

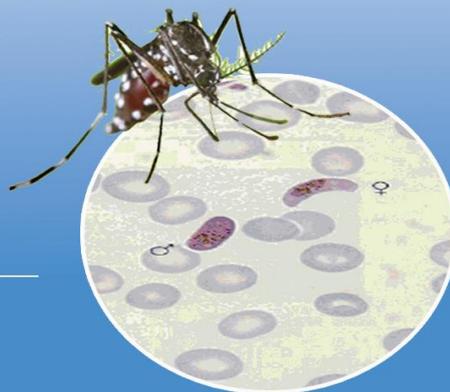


LE PALUDISME EN TUNISIE



GUIDE TECHNIQUE DE LA LUTTE ET DE LA PRISE EN CHARGE

Elaboré par Professeur BOUZOUAIA NOUREDDINE





JE DEDICACE CE LIVRE

A tous ceux de qui j'ai pu acquérir une part de mon savoir

A tous ceux à qui j'ai pu transmettre une part de mon savoir

*A tous ceux qui œuvrent pour rendre ce monde plus agréable à vivre et pour
soulager les populations des risques sanitaires qui les guettent.*





COORDINATION

- Direction de la coordination : Docteur Mongi HAMROUNI, Directeur des Soins de Santé de Base.
- Dr. Dhikrayet Gamara, Coordinatrice du Programme National de Lutte Contre le Paludisme.

COMITE DE LECTURE

- Pr. Ahmed Zribi, El Manar II.
- Pr. Ali Bouattour, Chef de Service d'Entomologie - IPT
- Dr. Ali Garaoui : Medical Officer OMS - Tunisie
- Pr. Amna Chaker, Chef de Service de Parasitologie EPS - EPS La Rabta
- Dr. Dhikrayet Gamara, DSSB
- Pr. Hamouda Babba, Chef de Service des maladies - EPS- Fattouma Bourguiba - Monastir
- Mr Jabeur Daaboub, Chef de Service à la DHMPE
- Dr. Kamel Hili, DSSB
- Pr. Karim Oun, Service de Parasitologie- Institut Pasteur de Tunis (IPT)
- Pr. Mohamed Chakroun, Chef de Service des Maladies infectieuses - EPS Fattouma Bourguiba – Monastir
- Pr. Agr. Mohamed Kouni Chahed, Faculté de Médecine de Tunis
- Dr. Mondher Gastli, El Manar I.
- Dr. Mongi Hamrouni, Directeur des Soins de Santé de Base
- Pr. Agr. Riadh Batikh, Service des Maladies Infectieuses- Hôpital Militaire
- Pr. Taoufik Ben Châabane, Chef de Service des Maladies infectieuses – EPS La Rabta





HOMMAGE ET 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.*





SOMMAIRE

PREFACE	6
ABREVIATIONS UTILISEES	7
AVANT-PROPOS	8
INTRODUCTION	10
OBJECTIFS ET PROCESSUS D'ELABORATION DU GUIDE	
Contexte et justificatifs	13
Objectifs du travail	14
Méthodologie	15
Public cible	16
PREMIÈRE PARTIE	
<i>PRESENTATION DE LA TUNISIE</i>	
Géographie et climat de la Tunisie	
Géographie	18
Climat	19
Géographie humaine.....	20
Géographie administrative	21
Topographie de la Tunisie.....	21
Population de la Tunisie et système de santé	
Profils démographiques et épidémiologiques de la population	24
Contexte socio-économique	25
Système de santé	26





DEUXIÈME PARTIE

LE PALUDISME

CHAPITRE 1 :

L'HISTOIRE DU PALUDISME32

Historique du paludisme32

Historique de la lutte contre le paludisme en Tunisie37

Situation du paludisme avant le lancement du PNEP37

Ampleur du problème en Tunisie

Le parasite en Tunisie

Les familles d'anophèles en Tunisie

Historique du Programme National d'Eradiation du Paludisme (PNEP)41

Organisation du PNEP

Administration et gestion du PNEP

Résultats et impact du PNEP

Evolution stratégique du PNEP après l'arrêt de la transmission

Validation de l'élimination du paludisme

CHAPITRE 2 :

L'EPIDEMIOLOGIE50

Epidémiologie dans le monde50

Epidémiologie en Tunisie54

Situation épidémiologique54

Distribution des hématozoaires58

Les anophèles en Tunisie58

Le paludisme d'importation en Tunisie61

CHAPITRE 3 :

LE DIAGNOSTIC65

Diagnostic clinique

Paludisme simple65

Paludisme grave66

Formes cliniques68



**Diagnostic biologique**

Diagnostic parasitologique	74
Tests de diagnostic rapide	76
Sérologie	77
Méthode à l'acridine orange	77
Amplification génique	77
Examens d'orientation	78

CHAPITRE 4 :**LE TRAITEMENT CURATIF82**

Objectifs du traitement	82
Médicaments antipaludiques	82
Modalités du traitement	84
Modalités de la surveillance	95
Problème de la chimiorésistance	95
Prise en charge des échecs thérapeutiques	97

CHAPITRE 5 :**LA PREVENTION99****Chimioprophylaxie99**

Schémas de chimioprophylaxie	
Chimioprophylaxie selon les espèces plasmodiales	
Chimioprophylaxie selon les zones	
Chimioprophylaxie selon la durée du séjour	
Chimioprophylaxie en Tunisie	

Prophylaxie d'exposition112

Réduction du nombre des piqûres	
La lutte anti vectorielle	
Lutte anti larvaire	
Lutte anti adulte	

Le traitement présomptif ou de réserve120

**CHAPITRE 6 :**

LE CONTROLE DU PALUDISME	122
Surveillance des voyageurs vers les zones d'endémie	122
Surveillance entomologique	123
Activités de lutte contre les moustiques par des méthodes alternatives et l'utilisation rationnelle des insecticides	124
Surveillance épidémiologique	125
Amélioration du diagnostic biologique	125
Les aspects opérationnels liés à la gestion du traitement	125
Promotion des mesures préventives	126
Chimioprophylaxie	126
Traitement	126
Education pour la santé, sensibilisation et participation de la population	127

CHAPITRE 7 :

LES PERSPECTIVES POUR LE MAINTIEN DU STATUT D'ELIMINATION DU PALUDISME EN TUNISIE	128
Dispositif de vigilance	129
Risques de reprise d'une transmission autochtone	129
Problématiques soulevées par le paludisme d'importation	130
Collaboration intersectorielle	131
Recommandations	133

CHAPITRE 8 :

LA RECHERCHE OPERATIONNELLE	136
Programmes de recherche	136
Perspectives de la vaccination antipaludique	138
En Tunisie	140
CONCLUSION	142





TROISIÈME PARTIE

NOTES

BIBLIOGRAPHIE	145
LECTURES UTILES	150
ANNEXES	152
REMERCIEMENTS	165
GLOSSAIRE	166
LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX	168
BIOGRAPHIE	170
INDEX	171





PREFACE

Le paludisme reste en ce début du XXI^{ème} siècle un fléau mondial avec une morbidité de 500 à 700 millions de cas par an et une mortalité de près d'un million par an.

En Tunisie, le programme national d'éradication du paludisme a démarré en 1957. Ce programme a été un succès puisque le dernier cas de paludisme autochtone a été notifié en 1978.

Malgré ce succès, le paludisme reste une préoccupation pour les autorités sanitaires. En effet, les cas de paludisme d'importation sont au nombre de 40 à 50 par an.

Par ailleurs et étant donné la présence d'anophèles vecteurs dans le pays, la réintroduction de la maladie reste possible. Pour éviter ce risque de réintroduction il est impératif de détecter rapidement les cas d'importation et de les traiter en urgence. Parallèlement à ce traitement curatif il faut instituer un traitement prophylactique pour les voyageurs se rendant dans les zones d'endémie.

De plus, la surveillance entomologique doit être poursuivie et renforcée. Il reste enfin le grand problème de la résistance de *P. falciparum* aux anti malariques. Ceci nécessite une étude régulière de cette résistance et une mise à jour périodique du traitement prophylactique et curatif. Cette mise au point thérapeutique est très importante et fait partie du plan stratégique d'éradication.

Professeur Ahmed Zribi





ABREVIATIONS

A.	Anopheles
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 présente quelques connaissances de base dans la prise en charge des cas de paludisme non compliqué et grave et dans le domaine de l'approche épidémiologique de la lutte antipaludique. Son objectif principal est de fournir aux professionnels 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 réintroduction 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. Ce travail a aussi pour ambition de favoriser une meilleure compréhension et un choix plus judicieux des différentes options de traitement, de prévention et de lutte fondées sur l'environnement épidémiologique et socio-économique.

Il s'adresse au personnel de 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 augmenter.

Ce guide est un document vivant, puisqu'il évoluera parallèlement aux 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.

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. Si l'œuvre accomplie est méritoire, le mérite en revient à tous ceux 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 soient préservés et que cette expérience serve d'exemple ailleurs au bénéfice des populations qui continuent à souffrir de ce fléau. Même si la prévention du paludisme reste encore confrontée à de nombreux écueils concernant l'application de la lutte antivectorielle, 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.





INTRODUCTION

Le paludisme est une maladie parasitaire, potentiellement mortelle, due à l'infestation des **L**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*. Il arrive parfois que l'on rencontre des infestations par des hématozoaires touchant habituellement le singe, tel *P. knowlesi*.

La répartition et la gravité de la maladie varient en fonction de l'espèce plasmodiale des agents pathogènes, 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 revivescences.

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. Près d'un million de morts par an, 250 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 2008. 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.





La Tunisie qui est parvenue à éradiquer le paludisme depuis 1979, reste, comme tous les autres pays hébergeant le vecteur, vulnérable et exposée au risque potentiel de résurgence à cause de la persistance d'un réservoir potentiel du parasite, représenté par les cas importés, et réceptive à cause de l'existence du vecteur. D'ailleurs, ce risque persistera tant que persistera le paludisme dans d'autres contrées du monde.

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 affectés. On estime que chaque année, le paludisme coûte plus de 12 milliards de \$EU 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 [Anonyme. Rapport mondial sur le paludisme, OMS 2008]. Cette situation est aggravée par la résistance accrue aux médicaments antipaludéens de *P. falciparum*. Pourtant, c'est une maladie évitable et dont on peut guérir.

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 comprenant la prévention, axée sur la lutte antivectorielle, et le traitement, curatif et prophylactique, par des antipaludiques efficaces. 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 doivent être envisagées aujourd'hui. Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) fournissent une nouvelle classe d'antipaludiques très efficaces.

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 2010, puis de 50 % avant l'an 2015. Elle couvre les activités suivantes : diagnostic précoce des cas suivi d'une prise en charge prompte et efficace ; lutte antivectorielle sélective, notamment par l'utilisation des 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 des antipaludiques pour lesquels on dispose de suffisamment de preuves d'efficacité et d'innocuité aujourd'hui et qui disposent d'une AMM tunisienne. Les recommandations thérapeutiques qui y sont formulées visent à traiter efficacement les malades en prenant en compte les examens de laboratoire (examens parasitologiques, tests de diagnostic rapide...), 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 (femmes enceintes, enfants et malades VIH/SIDA), étant plus vulnérables au paludisme, ont mérité une attention particulière et la mise en place de mesures ciblées.

La stratégie, basée sur une analyse de notre système de santé, l'évaluation du programme national de lutte demande qu'on procède à des ajustements. La diffusion de directives nationales de traitement claires, l'utilisation de matériels appropriés d'information, d'éducation et de communication, la surveillance du processus visant à garantir la couverture et la fourniture des antipaludiques sont nécessaires. Tout cela peut améliorer la connaissance des professionnels et de la population du paludisme et les chances pour qu'il y ait une meilleure prescription et une meilleure compliance au traitement et assurer ainsi une meilleure réussite du programme national d'entretien dans un pays encore vulnérable.





