagages, des trains d'atterrissage, des soutes, des conteneurs, etc.

Après l'introduction d'un cas de paludisme importé, la probabilité de transmission dépend du degré de réceptivité de la zone au paludisme. Néanmoins, la possibilité d'introduction du paludisme à partir de souches de *Plasmodium* importé semble très difficile. Quelques références indiquent que les moustiques du complexe *A. maculipennis* d'Europe ne pouvaient pas être infestés par des isolements de *P. falciparum* provenant d'Inde ou d'Afrique tropicale, tandis qu'ils étaient sensibles à l'infestation par *P. falciparum* d'origine méditerranéenne [James et Coll. 1987]. D'autres auteurs [Ramsdale et Coll. 1987] ont montré que des souches italiennes d'*A. atroparvus* et d'*A. labranchiae* étaient réfractaires à *P. falciparum* originaire d'Afrique orientale et occidentale.

En Tunisie, les cas de paludisme d'importation sont généralement localisés dans les grandes agglomérations urbaines où le risque de transmission est pratiquement nul. La majorité des personnes concernées sont localisables et encadrées avant leur départ et à leur arrivée, particulièrement celles qui voyagent dans le cadre de la coopération Sud-Sud. Le problème majeur reste celui de la détection rapide de la maladie, en cas de son apparition après le retour des voyageurs, pour une prise en charge thérapeutique adaptée en vue de parer au risque de survenue de complications et de décès.

L'importation des cas de paludisme de l'étranger est une réalité à intégrer de plus en plus dans la stratégie de lutte antipaludique et devenir l'un de ses axes pivots. Cependant, l'élimination des cas autochtones ne doit pas signifier l'abandon de la lutte, mais le renforcement du dispositif de veille et de vigilance ainsi que des mesures de prophylaxie en direction des voyageurs qui voyagent dans les zones endémiques. L'objectif majeur devra rester celui de minimiser le nombre de cas importés et la mortalité qui pourrait en découler et de maximiser la promptitude de la réaction. Ainsi, les structures actuelles, en charge du conseil aux voyageurs, devront être décentralisées de manière bien étudiée et être renforcées en mettant à leur disposition les moyens à même de leur permettre d'assumer leur rôle efficacement.

4- Collaboration intersectorielle

L'amélioration de la prévention du paludisme d'importation passe par la promotion de la collaboration entre les différents intervenants.

- Collaboration entre tous les secteurs intervenants :

Cette collaboration a été et demeure un des aspects clés de la lutte antipaludique. Il s'agit du ministère de la santé publique, du ministère de l'agriculture et des ressources hydrauliques, du ministère de l'environnement et du développement durable, du ministère de l'intérieur et des collectivités locales, du ministère de l'équipement et de l'aménagement du territoire et du ministère



du tourisme et de l'artisanat avec la collaboration de différents organismes pour appuyer et garantir les actions de lutte antipaludique programmées.

- Collaboration avec les professionnels du voyage :

Une grande partie des voyageurs se rendant en pays impaludés - à l'exception de ceux qui ont pris contact avec un centre spécialisé - ne sont pas ou sont peu ou mal informés et méconnaissent aussi bien les risques qu'ils encourent que les précautions à respecter pour se protéger efficacement. Un effort envers tous les opérateurs du voyage et les médias «grand public» doit être largement développé.

Le paludisme ne représente un risque que pour les voyageurs qui l'ignorent et négligent l'application des mesures de protection. Par conséquent, l'information demeure une mesure primordiale dans la prévention du paludisme d'importation. C'est dans ce cadre que s'est effectué un rapprochement avec la Fédération Tunisienne des Agences de Voyage (FTAV), et les représentants des principales compagnies aériennes tunisiennes desservant des pays endémiques, pour un partenariat les associant étroitement à l'information systématique des voyageurs se rendant en zone impaludée. Les services de la médecine du travail ont été sollicités aussi pour sensibiliser, informer et prendre toute mesure en vue de protéger leur personnel navigant technique et commercial. L'instauration, par les compagnies aériennes, de mesures de prévention basées sur la pulvérisation de la pyréthrine dans les cabines des avions, au départ de pays impaludés, a été adoptée.

Les mesures de prévention préconisées pour les voyageurs se rendant en zone impaludée sont consignées dans un prospectus intitulé « *Santé du Voyageur* », mis au point par la DSSB. Ce prospectus explique de façon simple les précautions à prendre pour éviter de contracter la maladie (Figure n° 16). Il a été mis à la disposition des agences de voyage, de l'Office de l'aviation civile et des aéroports (OACA) et de la compagnie aérienne nationale Tunisair, desservant des destinations africaines, par le ministère de la santé publique pour être remis à chaque voyageur se rendant en zone impaludée.