OBJECTIFS ET PROCESSUS D'ELABORATION DU GUIDE

1- Contexte et justificatifs

La situation actuelle du paludisme en Tunisie est stable depuis son élimination en 1979. Toutefois, le paludisme d'importation pourrait constituer une source pour une reprise de cette maladie. Les facteurs favorisant la réintroduction du parasite, au regard du contexte écologique et géographique du pays qui est un carrefour touristique, sanitaire, commercial et académique sont multiples, citons en particulier :

- l'augmentation de la vulnérabilité, liée au degré d'exposition à l'importation des cas, en rapport avec :
 - l'afflux depuis quelques années d'étrangers venus de pays endémiques pour se faire soigner ;
 - l'augmentation du nombre de personnes originaires d'Afrique subsaharienne venues s'installer en Tunisie pour poursuivre leurs études ou dans le cadre de l'exercice de leurs professions.
 - l'augmentation continue du nombre de coopérants et de voyageurs tunisiens vers les zones endémiques (Afrique subsaharienne et Asie du Sud Est) ;
 - l'ouverture de lignes aériennes directes entre Tunis et certaines capitales africaines (Abidjan, Bamako, Dakar, Nouakchott) ;
- l'augmentation de la réceptivité due à la persistance et au comportement des vecteurs, en rapport avec :
 - les changements écologiques entraînés, particulièrement, par les changements dans la gestion de l'eau, ce qui pourra créer des gîtes potentiels pour des espèces d'anophèles potentiellement vectrices de paludisme ;
 - la persistance du vecteur partout sur le territoire, en particulier, dans les ouvrages hydrauliques de certaines régions (barrages, lacs collinaires, etc.) ;
 - le réchauffement climatique, que la Tunisie devra subir inéluctablement, serait un facteur de risque supplémentaire favorable à l'installation d'anophèles tropicaux.

En plus de tous ces facteurs, certaines autres considérations méritent d'être soulevées et étudiées afin de leur trouver les meilleures solutions. Il s'agit d'une part, du manque de suivi, par les équipes





sanitaires, des voyageurs tunisiens à leur retour des pays impaludés, et d'autre part, du non respect de la chimioprophylaxie par tous les voyageurs tunisiens à destination des zones à risque. Par ailleurs, les schémas de prise en charge thérapeutique et prophylactique ne sont pas régulièrement mis à jour et il n'y a pas de guide technique.

Face à cette situation et afin de standardiser la prise en charge thérapeutique et prophylactique du paludisme en Tunisie, la DSSB, en collaboration avec l'OMS-EMRO, s'est proposée d'élaborer un guide technique de prise en charge du paludisme dans le cadre de la lutte contre la réintroduction de cette maladie en Tunisie.

2- Objectifs du guide

Ce travail vise principalement l'élaboration d'un guide technique national sur la prise en charge thérapeutique et prophylactique du paludisme et sur les stratégies de lutte.

Le guide comportera en particulier :

- des schémas thérapeutiques standards pour le traitement du paludisme en concordance avec ceux de l'OMS et adaptés au contexte tunisien.
- des schémas prophylactiques standards pour les voyageurs dans les zones impaludées.
- un arbre décisionnel pour la prise en charge du paludisme.

Il offre un cadre pour proposer des protocoles thérapeutiques précis et adaptés au contexte tunisien, tenant compte des caractéristiques épidémiologiques, de la pharmacopée, de la pharmacorésistance des *Plasmodium* isolés en Tunisie et des structures sanitaires de prise en charge.

Ce guide comprend aussi des aspects relatifs à la lutte contre les vecteurs et à l'organisation du programme national de lutte contre le paludisme.

Les objectifs de ce guide sont de fournir des recommandations simples, adaptées au contexte tunisien et reposant sur des bases factuelles établies. Elles doivent également être pratiques c'est-à-dire applicables avec efficacité dans la plupart des situations cliniques, en vue d'aider à établir le diagnostic et à mettre en application des protocoles thérapeutiques aussi bien pour un paludisme simple - y compris pour les jeunes enfants et les femmes enceintes - que pour un paludisme grave.

Il vise aussi à réaliser une meilleure coordination et diffusion de l'information quant à la stratégie du Ministère de la santé publique en matière de conduite à tenir devant un cas de paludisme.





3- Méthodologie

Nous avons procédé à la collecte et à la revue des documents utiles (rapports d'activité de la DSSB, procès verbaux de réunions, documents relatifs à la prise en charge des impaludés, interview de quelques praticiens, publics et privés, chargés du suivi des malades). Les informations recueillies ont été analysées en vue d'établir un diagnostic de la situation d'où des ébauches de recommandations ont été proposées.

Ce guide a été élaboré conformément aux guidelines de l'OMS et aux schémas nationaux de prise en charge proposés par le programme national de lutte contre le paludisme. Ce travail a été complété par l'analyse des données de la littérature relatives aux traitements antipaludiques. Le travail a été soumis à la réflexion d'un panel de compétences du paludisme et des programmes de lutte antipaludique avant d'être définitivement adopté. Pour les guidelines de l'OMS, lors de l'évaluation des informations disponibles concernant les options thérapeutiques, quatre types principaux d'informations ont été retenus. Dans la mesure du possible, des examens systématiques des essais randomisés comparant directement deux ou plusieurs solutions thérapeutiques dans de grandes populations ont été recensés et utilisés pour servir de base aux recommandations. Des données de ce type n'existent pas pour toutes les solutions thérapeutiques, mais des recommandations relatives à ces dernières ont été formulées. D'autres éléments ont été également pris en compte, notamment des études mesurant les taux de guérison mais ne comparant pas directement les traitements, des évaluations pharmacologiques et les données de la surveillance des caractéristiques de la résistance. Concernant le paludisme, comme pour d'autres maladies, les examens systématiques ne constituent pas le seul fondement de la prise de décision : les grandes différences observées dans l'intensité de la transmission et donc dans l'immunité de base, des populations traitées et dans les caractéristiques de la résistance ont toutes des effets importants sur les réponses au traitement.

Le traitement du paludisme, comme celui de nombreuses maladies infectieuses, doit être examiné sous l'angle des avantages et des inconvénients qu'il présente aussi bien pour la santé publique que pour le malade. Dans certains cas, les recommandations formulées ici sont donc basées, non seulement sur des considérations de santé publique, mais aussi sur les avantages potentiels pour les malades. Aucune étude coût/efficacité n'a été prise en compte dans les données examinées par le groupe technique d'élaboration des lignes directrices et ce pour deux raisons : il existe très peu d'études de coût/efficacité achevées, généralisables, ayant trait aux principales options thérapeutiques examinées, et le prix des antipaludiques concernés est extrêmement fluctuant, rendant





ces études peu fiables. Dans le contexte tunisien, ce facteur ne sera pas non plus pris en considération compte tenu du nombre très réduit de cas importés à traiter chaque année.

Ce guide devra faire l'objet, d'une manière régulière, d'une revue et d'une mise à jour à la lumière de l'évolution des données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. Son succès dépendra, entre autre, de la participation aux activités de formation proposées.

4- Public cible

Ce guide est destiné aux décideurs politiques et aux gestionnaires en charge de la stratégie nationale de lutte contre le paludisme au Ministère de la santé publique, aux médecins et spécialistes dans les hôpitaux, les cliniques privées et les services de soins de santé de base et à tous les professionnels de la santé. (pharmaciens, personnel paramédical...).





PREMIERE PARTIE

PRESENTATION DE LA TUNISIE





GEOGRAPHIE ET CLIMAT DE LA TUNISIE

1- Géographie

La Tunisie est le pays le plus au Nord du continent africain. Il est séparé de l'Europe par 140 kilomètres au niveau du détroit de Sicile et rattaché au Maghreb dont il est le plus petit pays. Disposant d'une superficie de 163 610 km, le pays est limité à l'ouest par l'Algérie (965 km de frontière commune), au sud-est par la Libye (459 km) et au nord et à l'est par la mer Méditerranée (1 298 km de côtes).

Elle possède un relief relativement contrasté suivant les régions, entre une partie septentrionale et occidentale montagneuse située dans l'extension du massif montagneux de l'Atlas et une façade maritime importante (1 298 kilomètres) principalement orientée vers l'est.

La principale chaîne de montagnes, qui traverse le pays dans le sens Sud-Ouest et Nord-Est en direction du Cap Bon, est la dorsale tunisienne qui constitue l'extrémité orientale de la chaîne de l'Atlas. Son point culminant est le Djebel Chambi (1 544 mètres) et l'altitude moyenne est de 700 m. Entre les montagnes de cette région se trouvent des vallées et des plaines fertiles de la Medjerda (seul cours d'eau alimenté de façon continue et qui se jette dans le golfe de Tunis), une partie orientale plane s'étendant entre Hammamet et Ben Gardane et une partie méridionale désertique divisée entre une succession de chotts (Chott el-Gharsa, Chott el-Jérid et Chott el-Fejaj), des plateaux rocheux et les dunes du Grand Erg Oriental. Le littoral parsemé de tombolos et de lagunes s'étend sur 1 298 kilomètres dont 575 de plages sablonneuses. Quelques îles dont les Kerkennah et Djerba parsèment le littoral.





2- Climat, températures, précipitations, ensoleillement.

La Tunisie est située dans une zone tempérée chaude entre les latitudes 37° et 30°N. Le climat de la Tunisie est soumis aux influences méditerranéennes et sahariennes : elle est en fait répartie en cinq zones bioclimatiques. La grande différence entre le nord et le reste du pays est due à la dorsale tunisienne qui sépare les zones soumises au climat méditerranéen de celles soumises au climat aride engendré par le Sahara. Ainsi, au Nord, le climat est méditerranéen, caractérisé par des hivers doux et humides et des étés chauds et secs. Vers le Sud les conditions sont semi arides sur les steppes et le désert à l'extrême sud. L'influence saharienne donne lieu au sirocco, une saison chaude et un vent soufflant du sud. Les températures sont modérées par la mer, en étant moins extrêmes sur la côte que vers le centre. Par exemple, les températures à Sousse sont en moyenne de 7°C en janvier et 32°C au mois d'août. A Kairouan, les températures sont de 4°C en janvier et 37°C au mois d'août. S'il peut faire quelques degrés au-dessous de 0 en hiver dans les montagnes de Kroumirie, la température grimpe parfois, en été, aux environs de 50°C à l'ombre dans les régions désertiques.

Les quantités de précipitations varient considérablement du Nord au Sud. Une pluviométrie moyenne annuelle d'environ 1520 mm se produit dans les montagnes de Kroumirie dans le Nord-Ouest de la Tunisie, ce qui en fait la région la plus humide de l'Afrique du Nord. Tozeur, dans le Sud-Ouest, ne reçoit que 100 mm. Généralement, à la mi-automne et au printemps, le Nord de la Tunisie reçoit plus de 160 millimètres de précipitations, et la région des steppes reçoit de 100 à 400 millimètres. Les précipitations sont également très irrégulières d'une année sur l'autre, et l'irrégularité augmente vers le Sud, dans le désert (Figure n° 1).



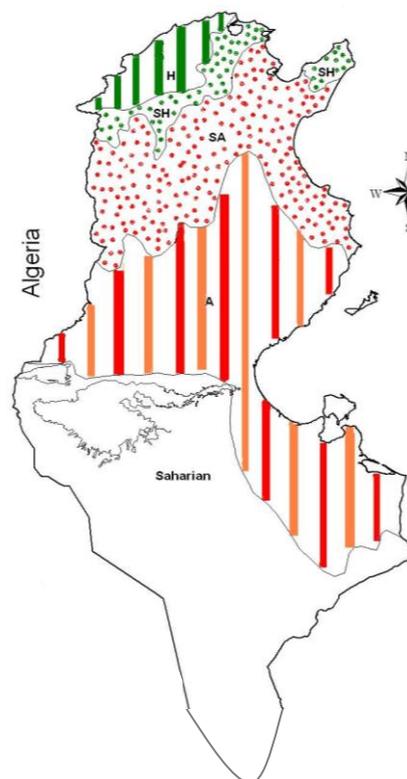
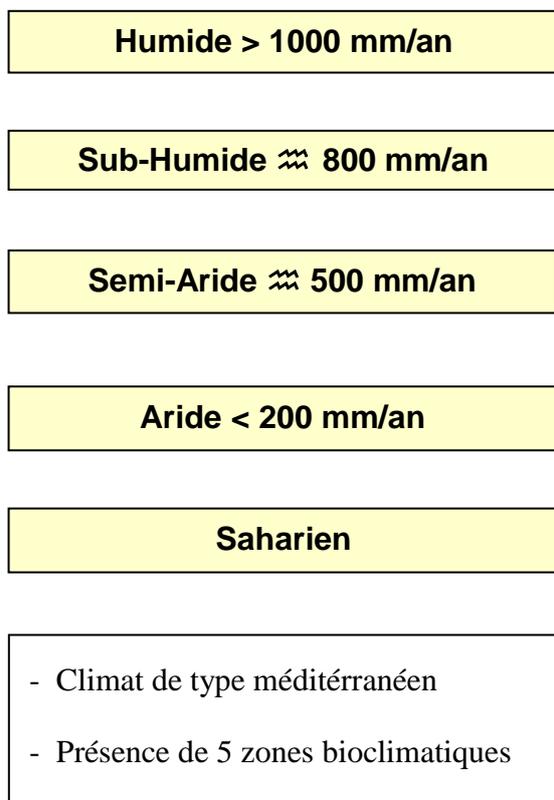


Figure n° 1 : Carte bioclimatique de la Tunisie

3-Géographie humaine

L'espace tunisien apparaît inégalement peuplé et développé sur le plan socio-économique selon un gradient intérieur-littoral (Ouest-Est). Les treize gouvernorats côtiers totalisent 65,3 % de la population totale avec une forte densité de population (140 habitants par km²). L'économie y est diversifiée et c'est l'activité industrielle qui se démarque le plus avec la concentration de 85 % des établissements industriels du pays et même de 87,5 % de l'emploi dans ce secteur économique.

La Tunisie est urbanisée à 64,9 % (2005) et connaît un taux d'urbanisation annuel de 3,6 %. Le réseau urbain se situe sur la bande littorale orientale, entre les régions de Bizerte et Gabès en passant par Tunis, le Cap Bon, le Sahel et Sfax (centre-est du pays), qui dispose des plus grandes infrastructures économiques et concentre plus de 80 % de la population urbaine (Figure n° 3).





Les principales agglomérations sont :

- Tunis : 728 453 habitants (2 083 000 en intégrant le Grand Tunis)
- Sfax : 265 131 habitants (500 000 en intégrant le Grand Sfax)
- Sousse : 173 047 habitants (400 000 en intégrant le Grand Sousse)
- Kairouan : 117 903 habitants
- Gabès : 116 323 habitants (170 000 en intégrant le Grand Gabès)
- Bizerte : 114 371 habitants (150 000 en intégrant le Grand Bizerte)

4- Géographie administrative

La Tunisie est divisée en 24 gouvernorats qui portent le nom de leurs chefs-lieux :

Tunis, Ariana, Ben Arous, La Manouba, Béja, Jendouba, Le Kef, Siliana, Bizerte, Nabeul, Zaghouan, Gafsa, Kairouan, Kasserine, Mahdia, Monastir, Sfax, Sidi Bouzid, Sousse, Gabès, Kébili, Médenine, Tataouine, Tozeur. À leur tête se trouvent des gouverneurs, nommés par le président de la République, qui sont les « dépositaires » de l'autorité de l'État. Trois institutions les aident à accomplir leurs missions : le conseil local de développement, le conseil rural et le comité de quartier. Aux côtés des gouverneurs se trouvent les Conseils régionaux qui sont chargés d'examiner « toutes les questions intéressant le gouvernorat dans les domaines économiques, sociaux et culturels ». Ils donnent ainsi leur avis sur les programmes et projets que l'État envisage de réaliser dans leur gouvernorat respectif, arrêtent le budget des gouvernorats et les impôts perçus au profit de la collectivité publique et établissent des relations de coopération avec des instances étrangères de niveau régional (après approbation du ministre de l'intérieur).

5- Topographie de la Tunisie

Les terres cultivées représentent 4,9 millions d'hectares. Le désert occupe une superficie comprise entre 33 % et 40 % du territoire selon qu'on le définit d'après l'aridité ou selon des caractéristiques paysagères.







POPULATION DE LA TUNISIE ET SYSTEME DE SANTE

1- Profils démographiques et épidémiologiques de la population

Les profils démographiques et épidémiologiques actuels de la Tunisie reflètent les transitions qui caractérisent la plupart des pays à revenu intermédiaire. Le taux de croissance démographique a diminué régulièrement au cours des 10 dernières années, et actuellement le taux de fécondité total (TFT) se situe à 2,04 (2008), en dessous du taux de remplacement de 2,1. Alors que la population continuera d'augmenter au cours des prochaines décennies en raison de la dynamique démographique, la croissance enregistrera des taux nettement inférieurs, et le pourcentage de la population vieillissante augmentera inévitablement.

En termes de résultats cliniques de base, la performance de la Tunisie est satisfaisante : taux de mortalité infantile (16,8 pour 1.000 naissances vivantes), ce qui est nettement inférieur à la moyenne pour la région MOAN et à celle d'autres pays à revenu intermédiaire, de tranche inférieure.

De nombreuses maladies transmissibles, telles que le paludisme, la bilharziose, le choléra, la poliomyélite, la diphtérie, le trachome ont été éradiquées, mais des problèmes de santé publique émergents posent un nouveau défi. Le principal défi auquel la Tunisie fait face de nos jours est celui du fardeau croissant des maladies chroniques et des accidents corporels qui représentent 58% de la charge de morbidité. A titre d'exemple, la prévalence des maladies cardiovasculaires est de 16%, l'hypertension d'environ 11%, et le diabète d'environ 9,8%. Et il est prévu que ces taux augmentent. En outre, l'obésité est de l'ordre de 15% parmi les adultes, ce qui souligne un facteur de risque élevé pour le fardeau croissant des maladies non transmissibles. Cette situation appellera des investissements importants.



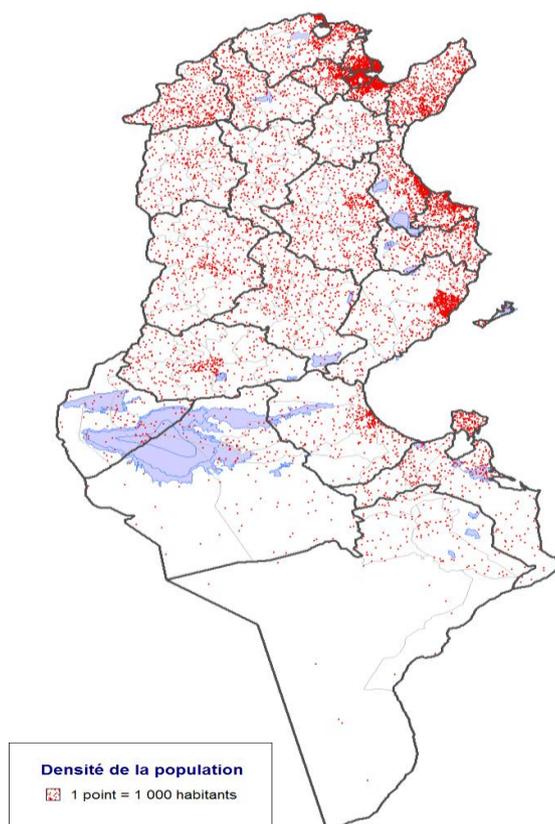


Figure n° 3 : Densité de la population

2 - Contexte socio-économique

La Tunisie est un pays à revenu intermédiaire, dont le produit intérieur brut (PIB) se situait en 2008 aux environs de 3 900 \$EU, et le taux annuel de croissance moyen à 5,0%. Bien que toujours confronté à un environnement extérieur défavorable, la reprise intégrale et continue de la croissance économique est prévue pour les années à venir. Les données de diverses enquêtes montrent que le nombre absolu de pauvres a nettement diminué, même si certaines inégalités demeurent et que le chômage était toujours élevé, à 13,9%. En 2001, quelque 77% de la population avaient accès à une alimentation en eau salubre et environ 95% des ménages avaient accès à l'électricité, mais l'accès aux deux services demeure relativement moins important pour les populations rurales (Tableau I).

La Tunisie se distingue comme la nation arabe la plus progressiste sur les questions d'égalité des femmes.

Dans l'ensemble, la Tunisie a une perspective relativement positive et stable de développement économique, ce qui s'est aussi traduit par des améliorations régulières des indicateurs sanitaires au cours de la dernière décennie. Parallèlement, le pays fait face à des défis nouveaux et émergents pour





répondre aux demandes en évolution des soins de santé et des besoins de la population alors que le pays passe par une phase de transition démographique et épidémiologique. Ces tendances contribueront vraisemblablement à relever le coût des soins de santé, et impliqueront de nouveaux investissements aux différents types de services de santé.

3- Le système de santé en Tunisie

La Tunisie consacre la moitié du budget de l'État et le cinquième de son PIB aux secteurs sociaux. Cela concerne en premier lieu les services d'éducation et de santé.

La Tunisie est dotée d'un système de santé publique efficace et performant. De nombreux indicateurs attestent des performances réalisées. Parmi lesquelles il y a lieu de citer la répartition homogène des structures de santé de première ligne et la lutte efficace contre les maladies endémiques et les maladies transmissibles dont certaines ont été complètement éradiquées comme le choléra, la diphtérie, la bilharziose, le paludisme, la poliomyélite et le trachome.

La Tunisie figure parmi les pays qui ont mis en œuvre une politique de santé visant à assurer l'accès aux soins à toute la population sans distinction. En effet, la Tunisie a très tôt adopté le concept de soins de santé primaire (Alma-Ata 1978) et l'a mis en œuvre dès 1981. Par ailleurs, la loi n° 91-63 du 29 juillet 1991 relative à l'organisation sanitaire précise les grands principes et objectifs de la politique de santé adoptée par le pays :

- le droit à la santé reconnu à tous les citoyens ;
- l'obligation d'assurer la protection sanitaire de la population ;
- l'implantation des structures sanitaires publiques en tenant compte de la répartition géographique, l'importance en qualité et en quantité de l'équipement et le progrès technologique médical.

L'Etat tunisien a toujours considéré la santé publique comme l'une des priorités nationales en lui allouant des moyens financiers de plus en plus importants au fil des plans quinquennaux de développement.

Ainsi, les efforts déployés par les autorités dans le domaine de la santé ont permis d'assurer à tous les citoyens des prestations de santé de qualité. Les indicateurs de santé enregistrés témoignent de la réussite de la politique de santé tunisienne : l'espérance de vie à la naissance est ainsi passée de 68,9 ans en 1987 à 74,3 ans en 2008, la mortalité maternelle est réduite à 35,5 pour 100 000 naissances vivantes en 2008 contre 69 pour 100 000 en 1994, la mortalité infantile a baissé de 51,6% en 1987 à 16,8% en 2008 et le taux de vaccination obligatoire chez les enfants en bas âge dépasse les 96% en 2008.





Par ailleurs, les divers programmes de santé mis en place ont permis d'éradiquer certaines maladies infectieuses comme la poliomyélite, la diphtérie, le choléra, la bilharziose, le paludisme et d'endiguer plusieurs autres comme la tuberculose, les hépatites virales, les maladies transmissibles par l'eau et d'assurer un traitement aux malades du sida. Ceci a permis à la Tunisie d'être décorée, en 1996, de la "Médaille d'Or de la Santé" attribuée par l'OMS. Cependant, le défi qui reste à relever est celui de la maîtrise des maladies liées aux comportements individuels (alimentation, tabagisme, sédentarité...) telle que le diabète, l'obésité, le cancer et les maladies cardiovasculaires.

Tableau I : Indicateurs généraux (2008)

Population	10,3 M
Taux de croissance démographique	1,1%
Densité de population	61,1
Nombre de ménages (en milliers)	2244
Taux d'analphabétisme	23%
Espérance de vie à la naissance	74,3
Dépense annuelle moyenne/habitant	130 €
Part santé dans dépenses globales des personnes	10,3%
PIB/habitant	3900 \$
Population active	3,5 M

Source : Institut national des statistiques

Les infrastructures tunisiennes de santé se répartissent en 3 secteurs distincts :

1. Le secteur public :

Il demeure le principal fournisseur des soins de santé préventifs et curatifs. Il détient plus de 85% de la capacité en lit au niveau national et emploie 60% du corps médical. Les infrastructures de ce secteur comprennent 3 niveaux de recours :

- Le 1^{er} niveau est composé de 2086 centres de santé de base (CSB) en 2008 qui sont des structures de soins primaires implantées dans tout le pays (plus de 95% de la population habite à moins de 5 km d'un CSB et de 121 hôpitaux de circonscription (118) et maternités périphériques (10) représentant 18% de l'offre de lits.