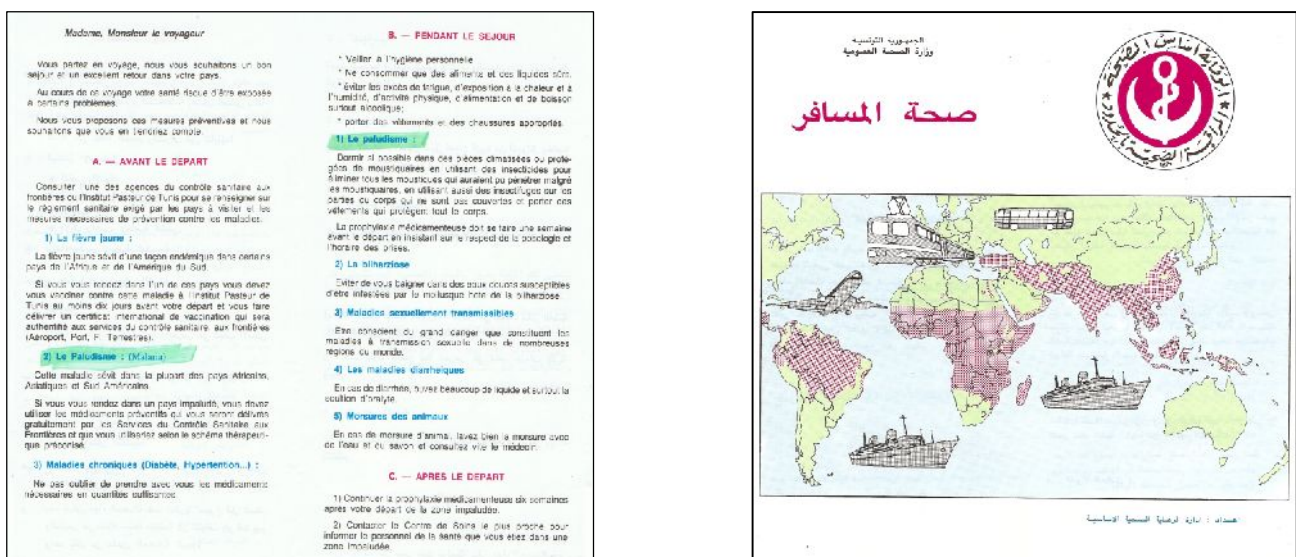


Figure n° 17 : Spécimen du dépliant de la DSSB destiné aux voyageurs





En appui à toutes ces dispositions, le ministère de la Santé Publique a créé, au sein de l'Institut Pasteur de Tunis le « Service des vaccinations internationales et anti rabique » dont la mission principale est de fournir prestations, informations et conseils aux voyageurs sur un ensemble de maladies tropicales auxquelles peuvent s'exposer les personnes devant effectuer un voyage dans une zone à risque.

Il est certain que ces recommandations ne constituent pas les seuls taches sur lesquelles devra se porter l'attention des autorités sanitaires ; l'important reste tributaire de la manière dont tout un chacun est déterminé à continuer le combat avec la même ardeur, pendant quelques années encore, le temps qu'un vaccin puisse être mis au point et que l'humanité puisse se débarrasser de ce fléau pour que soit envisagée, enfin, son éradication. Ce n'est qu'à ce prix que le maintien du statut d'élimination de cette maladie de notre pays est possible.



Recommandations

Les efforts investis depuis des décennies pour venir à bout du paludisme doivent être maintenus sans relâche, au risque de voir tous les efforts consentis par la communauté anéantis. L'obtention de l'élimination du paludisme du pays depuis 1979 ne doit pas nous faire croire que la partie est gagnée définitivement, car tout relâchement prématuré des efforts pourraient entraîner des reculs décevants avec toutes ses conséquences.

Les exemples, cités ci haut, de réapparition du paludisme dans certains pays doivent rappeler aux acteurs de la lutte antipaludique à être encore plus vigilants et à les inciter à l'efficacité et à la promptitude dans la mise en place des mesures d'intervention en cas d'identification d'indices de reprise de la transmission.

Pour atteindre ces objectifs voici quelques recommandations qui méritent d'être réfléchies et appliquées :

- 1- Intensifier la surveillance active tant au plan du dépistage passif qu'actif, particulièrement dans les zones à risque élevé où les conditions de transmission sont les plus propices ;
- 2- Maintenir la surveillance entomologique des gîtes pour identifier les zones réceptives et y renforcer la surveillance ;
- 3- Disposer de données de base actualisées concernant la sensibilité du vecteur, au stade larvaire et d'adulte, aux différents insecticides afin d'être fixé sur le choix de l'insecticide à utiliser en cas de reprise de la transmission ;
- 4- Renforcer la surveillance des cas de paludisme importé chloroquino-résistant et disposer d'un arsenal thérapeutique adapté en ré introduisant la chloroquine ;
- 5- Introduire des techniques de diagnostic rapide (TDR) et fiable pour identifier rapidement un paludisme à *P. falciparum* quand le diagnostic parasitologique est problématique ;
- 6- Garantir l'optimisation du traitement spécifique, en assurant la disponibilité des médicaments jusque dans les structures de santé périphériques, publiques et privées, où peuvent être pris en charge les malades, du moins en urgence, afin de réduire les délais de prise en charge et d'améliorer le pronostic de la maladie ;
- 7- Entretenir le niveau de connaissances du personnel de santé impliqué dans la lutte antipaludique et entretenir sa formation et son information sur le paludisme pour qu'il tienne compte de cette maladie dans le diagnostic différentiel de toute fièvre inexpliquée et qu'il agisse en conséquence ;
- 8- Renforcer les structures en charge des conseils aux voyageurs se rendant en pays impaludés ;
- 9- Instaurer avec les compagnies aériennes et les agences de voyage des mesures de prévention basées sur la pulvérisation des cabines des avions au départ de pays impaludés, la dispensation de conseils et l'application de mesures de prévention vis-à-vis du personnel navigant technique et commercial et la distribution de dépliants expliquant les dites mesures aux voyageurs n'ayant pas consulté dans un centre de conseils aux voyageurs ;
- 10- Procéder annuellement à une évaluation des activités de lutte antipaludique dont les résultats devront permettre de réajuster la stratégie et de mieux cibler les actions à entreprendre.



CONCLUSION

Le paludisme a été éradiqué de la Tunisie depuis 1979, mais le pays reste, exposé au risque potentiel de résurgence comme tous les autres pays hébergeant le vecteur. Ce risque de réceptivité est certes faible pour des raisons liées à un ensemble de facteurs biologiques, géographiques, écologiques, climatiques et socio-économiques actuellement défavorables à la reprise du cycle de transmission. Mais, il persistera tant que persistera le paludisme dans d'autres parties du monde. Les solutions pour faire disparaître ce risque, consistant à agir directement sur le vecteur, sont en fait hors de portée et donc non justifiées ni techniquement, ni financièrement. Par contre, il faut maintenir une vigilance adéquate (surveillance éco-épidémiologique, investigation entomologique et réactivité opérationnelle des équipes de santé) pour dépister et éliminer rapidement tout foyer autochtone qui surgit.