- Le 2^{ème} niveau est constitué d'hôpitaux régionaux (34). Ces structures implantées dans les chefs lieux des gouvernorats et dans certaines grandes villes représentent 36% de l'offre en lits et représentent le 1^{er} recours des structures de première ligne.
- Le 3^{ème} niveau est couvert par 23 CHU totalisant 196 services avec 40 spécialités et une capacité de lits de 46%.

Les trois niveaux du système de santé publique en Tunisie et les termes de références de chacun d'entre eux sont les suivants :

- **Niveau central** : conception, planification stratégique, tactique et opérationnelle, élaboration des directives, supervision des niveaux inférieurs, formation, évaluation et coordination nationale.
- **Niveau régional** : planification opérationnelle, supervision de l'exécution des directives par le niveau périphérique, formation des équipes périphériques, évaluation, transmission des données au niveau central et coordination au niveau régional.
- **Niveau périphérique** : exécution des directives nationales et application des programmes sur le terrain.

Le système de santé tunisien, est donc décentralisé. L'avantage de cette décentralisation dans le cadre des programmes nationaux est de permettre une gestion des problèmes de santé, ciblée vers le contexte spécifique de chaque région et d'assurer la supervision des équipes périphériques dans un contexte où il est de plus en plus difficile aux équipes centrales de disposer du temps et des moyens nécessaires pour effectuer des visites de supervision. Le principal inconvénient de la décentralisation est le manque de spécialisation et de motivation des équipes de gestion pluridisciplinaires pour aborder les problèmes techniques spécifiques inhérents aux programmes nationaux, mieux maîtrisés par les équipes centrales.

* Infrastructures (Tableau II)

La densité dans le réseau du premier niveau est passée à 1 centre pour 4500 habitants en 2008 contre 1 centre pour 5563 en 1987. Les hôpitaux de circonscription, de région et les CHU sont l'objet d'un programme de mise à niveau pour améliorer la qualité de leurs prestations notamment avec l'entrée en vigueur de la réforme de l'assurance maladie.

En matière d'équipement, les autorités ont consenti beaucoup d'efforts pour équiper convenablement les structures hospitalières en matériel performant (IRM, scanners, appareils





d'hémodialyse et autres équipements de pointe).

Par ailleurs, il existe 4 autres hôpitaux qui ne relèvent pas du Ministère de la Santé Publique dont 3 appartenant aux forces armées et 1 aux forces de sécurité intérieure.

Tableau II : Infrastructures santé publique

CHU	23
Hôpitaux régionaux	34
Hôpitaux de circonscription	121
Centres d'hémodialyse	32
Centres de santé de base	2086
Nombre de lits	18 851

Source : Ministère de la santé publique

2. Le secteur parapublic

Ce secteur comprend 6 polycliniques de la Caisse nationale de la sécurité sociale (CNSS) où sont dispensés des soins ambulatoires de type général, des soins spécialisés et des services de diagnostic aux affiliés sociaux.

3. Le secteur privé (Tableau III)

L'investissement dans ce secteur a connu un grand développement au cours de la dernière décennie grâce aux encouragements de l'Etat par le biais d'incitations fiscales : exemption des droits de douane sur les équipements et abaissement du taux de la TVA. Les structures gérées par le secteur privé comprennent 116 cliniques à vocation multidisciplinaire ou monodisciplinaire d'une capacité totale de plus de 2500 lits. Ce secteur représente 11% de l'offre globale des soins, et emploie 48% du personnel médical, 7% du personnel paramédical, 83% des pharmaciens et 72% des dentistes. Grâce à ses infrastructures modernes, et ses équipements de pointe, le secteur privé de la santé a réussi à désengorger les hôpitaux publics, à baisser considérablement le nombre de malades envoyés pour des soins à l'étranger et à attirer des patients étrangers notamment Libyens et Algériens mais aussi Européens. Ce secteur cherche actuellement à faire de la Tunisie une destination de soins et de loisirs pour les patients européens. En effet, la chirurgie esthétique, la thalassothérapie (2^{ème} destination mondiale après la France) et le thermalisme attirent de plus en plus les patients étrangers.



**Tableau III : Infrastructures du secteur privé**

Cliniques	116
Cabinets dentaires	1808
Cabinets médicaux	5286
Lab. d'analyse	263
Centres d'hémodialyse	99
Services transport sanitaire	89
Officines	1775
Cabinets paramédicaux	1262
Nombre de lits	2737

Source : Ministère de la santé publique

Tableau IV : Evolution du personnel médical de la santé

Catégories	1987	1997	2008
Médecins	3273	6242	12000
Dentistes	561	1120	2300
Pharmaciens	1371	1623	3050
Personnel Paramédical	21410	26196	41000
1 Médecin/habit.	3334	1426	861
1 Paramédical/habit.	357	349	252

Source : Ministère de la santé publique





- **Sécurité Sociale**

Le système de sécurité sociale a atteint un taux de couverture de 92% en 2008. Ce système a été réformé très récemment et couvre plus de 2.600.000 assurés sociaux et les membres de leurs familles.

La CNAM a démarré le 1^{er} Juillet 2007. Elle offre un double régime de couverture : l'un obligatoire de base, et l'autre facultatif complémentaire (mutuelles et assurances).

L'objectif de cette réforme est d'améliorer la qualité des soins, de faire bénéficier l'ensemble des assurés des mêmes prestations et de rationaliser les dépenses du secteur de la santé. Le taux d'équilibre du financement de ce régime a été fixé à 6,75% de la masse salariale dont 4% à la charge de l'employeur et 2,75% à la charge du salarié.

- **Dépenses**

Le budget de la santé est le 2^{ème} par son importance après celui de l'Education Nationale. L'Etat lui consacre 8% du budget global soit 5,75% (2007) du PIB. Les dépenses de santé représentent 1,6 milliard de dinars soit environ 1 milliard d'euros. L'Etat participe à hauteur de 30% de ces dépenses, contre 50% pour les ménages et 20% pour les caisses d'assurance.

- **Médicaments**

La production locale de médicaments, assurée par une trentaine de laboratoires pharmaceutiques, assure entre 42 et 45% de l'approvisionnement du marché. Le reste est couvert par les importations, qui se sont élevées en 2007 à près de 350 millions de dinars (200 M€), dont la moitié en provenance de France. Les exportations de produits pharmaceutiques, quant à elles, ont approché les 20 millions de dinars (11,4 M€). La Pharmacie Centrale de Tunisie (PCT) est un acteur incontournable du secteur : elle détient en effet 80% de part de marché des médicaments dans le pays. Son rôle est essentiel puisqu'elle assure l'importation non seulement des médicaments, mais aussi des produits chimiques, pansements, instruments, accessoires et autres fournitures nécessaires à la médecine humaine et vétérinaire.





DEUXIEME PARTIE

LE PALUDISME





CHAPITRE 1 :

L'HISTOIRE DU PALUDISME

1- Historique du paludisme dans le monde [Werner S., Friedrich K. M.. *Infectio. Edition Roche, Bâle*]

Le seul mot « paludisme » évoque l'effet dévastateur de cette maladie, qui n'est pas encore éradiquée. Les médecins de l'Antiquité connaissaient déjà cette maladie qu'ils appelaient «fièvre intermittente».

Dès le cinquième siècle avant J.-C., Hippocrate savait diagnostiquer le paludisme en Asie Mineure et distinguer les divers stades de cette fièvre. Ses connaissances furent reprises par ses successeurs. La survenue du paludisme en *Attique* fut également signalée par Platon (427-347 avant J.-C.) et Aristote (384-322 avant J.-C.). Au deuxième siècle de notre ère, l'ouvrage d'Aretaios concernant le traitement des maladies aiguës et chroniques s'appuyait encore sur les observations d'Hippocrate, tout comme l'éminent médecin Galien (130—200 après J.-C.) l'avait fait en son temps.

Certains indices tendent à prouver que le paludisme était plus fréquent en Afrique que dans d'autres régions du monde. L'historien romain Tite-Live (59 avant J.-C. —17 après J.-C.) décrivait déjà des maladies de type palustre à Rome. Après la deuxième guerre punique, des villes entières furent abandonnées par leurs habitants en raison du risque de paludisme. Le savant romain Marcus Terentius Varro (116-27 avant J.-C.) avait déjà constaté, dans son ouvrage *Res rusticae*, qu'il existait, dans les régions humides, de petits insectes à peine visibles, mais capables de provoquer des maladies graves chez l'homme. Cette opinion était partagée par Lucius Iunius Moderatus Columella (premier siècle après J.-C.), originaire d'Espagne, quand il précisait : « Il ne faut pas construire les bâtiments au voisinage d'un marécage, car celui-ci secrète un poison néfaste en période de chaleur et abrite des animaux armés de dards dangereux et qui s'abattent sur les hommes en rangs serrés... Ces piqûres provoquent des maladies souvent cachées, dont l'origine est inconnue, même des médecins. »

Les épidémies de paludisme ont souvent joué un rôle plus décisif que les armes dans les défaites militaires. A l'époque des guerres napoléoniennes, si Napoléon ne réussit pas à conquérir la Palestine, c'est qu'il dut abandonner le siège de la ville fortifiée de Saint-Jean d'Acre, en 1798, lorsque ses troupes contractèrent le paludisme et furent décimées par la maladie. Même en 1916-1917, l'intervention militaire des Alliés en Macédoine fut totalement paralysée par cette affection.





Et pourtant, un Français, Charles-Louis-Alphonse Laveran (1845-1922), médecin spécialiste des maladies tropicales, étudia intensivement « La Pyre des marais », dont la cause n'était pas encore connue avec précision en 1878. Il avait réussi, dès 1880, à Constantine, à mettre en évidence le parasite responsable du paludisme, Plasmodium, dans le sang de malades. Dans un premier temps, les spécialistes ironisèrent sur les découvertes de cet officier colonial français en Algérie. C'est seulement en 1889 que l'Académie des sciences de Paris confirma la découverte de Laveran, avant de le nommer membre d'honneur six ans plus tard. Par la suite, d'autres chercheurs vinrent confirmer qu'il avait raison. Ce fut le cas, par exemple, de Ronald Ross (1857-1932), major dans l'Indian Medical Service, qui découvrit que des moustiques transmettaient la maladie à l'homme. C'est pourquoi il installa des malades atteints de paludisme dans des lits protégés par des moustiquaires et les laissa se faire piquer par des moustiques dans cette prison. Recapturant ensuite ces moustiques, il les autopsia et découvrit ainsi dans leurs estomacs du sang infesté par le parasite du paludisme. En avril 1895, il put signaler à la Faculté de médecine tropicale de Londres qu'il avait trouvé le parasite dans le sang d'un moustique, l'anophèle. Les deux chercheurs furent récompensés de leurs travaux par le prix Nobel, en 1907.

Il est impossible de connaître le nombre de victimes qu'a fait le paludisme; il semble que la maladie ait tué non seulement Alexandre le Grand, mais aussi de nombreux empereurs et personnages célèbres.

Malgré toutes les découvertes précédentes, bien que l'on sache que la maladie se transmettait par les piqûres du moustique anophèle femelle et malgré l'utilisation de la quinine, pas plus les médecins du dix-neuvième siècle que ceux du vingtième siècle n'ont réussi à maîtriser totalement la maladie. On a certes asséché les régions marécageuses et, pendant la Première Guerre mondiale, les Anglais ont partiellement détruit les larves des moustiques qui nageaient dans les étangs en répandant du pétrole à la surface de l'eau, mais cette méthode ne pouvait pas être utilisée partout. En 1950-1951, l'OMS estimait encore que 64% de la population mondiale vivaient dans des territoires d'endémie palustre. Les plus importantes épidémies survenues au vingtième siècle ont touché l'Union soviétique en 1923 (cinq millions de malades et 60 000 morts), Ceylan en 1934-1935 (trois millions de malades et plus de 80 000 morts) et l'Ethiopie (trois millions de malades et 150 000 morts). On estime qu'aujourd'hui 500 millions de personnes sont atteintes de la maladie et que près d'un million en meurent chaque année.





Pour lutter contre la maladie transmise par ce petit moustique, les médecins utilisèrent tout d'abord les méthodes les plus diverses: racines, herbes médicinales, griffes de taupes, cœurs de serpents, etc., pratiques qui persistèrent jusqu'au dix-neuvième siècle. On employait en outre toutes sortes de purgatifs à doses toxiques, accompagnés de lavements et de saignées. C'est un moine augustin, Antonio de la Calancha, qui recourut pour la première fois à l'écorce de quinquina - nom donné à cette plante par Carl Von Linné (1707-1778) - pour traiter le paludisme. Le cardinal espagnol Juan de Lugo (1583-1660), qui vivait à Rome, joua un rôle très important dans l'introduction de l'écorce de quinquina en thérapeutique. C'est pour cette raison qu'au début on appelait aussi ce remède « poudre des jésuites » ou « écorce des jésuites ». Au début, l'utilisation de cette poudre suscita de vives réserves, la méfiance étant particulièrement grande dans les régions protestantes.



**Figure n° 4: L'arbre Quinquina
(Caventou et Pelletier 1820)**

Au dix-septième siècle, les spécialistes s'engagèrent dans de violentes polémiques pour ou contre l'écorce de quinquina, et même des médecins anglais célèbres comme Sydenham et Morris furent, dans un premier temps, sceptiques à l'égard de ce traitement. Cependant, par la suite, la demande en quinine augmenta tellement que l'on mit sur le marché non seulement de la quinine, mais aussi d'autres écorces pulvérisées. Les réserves sud-américaines - contrée d'origine de l'arbre - furent bientôt insuffisantes pour répondre à la demande. Au milieu du siècle dernier, Hollandais et Anglais apportèrent des graines de quinquina en Inde et à Java et commencèrent à cultiver cet arbre dans ces pays. L'apparition des antipaludéens de synthèse mit un terme au monopole javanais et, en même temps, marqua la fin de la prédominance de ce remède.

Les premiers essais d'utilisation de la quinine, non seulement pour le traitement de la maladie aigue, mais aussi pour sa prévention, amenèrent Robert Koch à croire que l'on pourrait ainsi maîtriser le





fléau. Mais on découvrit bientôt que la prophylaxie par la quinine n'évitait ni la contamination ni le pouvoir infectant de l'agent de la maladie. Pour remporter des succès à cet égard, il fallait utiliser d'autres moyens. Hérodote raconte qu'à l'occasion de ses voyages ethnographiques il avait pu constater qu'en Egypte, au cinquième siècle avant notre ère, on se protégeait des moustiques par de fins filets; Marco Polo (1254-1323) observa la même coutume lors de son voyage en Inde. Horace (65-8 avant J.-C.) et le poète élégiaque Sextus Propertius (50-15 avant J.-C.) témoignent que les Romains riches et nobles essayaient de se protéger du fléau des moustiques par des « canapoes », nom que l'on donnait à ces filets. L'explorateur David Livingstone (1813-1873) et son collègue chercheur Mehemed Emin Pasha (1840-1892) utilisaient, eux aussi, des moustiquaires pendant leurs expéditions en Afrique. Pour stopper le développement des larves d'anophèle, on commença, dès les années 1890, à répandre du pétrole sur les plans d'eau, mais sans réussir à anéantir tous ces insectes. Le paraformaldéhyde répandu sur les plans d'eau fut introduit vers 1920 par Emile Roubaud, Marshall Barber et T. B. Hayne ; cette méthode était à la fois plus simple et moins coûteuse que le pétrole. Il fallut attendre que le chimiste bâlois Paul Muller mit au point, en 1939, le DDT (dichlorodiphényl-trichlo-éthane), un insecticide, pour pouvoir endiguer le paludisme en de nombreux endroits, sans que l'on réussisse toutefois, et de loin, à l'éradiquer totalement. Les campagnes de prévention échouèrent souvent faute de moyens financiers. On n'a pas réussi à détruire partout les anophèles résistants aux insecticides, même si l'utilisation du DDT a donné de bons résultats en Europe. Après la Seconde Guerre mondiale, 41,5% de la population européenne vivaient encore dans des régions d'endémie palustre. Toutefois, au début des années 70, la maladie avait pratiquement disparu en Europe.

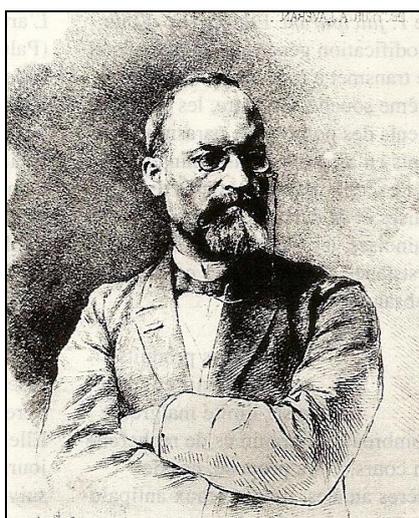


Figure n° 5 : Charles Louis Alphonse Laveran
(1845-1922)



Figure n° 6 : Constantine, 1880





2- Historique de la lutte contre le paludisme en Tunisie

2.1- Situation du paludisme avant le lancement du PNEP



Personne ne peut mettre en doute l'existence du paludisme en Tunisie depuis les temps anciens. Quelques écrits anciens témoignent de l'existence d'une trace de cette fièvre dans notre pays déjà depuis le début de l'ère islamique, au IV^{ème} siècle, chez Ishaq Ibn Soleimen et Ibn El Jazzar, médecins de Kairouan.



Figure n° 7 : Spécimens de timbres tunisiens commémorant la pensée de Ibn Al Jazzar et le centenaire de l'Institut Pasteur de Tunis

L'importance de cette maladie a été reconnue au début du XX^{ème} siècle. Les débuts de la lutte antipaludique remontent à 1903, lorsque Charles Nicolle a créé un département antipaludique à l'Institut Pasteur de Tunis. De 1903 à 1938, les premières activités de lutte antipaludique étaient menées par Charles Nicolle, Edmond et Etienne Sergent. A cette époque, des épidémies cycliques survenaient : 1911, 1918, 1921, 1924, 1928, touchant vraisemblablement toutes les régions du pays, et se traduisant par des foyers affectant plus de 20% de la population et un indice parasitaire de 70 à 90% dans certaines régions du Nord.

L'incidence du paludisme était très élevée à l'époque. Hyperendémique dans les zones Nord (Tabarka, Bizerte), le paludisme était hypoendémique à l'Ouest. La plupart des oasis autour du Chott El Djerid aux abords du Sahara étaient également impaludées, à divers degrés d'endémicité. Cette situation, à l'exception de quelques zones hyperendémiques au Nord, était généralement de type instable. Des études ont démontré que les incidences les plus basses étaient relevées de janvier à juin, avec une hausse brusque, maximale en octobre, suivie d'une baisse brusque en novembre et décembre. La période allant de juin à mi-octobre était considérée comme la saison de transmission. Cette période est plus longue dans les régions du sud de la Tunisie.

Trois espèces plasmodiales coexistaient : *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. malariae*. Le *P. falciparum*

était l'espèce la plus répandue, suivie du *P. Vivax*, puis de *P. Malariae*.





Les espèces d'anophèles retrouvées sont au nombre de 12 : *Anopheles (A.) algeriensis*, *A. cineris* (*syn. A. hispaniola*), *A. claviger*, *A. dthali*, *A. labranchiae*, *A. marteri*, *A. multicolor*, *A. petragnani*, *A. plumbeus*, *A. sergenti*, *A. superpictus* et *A. ziemanni* (*Syn. A. coustani*) [Brunhes J. et coll. 1999]. Les espèces *A. labranchiae* et *A. hispaniola* étaient considérées comme étant les principaux vecteurs du paludisme en Tunisie. Depuis, les études ont montré que *A. hispaniola* n'a jamais joué un rôle important, et que c'est *A. labranchiae* au nord et au centre et *A. sergenti* au Sud qui ont toujours constitué les principaux vecteurs.

Tandis que les premières mesures antipaludiques se limitaient à une prophylaxie à base de quinine, dans des groupes et des individus choisis, et à l'application de larvicides dans et autour des grandes villes, des efforts ont été tentés en 1927 pour étendre les activités de lutte. Mais ce n'est qu'avec la grande épidémie de paludisme, en 1931-1932, qui a touché plus de 20% de la population, qu'un service spécial de lutte a été organisé et a fonctionné jusqu'au début de la campagne d'éradication en 1967. Ce service s'appuyait sur des infirmiers itinérants - appelés agents mobiles quinisateurs - qui étaient responsables des opérations dans une zone déterminée, dite "secteur". Ces agents effectuaient des visites hebdomadaires, mensuelles ou bimestrielles, à chaque localité ou hameau. Ils traitaient les cas connus ou suspects, recueillaient des lames de sang des cas suspects et des personnes souffrant de splénomégalie, et le cas échéant, appliquaient la chimioprophylaxie. Ils recherchaient également les gîtes larvaires et appliquaient les larvicides, si nécessaire.

Le service de lutte antipaludique était bien organisé, assurant une surveillance aux niveaux régional et central. L'examen des lames de sang s'effectuait à l'Institut Pasteur de Tunis et au laboratoire régional de Béja. Le service comportait également un service d'entomologie à l'Institut Pasteur de Tunis et des ramasseurs de moustiques dans chaque région. Le travail entomologique courant se limitait à la recherche des larves, les résultats servaient à guider les activités d'application des larvicides.

L'association d'une lutte anti larvaire, d'une lutte anti adulte et de la quininisation à titre prophylactique a permis d'obtenir des résultats significatifs à partir de 1935. En effet, l'incidence du paludisme est tombée considérablement. De 1934 à 1938, le nombre total annuel de cas confirmés se situait entre 4 237 et 15 912 avec une moyenne annuelle de 8 700 cas (Figure n°8) [Chadli A. 1985].



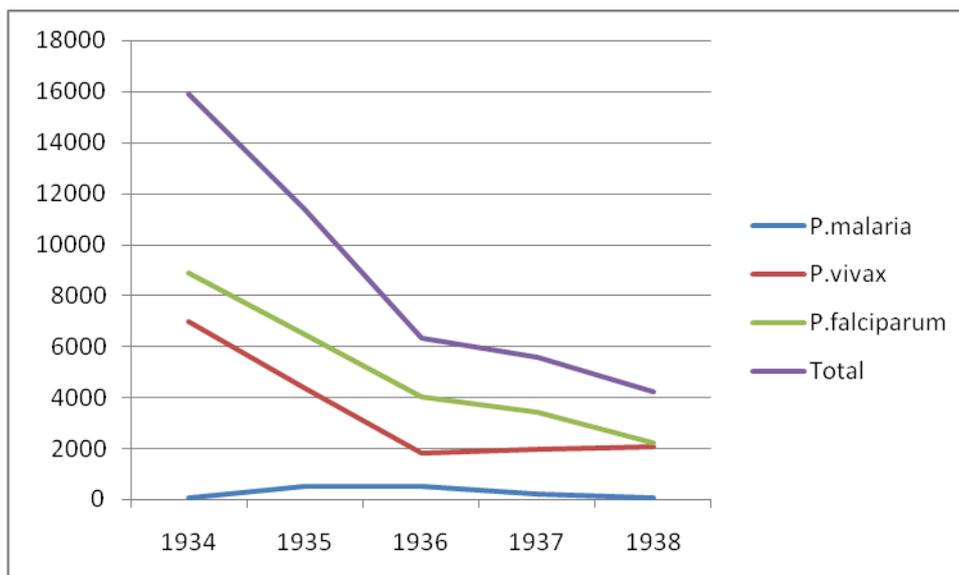


Figure n° 8 : Evolution du nombre de cas déclarés de 1934 à 1938

La désorganisation des services de lutte au cours de la Seconde Guerre mondiale et le relâchement des mesures de lutte se sont traduits par une brusque élévation de la morbidité ayant entraîné, en 1948, la déclaration, par le service d'hygiène, de plus de 16 000 cas de paludisme. L'incidence du paludisme a été réduite par le renforcement de la lutte contre le paludisme et par l'emploi des insecticides au lieu de l'application de larvicides (malariol avec dieldrine).