Pour le clinicien tunisien, le paludisme demeure un défi diagnostique et thérapeutique, compte tenu de l'augmentation du nombre de voyageurs et de tunisiens travaillant dans des zones à risque qui constituent un danger à l'occasion de leur retour au pays mais, aussi du nombre des résidents subsahariens en Tunisie. Les cliniciens doivent rester vigilant vis-à-vis de cette maladie et prendre toutes les mesures afin d'assurer un diagnostic précoce et un traitement rapide.

En fait, c'est de la qualité des services épidémiologique, entomologique et de prise en charge clinique que dépend la réussite de la Tunisie dans le maintien de l'élimination.

Selon des données récentes, la mise en œuvre à grande échelle des stratégies recommandées par l'OMS pourrait rapidement réduire le paludisme, particulièrement dans les zones de forte transmission, comme en Afrique. A l'heure actuelle, il est indispensable de motiver les populations qui vivent dans des territoires d'endémie palustre pour qu'elles participent au programme de l'OMS d'éradication du paludisme, lequel est basé sur l'utilisation de la chimiothérapie et des insecticides. Il faut en outre convaincre les voyageurs de la nécessité absolue d'une prophylaxie.

La Tunisie s'attelle à continuer à s'inscrire dans cette stratégie afin de préserver le résultat obtenu grâce au PNEP et de le renforcer en attendant l'éradication définitive selon les termes de l'OMS. Les pays qui ont réussi, comme la Tunisie, les Maldives et les Emirats arabes unis par exemple, le doivent à la force de leur engagement national et à la coordination des efforts avec leurs partenaires. Mais, il ne faut pas se faire d'illusions car, même si le paludisme ne peut pas être éradiqué dans les régions endémiques, il peut certainement être maîtrisé. D'ailleurs, quatre facteurs plaident en faveur de cela :

- l'amélioration considérable des connaissances sur la maladie elle-même ;
- l'existence d'instruments de lutte plus performants que ceux utilisés par le passé ;
- l'amélioration du niveau d'hygiène et de l'accès aux soins ;
- la participation effective des populations aux initiatives de lutte, et l'engagement des dirigeants politiques.





Il faut rester confiant que cette initiative provoquera une réduction substantielle de la morbidité et de la mortalité attribuées au paludisme. L'autre espoir doit venir de la mise au point rapide d'un vaccin contre le paludisme.

En Tunisie, même si des lacunes existent, le système de santé fonctionne encore bien et reste quand même vigilant et réactif ; pour preuve le dépistage rapide des quatre cas autochtones. De multiples facteurs biologiques, climatiques, géographiques, socio-économiques, génétiques (les espèces d'anophèle existants en Tunisie ne seraient pas génétiquement réceptives aux souches afro-tropicales de *P. falciparum*) font que la Tunisie ne court pas de risques majeurs pour la résurgence de la maladie. Protéger la Tunisie contre le retour du paludisme est un effort de tous les jours, de la part des professionnels de la santé mais aussi des responsables au niveau des ports, aéroports, agences de voyages mais aussi des médias Grand public pour éduquer par rapport au risque. Vigilance et sérénité sont nécessaires pour réactiver les axes de consolidation du Programme national d'éradication du paludisme. Car, le paludisme est une maladie évitable dont on peut guérir.

La déclaration de Dr Maragaret Chan, Directeur général de l'Organisation mondiale de la santé, ne peut que nous reconforter en annonçant : « Les progrès récemment accomplis en termes de morbidité et mortalité liées au paludisme, mais aussi sur le poids économique de la maladie, démontrent qu'avec un niveau d'investissements adéquat et un ensemble adapté de stratégies, des avancées remarquables peuvent être obtenues dans la lutte contre cet ennemi complexe. Nous devons agir avec détermination et diligence, et rester concentrés sur notre objectif commun : créer un monde où plus personne ne meurt à cause du paludisme, un monde enfin débarrassé de ce fléau... ».



DEUXIEME PARTIE

NOTES



BIBLIOGRAPHIE

- Anonyme, Bulletin épidémiologique N°2/91, DSSB, Ministère de la santé publique.
- Anonyme. BEH 2008 25-26 / 24 juin 2008, 229.
- Anonyme. Comité OMS d'experts du Paludisme. Vingtième rapport. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2000, OMS, Série de Rapports techniques, N° 892.
- Anonyme. International travel and health OMS 2007; chapter 7: 8-20.
- Anonyme. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à Plasmodium falciparum. Révision 2007 de la conférence de consensus 1999 ; 5: 1-10.
- Anonyme - Bulletins épidémiologiques de la Direction de Soins de Santé de Base. Ministère de la Santé publique (Tunisie). 1980-2007.
- Anonyme. Rapport mondial sur le paludisme, OMS 2008.
- Anonyme. Rapport mondial sur le paludisme, OMS 2014.
- Anonyme. WHO - Guidelines for the treatment of malaria. 3rd Edition
- Anonyme. Directives pour le traitement du paludisme, 2ème Edition en anglais. Genève, OMS, 2010.
- Anonyme. Malaria rapid diagnostic test performance. Results of WHO product testing of malaria RDTs : Round 4 – 2014.
- Anonyme – Compte rendu du séminaire atelier sur la prévention de la ré introduction du paludisme en Tunisie. Recommandations générales (Tunis, 22 – 25 mai 1996). *Direction de Soins de Santé de Base*. Ministère de la Santé publique (Tunisie).
- Bach Hamba D, Bouchite B, Rhaim A - Etude chronologique et morphotaxonomique des anophèles de Tunisie. Institut Pasteur de Tunis, Multig., 1990, 30p.
- Bach Hamba D, Rhaïem A, Bouattour A. Chronologie des Anophèles en Tunisie, étude des stades pré-imaginaux d'*Anophele labranchiae* au Nord de la dorsale. Rapport du programme de recherche de l'institut pasteur de Tunis, soutenu par la coopération française et Agence National de la protection de l'environnement 1992; 1: 24-28.
- Baldari M1, Tamburro A, Sabatinelli G, Romi R, Severini C, Cuccagna G, Fiorilli G, Allegri MP, Buriani C, Toti M. Malaria in Maremma, Italy. Lancet. 1998 Apr 25 ; 351 (9111) : 1246-7.
- Bayouduh F., Barrak S., Ben Zahra J., Gannouni S., Allani R., Hamdi M. Le paludisme dans les troupes onusiennes en somalie lors des operations humanitaires "restore hope" et "unosom". Médecine du Maghreb 1995 n° 54 p 20-22
- Bejon P. et Coll. Efficacy of RTS,S/AS01E Vaccine against Malaria in Children 5 to 17 Months of Age. 2008 ; 359 : 2521-2532