Figure n° 9 : Equipe de désinsectisation en face du service municipal de désinsectisation

L'après guerre a été marquée par une reprise galopante de la morbidité palustre. De 1945 à 1949, l'incidence annuelle se situait entre 4 711 et 16 166, soit 11 222 cas en moyenne (Figure n° 10 – Annexe n° 1). Le taux d'incidence déclaré était de 3,49/1000. Après 1949, la fréquence du paludisme a marqué une nouvelle régression.

WORLD HEALTH ORGANIZATION a 61058 ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

CONFERENCE INTER-REGIONALE SUR LE PALUDISME POUR LES REGIONS DE LA MEDITERRANEE ORIENTALE ET DE L'EUROPE  WHO/Mal/163-6
11 avril 1956
FRANCAIS SEULEMENT

INFORMATIONS SUR LE PROGRAMME DE LUTTE ANTIPALUDIQUE EN TUNISIE¹

1. Etat actuel de la lutte antipaludique dans le pays

1.1 Population du pays, récemment estimée : 3 500 000 habitants.
1.2 Nombre d'habitants vivant dans les régions impaludées : 909 600.
1.3 Statistiques de morbidité et de mortalité par paludisme pour les derniers onze ans :

Années	Morbidité (cas de paludisme déclarés)
1944	4 777
1945	4 711
1946	7 855
1947	12 754
1948	16 166
1949	12 414
1950	3 884
1951	2 032
1952	656
1953	1 687
1954	3 740

Le paludisme est une maladie à déclaration obligatoire.

1.4 Population totale directement protégée contre le paludisme en 1953, par une quelconque des méthodes de lutte : 590 000 habitants.
1.5 Régions dont la population était directement protégée en 1953 : Béjà - Souk-El-Khémis - Souk-El-Arba - Chardimaou - Aïn Draham - Tabarka - Cap Bon - Sahel - Région de Gabès et oasis du Sud tunisien.

¹ Selon les renseignements fournis au Bureau régional de l'Europe de l'OMS par le Ministère de la Santé publique, Tunis, en date du 13 février 1956.

Figure n° 10 : Document d'archive de l'OMS - 11 avril 1956 - (Annexe n° 1)
Information sur le programme de lutte antipaludique en Tunisie.

A la veille de l'indépendance en 1957, le gouvernement prend conscience du problème et décide de se lancer dans un programme d'éradication. Une enquête de pré-éradication est ordonnée la même année et a duré jusqu'à 1967. En 1959, un service d'éradication du paludisme a été créé. Il mit en place des actions de pulvérisation intra domiciliaire d'insecticides, des actions de lutte antilarvaire et une distribution d'antipaludiques. Ces actions de lutte se montrèrent efficaces, mais n'empêchèrent pas plusieurs épidémies dont la dernière remonte à 1966 (Figure n° 11) [Chadli A. 1985].



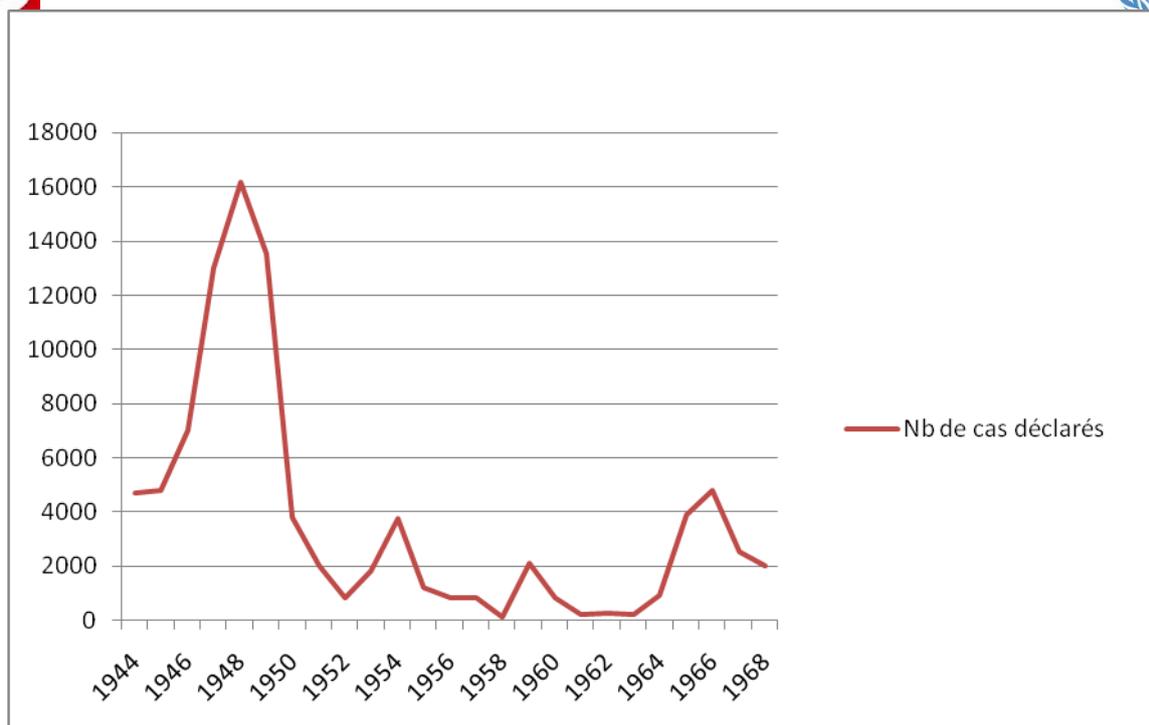


Figure n° 11 : Evolution du nombre de cas déclarés de 1944 à 1968

2.2- Historique du Programme National d’Eradication du Paludisme (PNEP)

2-2-1- Organisation du PNEP

Le schéma des opérations du programme a été signé entre l’OMS et le gouvernement tunisien au début de l’année 1967. Ce programme était basé sur la lutte contre les vecteurs du paludisme, le dépistage des cas et le traitement des malades. Le véritable programme a démarré en 1968, dans une zone pilote couvrant certaines parties des gouvernorats de Sousse et de Kairouan (600 000 habitants) sous l’appellation de «Programme National d’Eradication du Paludisme». Les gouvernorats du Sud n’ont été inclus dans ce programme qu’à la seconde moitié de 1972.



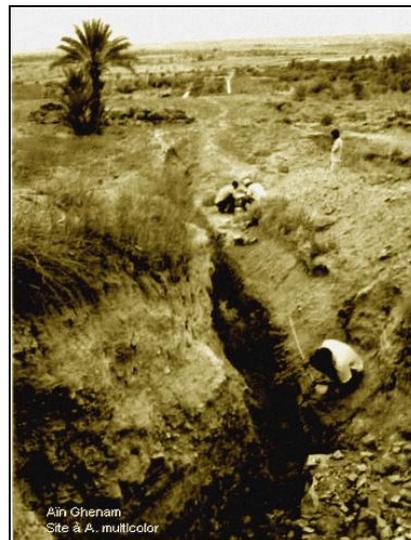
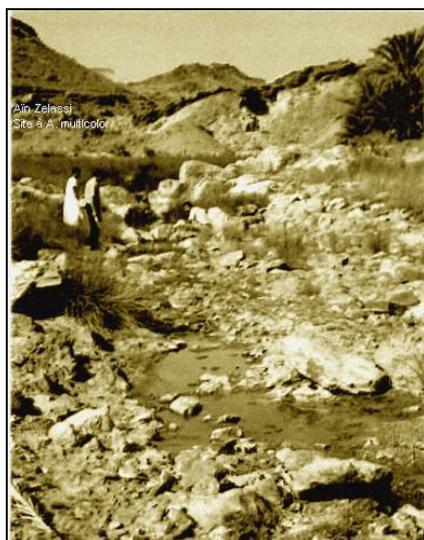


Figure n° 12 : Equipes d'entomologistes du PNEP sur le terrain.

L'objectif global du programme est l'éradication complète du paludisme en Tunisie. En fait, l'OMS définit l'éradication du paludisme comme étant : « l'arrêt de la transmission du paludisme et la suppression du réservoir de la maladie au moyen d'une campagne limitée dans le temps et portée à un tel degré de perfection que lorsqu'elle prend fin, la reprise de transmission n'est plus possible ». Actuellement, c'est le terme d'élimination qui est utilisé à la place du terme d'éradication, ce dernier étant réservé aux maladies dont la transmission est arrêtée dans le monde entier.

Le programme de lutte adopté en Tunisie a comporté dans sa stratégie la mise en œuvre d'une série d'étapes, définies par l'OMS, et s'est déroulé en plusieurs phases : pré éradication, préparatoire, attaque, consolidation et entretien.

1) Enquête de pré éradication (1957)

La phase de conception du programme a été entamée en 1957 grâce à une assistance technique et financière de l'OMS. Elle a consisté en une enquête de pré éradication qui a comporté des études épidémiologiques, paludométriques, entomologiques et techniques.

L'enquête de pré éradication a fourni toutes les données importantes sur la situation du paludisme dans le pays et a permis de constater que :

- l'ensemble du pays devait être considéré comme exposé au risque de paludisme ;
- les foyers hypo endémiques sont situés dans les régions septentrionales et centrales alors que le reste du territoire est au niveau méso endémique et holo endémique ;





- la saison de transmission dans le Nord s'étend de juin à octobre et s'étale de mai à novembre dans le Sud ;
- *P. vivax* prédomine dans le Nord avec présence de *P. falciparum* et *P. malariae* ;
- *P. falciparum* et *P. vivax* sont à égalité dans les zones méridionales et centrales avec probable absence de *P. malariae* ;
- *A. labranchiae* est considéré comme vecteur principal dans les zones septentrionales et centrales ;
- *A. sergenti* semble être le principal vecteur dans le Sud ;
- le rôle d'*A. multicolor* dans la transmission n'a pu être défini ;
- *A. labranchiae* était sensible au D.D.T.

2) Phase préparatoire (1957-1967)

L'enquête de pré-éradication terminée, le gouvernement tunisien ne pouvait, pour des raisons financières, se lancer tout de suite dans un programme d'éradication. Ce n'est qu'en 1966, que le démarrage du programme est décidé. Le plan des opérations est signé entre l'OMS et le gouvernement tunisien au début de l'année 1967. La phase préparatoire dont le but est de lancer la phase d'attaque a ainsi pu commencer.

Elle a consisté en :

- une reconnaissance géographique ;
- la mise en place du plan des opérations ;
- la mise en place des services essentiels : recrutement du personnel, logistique diverse, acquisition du matériel et des réactifs nécessaires, ... ;
- la formation du personnel pour les opérations de lutte retenues ;
- la préparation des supports matériels pour la circulation de l'information.

3) Phase d'attaque

Phase cruciale du programme, elle a consisté en l'application à grande échelle des mesures de lutte visant à interrompre la transmission. Elle a démarré en 1967, dans les zones pilotes de Kairouan et Sousse pour s'étendre progressivement à tout le territoire.





Elle a comporté :

- une reconnaissance géographique ;
- la pulvérisation d'insecticides à effet rémanent de façon complète, totale et suffisante. Chaque équipe d'entomologie était composée de 2 techniciens et de 4 ouvriers et disposait d'un véhicule et d'un équipement pour le campement ;
- un dépistage actif des cas et leur traitement.

4) Phase de consolidation

Elle consiste en des opérations de surveillance active, intenses et complètes visant à éliminer toutes les infestations qui subsistent et à prouver l'éradication.

Elle a comporté :

- une reconnaissance géographique ;
- un arrêt des pulvérisations qui n'ont été maintenues que dans les foyers résiduels évolutifs ou au niveau de nouveaux foyers ;
- un dépistage actif et passif des cas.

5) Phase d'entretien

Elle a commencé quand les critères de l'éradication ont été satisfaits (1980) et elle est appelée à se poursuivre jusqu'à ce que l'éradication du paludisme soit réalisée dans le monde entier.

Au cours de cette période les services de santé doivent exercer une vigilance adéquate et surtout :

- agir autour des cas importés surtout que le vecteur est toujours présent ;
- prévenir, par le dépistage passif, tout risque de propagation de la maladie.

Concernant le volet entomologique, les activités entomologiques ont été réorganisées, à partir de 1977, au sein d'une équipe unique centrale dont les objectifs se résument à des études de comportements trophiques et de sensibilité aux insecticides, à des enquêtes autour des cas et à la généralisation de la lutte biologique par le poisson du genre *Gambusia*.

6) Phase de pré-consolidation

C'est une phase d'exception qui a été utilisée en Tunisie en 1972 pour intégrer au programme les trois gouvernorats du Sud, qui n'ont pas été englobés dans le programme de départ.





2-2-2- Administration et gestion du PNEP

Le PNEP a été placé, dès 1968, sous la supervision de la Division de Médecine Préventive nouvellement créée et celle des Campagnes de Masses. Ce programme était à l'époque la seule campagne de masse menée par la division.

En 1972, les divisions de Médecine Préventive et des Campagnes de Masse ont fini par fusionner. La direction centrale nationale du PNEP bénéficiait de l'assistance d'une équipe de consultants de l'OMS. Le programme était financé, en grande partie, par le Gouvernement tunisien et bénéficiait de l'assistance de l'OMS, du PNUD et des prêts à long terme de l'USAID.

* **Au début du PNEP :**

Alors que les régions septentrionales, à l'exception de la moitié méridionale du gouvernorat de Sfax, étaient en 1968 à la phase d'attaque, la lutte antipaludique s'est poursuivie dans le Sud. En 1969, la région de Sfax est entrée dans la phase de consolidation. En septembre 1970, une évaluation indépendante du PNEP a été effectuée, démontrant que les régions de Tunis, Béja, Sousse et Kairouan sont passés en totalité dans la phase de consolidation, et les régions de Bizerte, Nabeul et Kasserine, partiellement. A partir de janvier 1972, le reste des régions de Bizerte, Nabeul et Kasserine, ainsi que les régions de Jendouba et Le Kef, en entier, sont passées à la phase de consolidation. En d'autres termes, toutes les régions couvertes par le PNEP ont atteint la phase de consolidation.

Bien que des efforts considérables aient été déployés, ce n'est qu'en 1972, que les trois régions du Sud ont pu être incluses dans le PNEP, provisoirement dans une phase d'exception dite de pré-consolidation. Entre 1968 et 1971, ces zones ont été couvertes par des activités de dépistage passif seulement. Le traitement radical, les recherches épidémiologiques, les activités entomologiques et les mesures dans les foyers (pulvérisation à effet rémanent et application de larvicides) ont été appliqués selon les besoins.

En 1968 le programme a été placé sous l'autorité de la Division de Médecine Préventive et des Campagnes de Masse au Ministère de la santé publique. Cette direction centrale nationale a bénéficié de l'assistance d'une équipe de consultants de l'OMS.

L'équipe centrale de coordination comprenait un médecin directeur, un médecin épidémiologiste et un technicien d'assainissement.

A l'échelle régionale le programme était sous la responsabilité d'un surveillant régional assisté par un médecin hygiéniste.



A l'échelle périphérique, les missions étaient confiées à un paramédical par secteur (délégation) qui était assisté par sous secteur d'un agent de santé.

*** Après la création de la Direction des Soins de Santé de Base (DSSB) :**

Le programme est passé sous la responsabilité de l'unité des maladies parasitaires de la DSSB. A l'échelle centrale un médecin chef de service, un technicien supérieur formé en paludologie et un technicien entomologiste constituaient le personnel à plein temps en charge.

A l'échelle régionale, ce sont les directions régionales, par l'intermédiaire de leurs services des soins de santé de base, qui sont chargées de la planification, la coordination et la supervision des activités du programme. Toutes les activités de surveillance épidémiologique du paludisme étaient classées parmi les activités essentielles des soins de santé de base et donc exécutées par toutes les structures sanitaires.



Figure n° 13 : Spécimens de timbres postes émis par la Tunisie dans le cadre de la campagne mondiale d'éradication du paludisme

2-2-3- Résultats et impact du PNEP

Commencé en 1967, le PNEP a abouti à l'arrêt de la transmission du paludisme en 1979. En effet, depuis sa mise en application, le nombre annuel d'examen hématologiques a augmenté rapidement et l'élimination du paludisme n'a cessé de faire des progrès continus et satisfaisants comme en témoignait la baisse de l'incidence, parallèlement à celle du taux de positivité des lames dans les gouvernorats du Nord dès le début de 1968, alors qu'au Sud l'amélioration n'a été obtenue qu'en 1972.

L'impact des mesures de lutte du programme ont été des plus spectaculaires et visibles d'année en année. Le nombre des cas confirmés est passé de plusieurs milliers avant le démarrage du programme (de 2 200 cas en 1968, à 457 cas à la fin 1969) et a évolué vers la baisse jusqu'en 1974.



En 1972, seuls 15 cas de paludisme ont été dépistés (Figure n° 14) [Chadli A.1985].

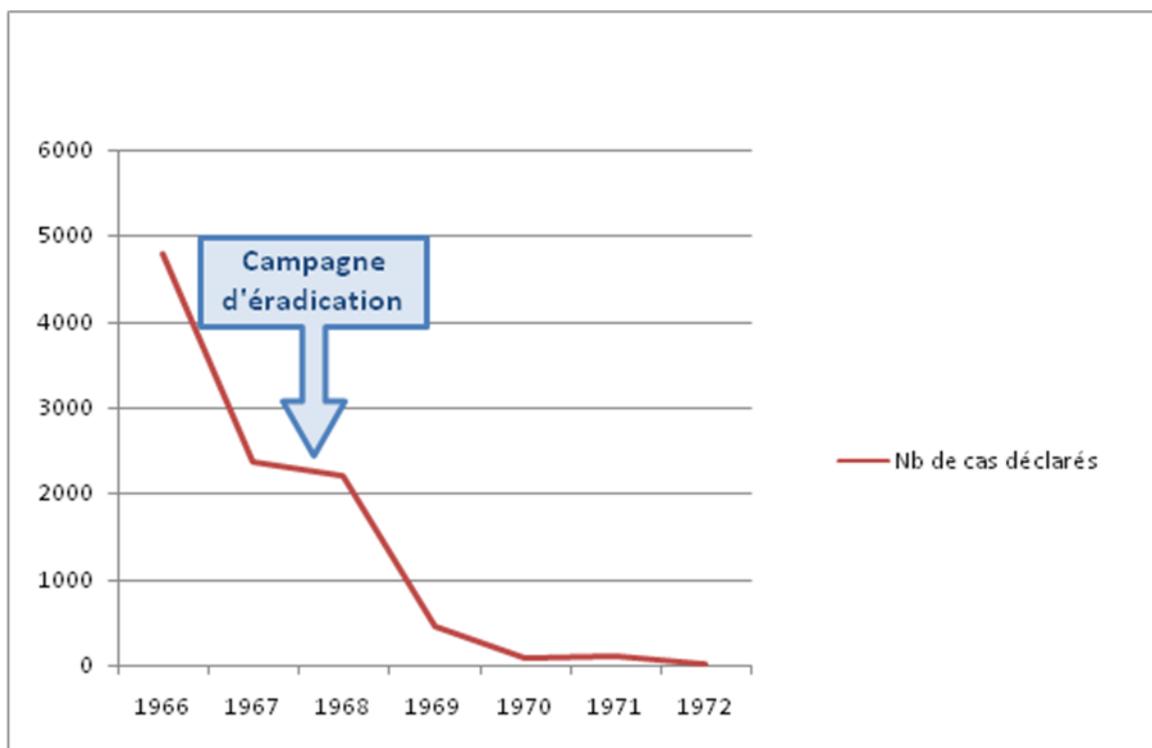


Figure n° 14 : Evolution du nombre de cas déclarés de 1966 à 1972

En 1975, alors qu'on s'attendait à l'interruption de la transmission dans l'ensemble du pays, une reprise limitée a produit 24 cas autochtones dont 16 cas de paludisme à *P. vivax* à Jendouba et 6 cas en 1976. En 1977, 3 nouveaux cas ont été signalés. Après une année 1978 silencieuse, les 3 derniers cas autochtones ont été enregistrés en 1979.

Depuis, aucun cas de paludisme autochtone n'a été enregistré et la maladie est considérée comme éliminée de la Tunisie. La Tunisie enregistre, depuis 1980, une moyenne de 30 cas de paludisme par an. Tous ces cas sont importés, post-transfusionnels ou dus à une revivescence d'un paludisme contracté avant 1979.

Les cas de paludisme importés constituent un potentiel de transmission à ne pas négliger, surtout, quand on prend en considération la multiplication des projets hydrauliques en Tunisie et l'arrêt des opérations de pulvérisation d'insecticides depuis 1975. Cette situation a engendré la genèse d'un nouveau paysage entomologique. Ainsi, le potentiel paludogène du pays a subi un changement rapide du fait, surtout d'une augmentation du degré de vulnérabilité mais aussi du degré de réceptivité.



2-2-4-Evolution stratégique du PNEP après l'arrêt de la transmission

Depuis 1979, on ne recense plus que des cas importés (Figure n° 15) avec, cependant, une tendance à l'augmentation progressive avec 51 cas de 1978 à 1984, soit 7,2 cas/an ; 245 cas de 1980 à 1995, soit 15,3 cas/an [Bouratbine A. et Coll. 1998] ; 133 cas de 1991 à 1998, soit 16,6 cas/an [Bel Hadj S. et coll. 1999] ; 200 cas de 1998 à 2002, soit 40 cas/an et 340 cas de 2002 à 2008, soit 48,5 cas/an.

Plus de 80% des cas diagnostiqués sont dus à *P. falciparum* dont près de 93% sont originaires essentiellement d'Afrique de l'Ouest. Un cas de paludisme à *P. falciparum* contracté à Tunis a été rapporté en 1988 par A. Fisch [Fisch A. et Coll. 1988].

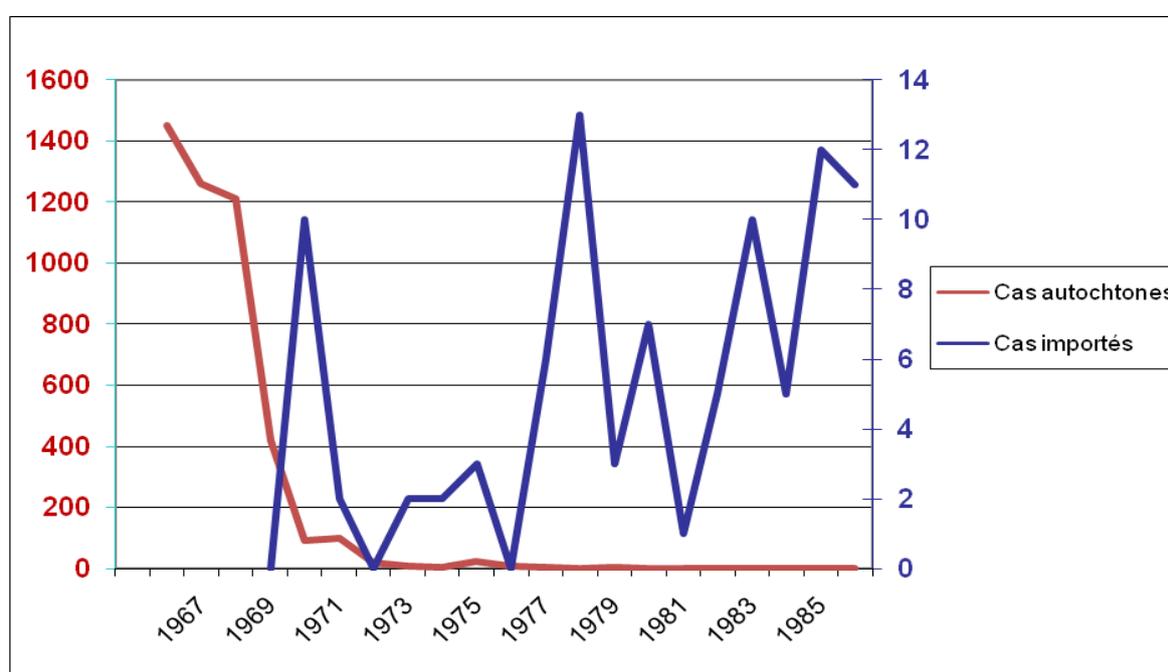


Figure n°15 : Evolution du nombre de cas déclarés de 1966 à 1986

2-2-5- Validation de l'élimination du paludisme

Malgré l'absence de cas autochtones, le PNEP a atteint au fil des ans une étape imposant une nouvelle réflexion stratégique tenant compte des changements épidémiologiques, sociaux et économiques que la Tunisie connaît depuis l'élimination de la maladie du pays.