- Bel Hadj S. Bilan des cas de paludisme diagnostiqués au CHU La Rabta de Tunis (1991-1998). In : Troisième Congrès de la Société Tunisienne de Parasitologie-Mycologie, Monastir, Tunisie, 26-29/06/1999.
- Belhadj S. ; Kaouech E.; Kallel K. ; Bouzid K. ; Goubantini A. ; Ben othman T. ; ben abdeladhim A. ; Ben chaabane T. ; Chaker E. Paludisme post transfusionnel hautement probable : A propos de 2 cas. *Maghreb médical*. 2006, no379, pp. 134-136.
- Ben Ammar B, Kallel H, Kallel R et Coll - Le paludisme post-transfusionnel. À propos d'un cas chez l'enfant. *Tun Med* 1989 ; 67 : 101-5.
- Ben Cheikh H, Ben Ali-Haouas Z, Marquine M, Pasteur N. Resistance to organophosphorus and pyrethroid insecticides in *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae) from Tunisia. *J Med Entomol*, 1998. 35 (3) : 251-60.
- Ben Cheikh R., Berticat C., Berthomieu A., Pasteur N., Ben Cheikh H., Weill M. Characterization of a Novel High-Activity Esterase in Tunisian Populations of the Mosquito *Culex pipiens*. *J. Economic Entomology* 2008. 101(2) : 484-491.
- Berry A, Fabre R, Benoît-Vical F, Cassaing S, Magnaval JF. Contribution of PCR-based methods to diagnosis and management of imported malaria. *Med Trop* 2005 ; 65 : 176-83.
- Bouattour A., Rhaiem A., Bach Hamba D. Etude de la capacité vectorielle d'*Anopheles labranchiae* dans la région de Nefza, 1992-1993. Document multigrade, mars 1993, 57 p. disponible IPT et ANPE. - Bouattour A, Rhaiem A, Bach Hamba D. Etude de la capacité vectorielle d'*Anopheles labranchiae* dans la région de Nefza. Rapport du programme de recherche de l'Institut Pasteur de Tunis, soutenu par la Coopération française et l'Agence nationale de protection de l'environnement, 1993, 1 : 54-60.
- Boucheté B., Kennou M.F., Chauvet G., (1991) Ethologie et capacité vectorielle des anophèles de Tunisie dans la région de Sidi Bouzid., multigr 22 p. Publication : ORSTOM/IPT.
- Bouratbine A, Chahed MK, Aoun K et Coll - Le paludisme d'importation en Tunisie. *Bull Soc Path Exot* 1998 ; 98 : 203-7.
- Brhunes J., Rhaiem A., Geoffroy B., Angel G., Hervy Jp. Les moustiques de l'Afrique méditerranéenne CD-ROM d'identification et d'enseignement. Edition IRD (1999).
- Bruneel F. Paludisme : qui hospitaliser? In : Gachot B, éd. Paludisme. Rueil-Malmaison, Doin Groupe Liaisons S.A. ; 2004 : 63-72.
- Chadli A, Kennoun Mf, Kooli J - Les campagnes d'éradication du paludisme en Tunisie: historique et état actuel. *Archs Inst Pasteur Tunis* 1986 ; 63: 35-50.
- Chadli A. Le paludisme en Tunisie : historique et état actuel. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1985 ; 78 : 844-851.
- Céline Toty, Hélène Barré, Gilbert Le Goff, Isabelle Larget-Thiéry, Nil Rahola, Daniel Couret, and Didier Fontenille. Malaria risk in Corsica, former hot spot of malaria in France. *Malar J.* 2010 ; 9 : 231.





- Comité OMS d'experts du paludisme. *Douzième rapport*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1966 (Série de Rapports techniques, n° 324), p. 4-5.
- Constantinescu P., Negulici E. The experimental transmission of *Plasmodium malariae* to *Anopheles labranchiae atroparvus*. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1967, Volume 61, Issue 2, Pages 182-188.
- Chahed MK, Bouratbine A, Krida G, Ben Hamida A. Réceptivité de la Tunisie au paludisme après son éradication : analyse de la situation pour une adéquation de la surveillance. Bull Soc Pathol Exot, 2001, 94, 3, 271-276
- D'Acremont V., Landry P., Mueller I., Pecoud A., Genton B. Clinical and laboratory predictors of imported malaria in an outpatient setting : an aid to medical decision making in returning travelers with fever. Am J Trop Med Hyg 2002 ; 66 : 481-6.
- Daaboub J., Rapport DHMPE, Ministère de la santé publique (Tunisie). 2008.
- De Monbrison F, Angei C, Staal A, Kaiser K, Picot S. Simultaneous identification of the four human *Plasmodium* species and quantification of *Plasmodium* DNA load in human blood by real-time polymerase chain reaction. Trans R Soc Trop Med Hyg 2003 ; 97 : 387-90.
- Didier M. et Coll. *Plasmodium vivax* clinical malaria is commonly observed in Duffy-negative Malagasy people. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010.
- Ericksson B., Hellgren U., Rombo L. Changes in erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and haematological parameters in patients with acute malaria. Scand J Infect Dis 1989; 21: 435-41.
- Farid M.A. – Evaluation of WHO's antimalaria programme during the past 50 years and prospects for the future. Eastern Mediterranean Health Journal, 1998; 4: 111-124.
- Feller-Dansokho E, Ki-Zerbo G, Badiane S. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'accès palustre simple dans la région de Dakar, Sénégal. Ann Soc Belg Med Trop 1994; 74: 291-300
- Feller-Dansokho E, Ki-Zerbo G, Badiane S. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'accès palustre simple dans la région de Dakar, Sénégal. Ann Soc Belg Med Trop 1994; 74: 291-300.
- 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 : 122-25.
- Fisch A. Les obstacles à la chimioprophylaxie du paludisme. Repport d'experts de la XIIème Conférence de Consensus. Med Mal Infect 1999 ; 29 (Supp 3): 406-12.
- Gebreel A O., Gilles H.M., Prescott J.E. - Studies on the sero-epidemiology of endemic diseases in Libya. IV. Malaria. Ann. Trop. Med. Parasitol. 1985 ; 79 : 341-347.
- Gillespie SH, Chiodini P. Is serology helpful in the diagnosis of malaria. Serodiagnosis and Immunotherapy in Infectious Diseases 1988 ; 2 : 157-60.
- Guide OMS pour le traitement du paludisme. WHO/HTM/MAL/2006.1108.





- Hammadi D., Boubidi S. C., Chaib S. E., Saber A., Khechache Y., Gasmi M., Harrat Z. Le paludisme au Sahara algérien. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique, 2009, vol. 102, no3, pp. 185-192.
- Hannafi H - La lutte antipaludique : généralités et historique de l'éradication du paludisme en Tunisie. Thèse de médecine. Faculté de médecine de Tunis, 1977, p.77.
- http://home.scarlet.be/nj011294/pharma/doc_fr/dossiers/paludisme/paludisme/boddy.Htm.
- <http://www.chem.unep.ch/.../IntegratedVectorManagement.html> - OMS.
- <http://www.euro.who.int/eprise/main/WHO/Progs/MAL/ctryinfo/CtryInfo>.
- <http://www.euro.who.int/eprise/main/WHO/Progs/MAL/ctryinfo/CtryInfo>.
- <http://www.euro.who.int/eprise/main/WHO/Progs/MAL/ctryinfo/CtryInfo>.
- Iqbal J, Siddique A, Jameel M, Hira PR. Persistent Histidine-rich protein 2, parasite lactate deshydrogenase and panmalarial antigen reactivity after clearance of Plasmodium falciparum monoinfection. J Clin Microbiol 2004 ; 42 : 4237-41.
- James et coll. Biologie des plasmodies. Rapport d'un Groupe scientifique de l'OMS. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1987, (Série de Rapports techniques N° 743), p.14.
- Jelinek T, Amsler L, Grobusch M, Nothdurft H. Self-use of rapid tests for malaria diagnosis by tourists. Lancet 1999 ; 354 : 1609.
- Johnston SP, Pieniazek NJ, Xayavong MV, Slemenda SB, Wilkins PP, da Silva AJ. PCR as a confirmatory technique for laboratory diagnosis of malaria. J Clin Microbiol 2006 ; 44: 1087-89.
- Krida G., Bouattour A., Rhaëm A., El Kebir A., Jlidi R. Investigation préliminaire de la sensibilité au chlorpyrifos de quatre échantillons larvaires d'anophèles de Tunisie. Arch .Inst. Pasteur. 1998, 199-203.
- Lamine B - La santé des voyageurs internationaux : enquête auprès des voyageurs en partance pour des pays tropicaux. Thèse de médecine. Faculté de médecine de Tunis, 2000.
- Marsh K et coll. Clinical algorithm for malaria in Africa. Lancet, 1996, 347:1327-1329.
- Marx A, Pewsner D, Egger M, Nüesch R, Bucher HC, Genton B, et al. Meta-analysis: accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic area. Ann Intern Med 2005 ; 142 : 836-46.
- Moody A. Rapid diagnosis tests for malaria parasites. Clin Microbiol Rev 2002 ; 15 : 66-78.
- Moody A. Rapid diagnosis tests for malaria parasites. Clin Microbiol Rev 2002 ; 15 : 66-78.
- Muentener P, et al. Imported malaria (1985-95): trends and perspectives. Bulletin of the World Health Organization, 1999, 77:560-5665.
- Ochola LB, Vounatsou P, Smith T, Mabaso ML, Newton CR. The reliability of diagnostic techniques in the diagnosis and management of malaria in the absence of a gold standard. Lancet Infect Dis 2006 ; 6 : 582-88.





- Organisation mondiale de la santé. Chimiothérapie du paludisme et résistance aux antipaludiques. Série de Rapports techniques, n° 529, Genève.
- PCIME Information : Prise en charge intégrée des maladies de l'enfant. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999 (document WHO/chs/cah/98.1).
- Playford EG., Walker J. Evaluation of the ICT Malaria P.f/P.v and the Optimal rapid diagnostic tests for malaria in febrile returned travellers. J Clin Microbiol 2002 ; 40 : 4166-71.
- Pull J.H. - Simple méthodologie pour estimer le potentiel paludogène d'une zone. Document technique de la division du paludisme à l'Organisation mondiale de la santé. 1979.
- Ramsdale C. D., Coluzzi M. Studies on the infectivity of tropical african strains of Plasmodium falciparum to some southern european vectors of malaria. WHO/mal/ 75.859.
- Ramsdale C.D., Coluzzi M. Biologie des plasmodies. Rapport d'un Groupe scientifique de l'OMS. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1987, (Série de Rapports techniques N° 743), p.15.
- Ranque S, Marchou B, Malvy D, Adehossi E, Laganier R, Tissot-Dupont H, et al. Treatment of imported malaria in adults: a multicentre study in France. QJM 2005 ; 98 : 737-43.
- Rapport non publié de l'OMS. 1969-1971 in Zahar A.R. Review of the ecology of malaria vectors in the Eastern Mediterranean Region ; Bull. Org . Mond. Santé 1974, 50, 427-440]
- Reiter P - From Shakespeare to Defoe: Malaria in England in the Little Ice Age. Emerg Infect Dis, 2000, 6, 1-11.
- Roberto Romi, Daniela Boccolini, Roberto Vallorani, Francesco Severini, Luciano Toma, Maurizio Cocchi, Angelo Tamburro, Gianni Messeri, Antonio Crisci, Luca Angeli, Roberto Costantini, Irene Raffaelli, Giorgio Pontuale, Isabelle Thiéry, Annie Landier, Gilbert Le Goff, Anna Maria Fausto, and Marco Di Luca. Assessment of the risk of malaria re-introduction in the Maremma plain (Central Italy) using a multi-factorial approach. Malar J. 2012 ; 11 : 98.
- Sautet J.et Quilici R. A propos de quelques cas de paludisme autochtone contactés en France pendant l'été. Presse Med, 1971, 79 : 524.
- Shehata M. G.' Kenawy M. A., El Said S. M., Beier J. C., Gwadz R., Shaaban M. Anopheles sergenti (Theobald) a potential malaria vector in Egypt. Annales de parasitologie humaine et comparée 1989, vol. 64, n°1, pp. 72-76.
- Secardin Y, Le Bras J. Essai de diagnostic d'espèce des Plasmodium humains par la technique QBC. Med Trop 1999 ; 59 : 276-78.
- Siala E, Gamara D, Kallel K, Daaboub J, Zouiten F, Houzé S, Bouratbine A, Aoun K. Airport malaria: report of four cases in Tunisia. Malar J. 2015 Jan 28 ; 14:42. Doi : 10.1186/s12936-015-0566-x.
- Tabbabi A, Boussès P, Rhim A, Brengues C, Daaboub J, Ben-Alaya-Bouafif N, Fontenille D, Bouratbine A, Simard F, Aoun K. Larval habitats characterization and species composition





of *Anopheles* mosquitoes in Tunisia, with particular attention to *Anopheles maculipennis* complex. Am J Trop Med Hyg. 2015 Mar ; 92(3) : 653-9.

- Trape JF - Changements climatiques et maladies infectieuses: le cas du paludisme et de la borréliose à tiques. Méd Mal Infect, 1999, 29, 296-300.
- Trape JF, Pison G, Preziosi MP, et al. Impact of chloroquine resistance on malaria mortality. C R Acad Sci Paris (Sciences de la vie/Life Sciences) 1998; 321 : 689-97
- WHO guidelines for the treatment of malaria. World Health Organization, 2006.
- World Health Organization. Management of uncomplicated malaria and the use of antimalarial drug for the protection of travellers. Geneva. WHO/MAL/96. 1075 (Unpublished document).
- World Health Organization. Severe and complicated malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1990; 84 Suppl 2 : 1-65.], a été révisée en 2000 [World Health Organization. Severe falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000 ; 94 Suppl 1 : 1-90.
- World Health Organization. Severe falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2000 ; 94 Suppl 1 : 1-90 ; Imbert P. Paludisme grave de l'enfant : critères de gravité. Arch Pédiatr 2003 ; 10 Suppl 5 : 532s-538s.
- Werner S., Friedrich K. M.. Les maladies infectieuses dans l'histoire de la médecine. Infectio. Edition Roche, Bâle.





LECTURES UTILES

- Ambroise-Thomas P. Traitement du paludisme: prévenir les résistances par les associations d'antipaludiques. *Med Trop* 2000; 40: 219-222.
- Ambroise-Thomas P., Wernsdorfer W.H., Grab B., Cullen J., Bertagna P. Etude séro épidémiologique longitudinale sur le paludisme en Tunisie. *Bull. Organ. Santé*, Vol 54, 1976
- Anonyme. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. *Med Mal Infect* 2005; 29 (suppl 2): 115-141.
- Anonyme. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. *Med Mal Infect* 2005; 29 (suppl 2): 115-141.
- Anonyme. Projet FEM/PNUD/RAB/94/G31, 2002. 6^e Journée du comité consultatif technique Maghrébin sur les changements climatiques, Alger, Mai 2002.
- Anonyme. XII^e conférence de consensus sur le paludisme en thérapeutique anti infectieuse de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Hôpital d'instruction des armées Bégin, Saint-Mandé, 14 avril 1999; 3: 10-13.
- Anonyme. Malaria rapid diagnostic test performance. Results of WHO product testing of malaria RDTs : Round 4 - 2014
- Aoun K, Tiouri H, Ghrab J, Boufaroua M. Lacs collinaires et santé humaine : quelle situation en Tunisie ? *Microbiologie et Hygiène Alimentaire*, 2004; 16, 45: 37-40.
- Armengaud F, Legros E, D'ortenzio E, et coll. Pathologies parasitaires et tropicales: survenue en Corse d'un cas de paludisme autochtone à *plasmodium vivax* en Août 2006. *France, Médecine et Maladies Infectieuses*, 2007; 37: 51-58.
- Ayadi A, Makni F, Sellami H, Cheikh-Rouhou F, Ben Hamed S - Le paludisme d'importation à Sfax (Tunisie). *Méd Trop*, 2000, 60, 99.
- Banerjee A. Prise en charge du paludisme de l'enfant, y compris la prévention. Analyse de la bibliographie restreinte à la pédiatrie. *Méd. Mal Infect*. 1999 ; 29: 142-163.
- BEH 2008 25-26 / 24 juin 2008, 229
- Bel Hadj S., Jemli B., Gastli M. et coll. Réflexions sur le paludisme d'importation en Tunisie. *Maghreb Médical* 1996; 308: 12-15.
- Ben Rachid MS., Ben Ammar R., Medissi T., Ben Said M., Hellal H., Bach Hamba D., El Harabi M., Nacef T. Géographie des parasitoses majeures en Tunisie. *Arch. Institut Pasteur de Tunis*, 1984 ; 61: 17-47.
- Brasseur P. Quelles stratégies thérapeutiques pour le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* en Afrique ? *Med. Trop*. 2004; 64: 437- 438.
- Bruce-Chwatt LJ. Transfusion malaria. *Bull. OMS*. 1974; 50: 337-346.





- Datry A., Nozais J.P. - Paludisme. In «Nozais J.P., Datry A., Danis M. - Traité de parasitologie médicale». Pradel ed, Paris 1996, pp 99-138.
- Djohan Y.F. et Coll. Intérêt de la procalcitonine (PCT) dans le diagnostic du paludisme grave en Côte D'Ivoire. J. sc. Pharm. Biol. 2008 ; Vol 8, 2: 42-4.
- Genton B, D'Acremont V. Le diagnostic de malaria au cabinet : comment gérer l'incertitude ? Rev Med Suisse 2005 ; 1: 1284-89.
- Giacomini T. Paludisme des aéroports et de leurs alentours. Rev Prat 1998; 48: 264-267.
- Imbert P., Banerjee A. Paludisme de l'enfant. Encycl. Med. Chir, Maladies infectieuses, 2002; 8-507-A-30: 209-210.
- Imbert P. Paludisme grave de l'enfant : critères de gravité. Arch Pédiatr 2003 ; 10 Suppl 5 : 532s-538s.
- Le Bras M., Malvy D. Le Paludisme à l'heure du « Roll back Malaria » Med. Trop. 2004; 64: 576-578.
- Malvy D., Djossou F., Thibaut R., Le Bras M. Plasmodies malaria. Formes cliniques, diagnostic. Encycl. Med. Chir. (Editions scientifiques et médicales. Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 2000 ; 8-507-A-20 : 16-17.
- Nicolle P. Alphonse Laveran et Charles Nicolle. Arch. Inst. Pasteur Tunis 1981 ; 58: 265-279.
- Peigne B., Ferre P., Fournet J.P., Beguë P. Paludisme congénital : une réalité à ne pas méconnaître. A propos d'une observation. Sem hôp. Paris 1988 ; 64: 1515-1517.
- Philip Bejon et Coll. Efficacy of RTS,S/AS01E Vaccine against Malaria in Children 5 to 17 Months of Age. N. Engl. J. Med. 2008 Dec 11; 359 (24): 2521-2532.
- Ramsdale C.D., Zulueta J. - Anophelism in the Algerian Sahara and some implications of the construction of the trans-saharian highway. J Trop Med Hyg 1983 ; 86: 51-8.
- Saissy J.M., Rouvin R., Koulmann P. Le paludisme grave en réanimation en 2003. Med. Trop. 2003 ; 63: 258-266.
- Thellier M., Datry A., Alfa Cisse O., Biligui S., Silvie O., Danis M. Diagnosis of malaria using thick bloodsmears: definition and evaluation of a faster protocol with improved readability. Ann Trop Med Parasitol 2002 ; 96 : 115-24.
- WHO. Severe falciparum Malaria. Trans. R Soc Trop Med hyg, 2000; 94 (suppl1): 90-91.
- World Health Organization correction. Severe falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000 ; 94 Suppl 1 : 1-90.
- World Health Organization. Severe falciparum malaria. Correction. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000 ; 94 Suppl 1 : 3.
- Zulueta J., Ramsdale C.D., Coluzzi M. Receptivity to malaria in Europe. Bull OMS 1975, 52 : 109-11.





REMERCIEMENTS

L'auteur a le plaisir d'exprimer ses vifs remerciements à tous ceux qui ont contribué à l'effort d'établir les stratégies de lutte, à les opérationnaliser sur le terrain, à prendre en charge les malades, à faire le diagnostic parasitologique, et, en particulier à tous ceux et celles qui, avec des moyens très rudimentaires parfois, sont parvenus à un résultat extraordinaire, celui d'éliminer la maladie de nos contrées.

Il remercie Professeur A. Zribi pour ses conseils.

Il remercie pour leur collaboration les Drs Rafla Tej-Dellagi et Dhikrayet Gamara de la DSSB ; Mr. M. Rabhi et Mr. J. Daaboub de la DHMPE ; la Direction de la Médecine Scolaire et Universitaire ; toutes les Directions régionales de la santé publique.

Il remercie également pour leur assistance technique : Pr. A. Bouattour, Pr. K. Aoun, Pr H. Tiouiri, Pr. M. Chakroun, Pr. A. O. E. Letaïef, Pr. M. Ben Jemaa, Pr. A. Ayadi, Pr. Riadh Battikh, Pr. C. Loussaïef, Pr. F. Zouiten, Pr. M. Gastli, Pr. S. Ben Hamed et Mme Monia Maalej.

Il remercie aussi Melle J. Lajreb qui a aidé à donner une forme à ce guide.

Une bonne collaboration de l'ensemble des personnes ressources contactées est à mentionner.



GLOSSAIRE

Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) : Association d'artémisinine ou de l'un de ses dérivés avec un ou plusieurs antipaludiques appartenant à une classe thérapeutique différente.

Dépistage actif : L'agent de santé (itinérant) est tenu de visiter une fois par mois chaque habitation conformément à un programme établi en début d'année en vue de dépister les cas de fièvre, faire des prélèvements de sang sur lame (goutte épaisse) et donner la dose unique de traitement préemptif (actuellement abandonné). Le taux annuel prévu de ces examens hématologiques est fixé à 3.6% dont 2.6% d'avril à septembre.

Dépistage passif : L'agent paramédical est tenu dans toutes les structures sanitaires de procéder à un prélèvement de sang sur lame aux malades fiévreux se présentant à la consultation médicale. Le taux annuel prévu d'examen hématologiques relevant de cette méthode est de 5.4 % dont 3.6 % pendant la période avril-septembre.

Gamétoctes : Stades sexués des plasmodies présents dans les hématies de l'hôte, qui sont infectants pour l'anophèle.

Hypnozoïtes : Formes hépatiques persistantes de *P. vivax* et *P. ovale* qui restent à l'état dormant dans les hépatocytes de l'hôte pendant un laps de temps déterminé (3 à 45 semaines) avant de parvenir à maturité sous la forme de schizontes hépatiques. Ces derniers éclatent ensuite libérant des mérozoïtes qui infestent les hématies. Ce sont les hypnozoïtes qui sont à l'origine des rechutes.

Mérozoïtes : Formes parasitaires libérées dans la circulation sanguine de l'hôte lorsqu'un schizonte érythrocytaire ou hépatique éclate. Elles envahissent ensuite les hématies.

Réceptivité : Nombre quotidien de nouvelles contaminations humaines causées par l'introduction d'un cas infectieux de paludisme, en supposant que tous les moustiques piquant ce cas infectieux se contaminent et deviennent eux-mêmes infectieux. L'infectivité est la sensibilité d'une espèce (ou population) d'*Anopheles* à une espèce (ou souche) de *Plasmodium*. En conséquence, le risque entomologique est le nombre moyen quotidien de nouvelles contaminations humaines que provoqueraient les piqûres d'*Anopheles*, suite à l'introduction d'un cas de paludisme infectieux dans la population humaine.

Reconnaissance géographique : La reconnaissance géographique dans un programme d'éradication du paludisme est une opération qui, par recensement, cartographie et échantillonnage détermine la quantité, la nature, la disposition les voies d'accès et autres caractères des habitations humaines dans une région impaludée. Ses objectifs sont de faciliter la réalisation d'une parfaite couverture totale par les insecticides et la surveillance épidémiologique pendant les phases d'attaque et de consolidation et d'éduquer le public pour assurer le bon avancement du programme.

Récurrence : Récurrence d'une parasitémie asexuée faisant suite à un traitement, pouvant être due à une recrudescence, à une rechute (dans les infestations à *P. vivax* et *P. ovale* uniquement) ou à une nouvelle infestation.

Reviviscence : Récurrence d'une parasitémie asexuée dans les accès palustres à *P. vivax* et *P. ovale*, due à la persistance des stades hépatiques. La reviviscence se produit lorsque les stades érythrocytaires





ont été éliminés mais qu'il reste des hypnozoïtes dans le foie et qu'ils parviennent à maturité formant des schizontes hépatiques. Au bout d'un laps de temps variable, mesuré en semaines (souches tropicales) ou en mois (souches tempérées), les schizontes hépatiques éclatent et libèrent des mérozoïtes dans la circulation sanguine.

Schizontes : Formes plasmodiales parvenues à maturité dans les cellules hépatiques de l'hôte (schizontes hépatiques) ou dans les hématies (schizontes érythrocytaires) dans lesquelles se produit une division nucléaire. Ce phénomène est appelé schizogonie.

Sporozoïtes : Formes plasmodiales mobiles infestantes pour l'homme, inoculées par l'anophèle femelle lorsqu'elle prend un repas de sang. Les sporozoïtes envahissent les hépatocytes.

Stade annulaire : Stade endoérythrocytaire où les jeunes hématozoaires ont habituellement une forme annulaire, avant que le pigment malarique ne devienne visible à l'examen microscopique.

Test de diagnostic rapide (TDR) : Test antigénique sur bandelettes, cassette ou carte, dans lequel une coloration linéaire donnée indique la présence d'antigènes plasmodiaux.

Trophozoïtes : Formes asexuées du développement de l'hématozoaire dans les hématies de l'hôte (depuis le stade annulaire) dont le noyau n'est pas divisé. Les trophozoïtes mûrs contiennent du pigment palustre visible.

Vulnérabilité : C'est le degré d'exposition à l'importation des cas.





BIOGRAPHIE DU PROFESSEUR NOUREDDINE BOUZOUAYA

Pr. Nouredine Bouzouaya, né le 18 novembre 1952, est Docteur d'Etat en médecine (1980), spécialiste en Bactériologie Virologie Clinique (1981) et en Maladies infectieuses (1983), Maître de conférences agrégé (1992) et Professeur dans la même spécialité (1997).

Pr. Nouredine Bouzouaya a occupé plusieurs fonctions dont celles de Chef de service des Maladies infectieuses au CHU de Monastir (1992-2005), Directeur de l'Ecole Supérieure des Sciences et Techniques de la Santé de Monastir (2002-2005), Directeur Général de la Santé (2005-2008) puis Président Directeur Général, fondateur de la Société de Gestion de BiotechPole Sidi Thabet (2008- à ce jour).

Pr. Nouredine Bouzouaya, est membre du Laboratoire de Recherche sur la Résistance aux Antibiotiques. Il est expert clinicien-investigateur en infectiologie et consultant pour la planification de stratégies de contrôle et de lutte contre certaines maladies infectieuses et transmissibles. Il est membre de nombreuses Sociétés savantes et membre fondateur de cinq associations, fait partie de plusieurs Conseils scientifiques et présidé plusieurs Conseils d'administration.

Il a été membre de plusieurs comités et commissions techniques, président fondateur d'un Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN), du 1^{er} Comité tunisien des antibiotiques et du 1^{er} Comité thérapeutique tunisien au CHU F. Bourguiba de Monastir et participé à l'élaboration de plusieurs protocoles, manuels de procédures et guidelines.

Il est l'auteur de nombreuses monographies, guides techniques (Infection à VIH, Paludisme, Tuberculose), publications scientifiques et autres rapports nationaux dans les domaines relevant des antibiotiques et des maladies infectieuses et transmissibles.

En tant que Président directeur général de BiotechPole Sidi Thabet, Pr. Nouredine Bouzouaya a participé à la mise en place de nombreux partenariats entre chercheurs et investisseurs/industriels nationaux et internationaux et à des collaborations et partenariats entre universités, centres de recherche et laboratoires en Tunisie et à l'étranger et contribué à l'accompagnement de certains projets innovants et issues de la recherche à application santé.