Afin de préserver les acquis de ce programme, le ministère de la santé publique a engagé, dès l'année 1990, une série d'actions visant l'évaluation de toutes les composantes du programme et de la situation du paludisme en Tunisie, principalement au niveau de la vulnérabilité et de la réceptivité par :





- l'étude de la confirmation de l'arrêt de la transmission du paludisme par une enquête sérologique rétrospective touchant les élèves nés après la notification du dernier cas enregistré en 1979 ;
- l'identification du profil des voyageurs à destination des zones à risque et qui constituent un réservoir potentiel de *Plasmodium* ;
- l'identification de la situation entomologique dans le pays par l'étude de la distribution, du comportement et de la capacité du vecteur.

Pour cela, certaines études ont été réalisées :

1) L'enquête sérologique (1991) :

Le but de l'étude était de procéder à un contrôle de l'arrêt de la transmission locale du paludisme en Tunisie.

Afin de valider l'arrêt de la transmission des *Plasmodium* en Tunisie, une enquête sérologique à large échelle a été menée en 1991-1992 auprès de près de 20 000 élèves de première année primaire, d'âge moyen de 6 ans, nés après 1984 c'est à dire après l'élimination du paludisme et par conséquent n'ayant logiquement jamais été en contact avec les parasites. Les prélèvements ont été réalisés dans toutes les zones jugées à risque : les zones rurales des régions de consolidation, les zones rurales des anciens foyers de paludisme, les zones de résidence des cas de paludisme d'importation, les zones défaillantes aux activités de dépistage durant les dernières années.

Les résultats de cette enquête ont été rassurants en ne révélant aucun sujet porteur d'anticorps anti plasmodium. Ils apportent une preuve supplémentaire de l'arrêt de la transmission des *Plasmodium* en Tunisie.

La méthode d'investigation s'est basée sur la technique d'immunofluorescence indirecte avec une seule dilution de première intention au 1/20.

Les résultats recueillis par cette étude plaident en faveur d'une interruption de la transmission du paludisme depuis au moins octobre 1984.

2) L'enquête auprès des voyageurs internationaux :

Le but de cette enquête était de déterminer, à partir d'un échantillon représentatif, le profil des voyageurs tunisiens en partance vers les pays impaludés ainsi que leur comportement et attitude quant aux mesures chimioprophylactiques préconisées.





Les résultats de cette étude ont permis de constater que 40% uniquement des voyageurs utilisent des médicaments chimioprophylactiques.

Près de 3% des voyageurs ont eu au moins un accès fébrile durant leur séjour en pays impaludés.

3) L'évaluation de la situation entomologique :

Les études entomologiques se sont étalées sur quatre années et ont permis de retracer une carte actualisée de la distribution des anophèles tunisiens et ont permis pour la première fois de mesurer les capacités vectorielles dans un pays où la transmission est inexistante. Par ailleurs, il a été procédé à la détermination de la sensibilité des anophèles aux insecticides.





CHAPITRE 2 :

L'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. Parmi elles plus de 500 millions contractent la maladie et près de un million décèdent. Ces décès sont enregistrés en Afrique dans 91 % des cas et concernent 85 % des enfants de moins de cinq ans. Le paludisme est endémique, en 2008, dans 109 pays et territoires qui sont visités annuellement par plus de 125 millions de voyageurs internationaux dont 45 pays de la Région africaine de l'OMS. Plus d'un décès infantile sur cinq survenant en Afrique est dû au paludisme. On estime qu'un enfant africain subit en moyenne 1,6 à 5,4 épisodes de fièvre palustre chaque année [Rapport mondial sur le paludisme, OMS 2008].

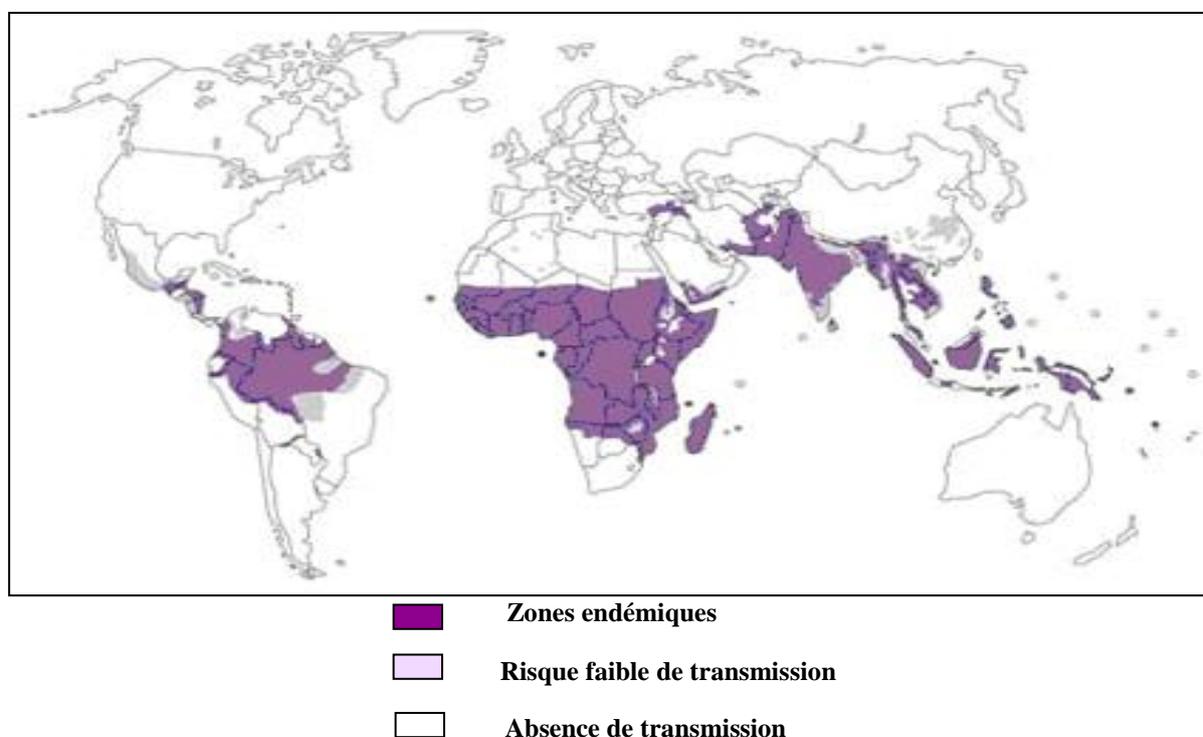


Figure n° 16 : Zones de risque du paludisme





Ce qui est encore plus grave est que cette maladie est en recrudescence. La remontée du risque est souvent le résultat accidentel d'activités humaines économiques ou de politiques agricoles qui modifient l'utilisation des terres (construction de barrages, projets d'irrigation,ylviculture et déforestation). Les épidémies de paludisme qui éclatent à la faveur de troubles politiques, de crises économiques et de catastrophes écologiques causent aussi des pertes considérables en termes de mortalité et de souffrance humaine.

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 chloroquinorésistance 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 JF 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]. 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*.

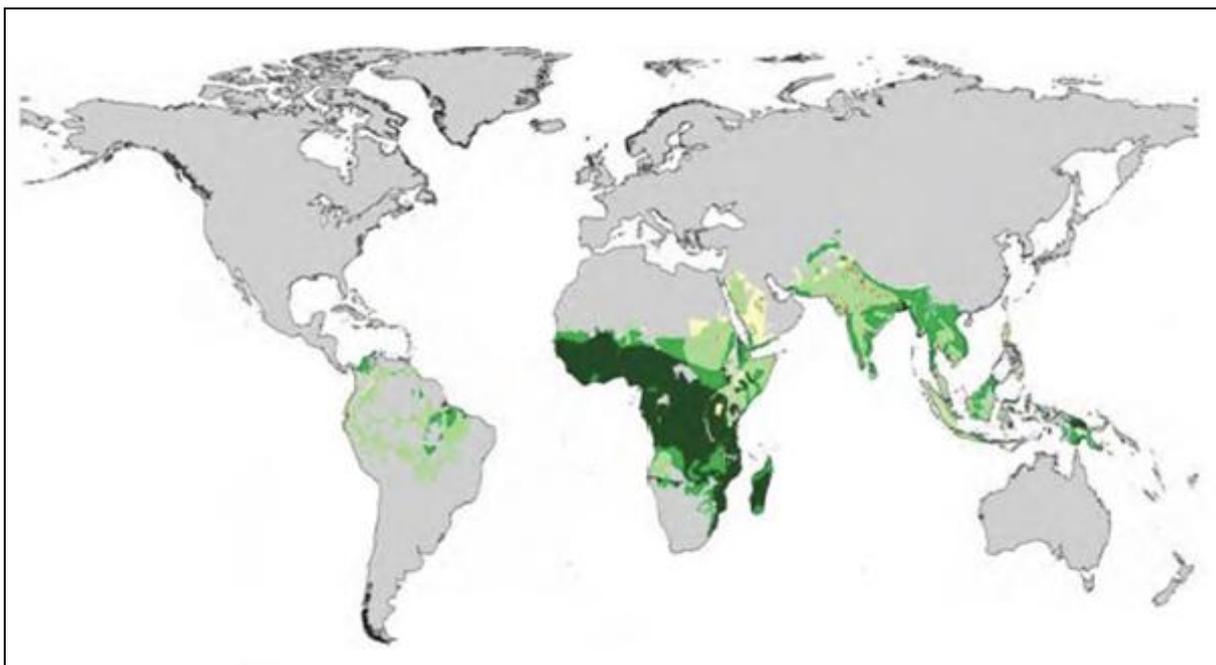




Figure n° 17 : Distribution de l'endémicité de *P. falciparum* au sein des limites globales de risque

-  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 \geq 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.

Le réchauffement climatique et d'autres phénomènes climatiques tels qu'El Niño contribuent aussi à aggraver le risque. Le paludisme a maintenant gagné les hauts plateaux africains, par exemple. Ces perturbations météorologiques influent sur le lieu de reproduction des vecteurs et donc sur la transmission de la maladie. Dans de nombreuses zones (Bolivie, Colombie, Equateur, Pérou et Venezuela, Rwanda, Pakistan et Sri Lanka), une augmentation de l'incidence du paludisme lors de conditions météorologiques extrêmes a été rapportée. Ces flambées épidémiques risquent d'être non seulement plus étendues, mais plus graves, dans la mesure où les nouvelles populations touchées n'auront pas acquis un degré de prémunition.

Dans le monde d'aujourd'hui, de plus en plus internationalisé, le problème du « paludisme touristique » qui désigne l'importation du paludisme par des voyageurs internationaux, est devenu courant. 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.

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, 3 lits d'hôpitaux sur 10 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. Des études ont montré qu'une famille infectée par le paludisme défriche pour la culture seulement 40 % de la superficie défrichée par une famille en bonne santé. 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





récemment effectuée au Ghana, la moitié des personnes interrogées ne savaient pas que ce sont les moustiques qui transmettent le paludisme. Les coûts directs et indirects du paludisme en Afrique subsaharienne, d'après des estimations de 1997, dépasseraient 2 milliards de \$EU. Selon l'UNICEF, le coût moyen supporté par chaque pays d'Afrique pour la mise en œuvre de programmes antipaludiques peut être évalué à au moins 300 000 \$EU par an.

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. Toutefois, 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, 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° 21).

* 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...).



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.



Figure n° 18 : Barrage – Lac collinaire - Canal

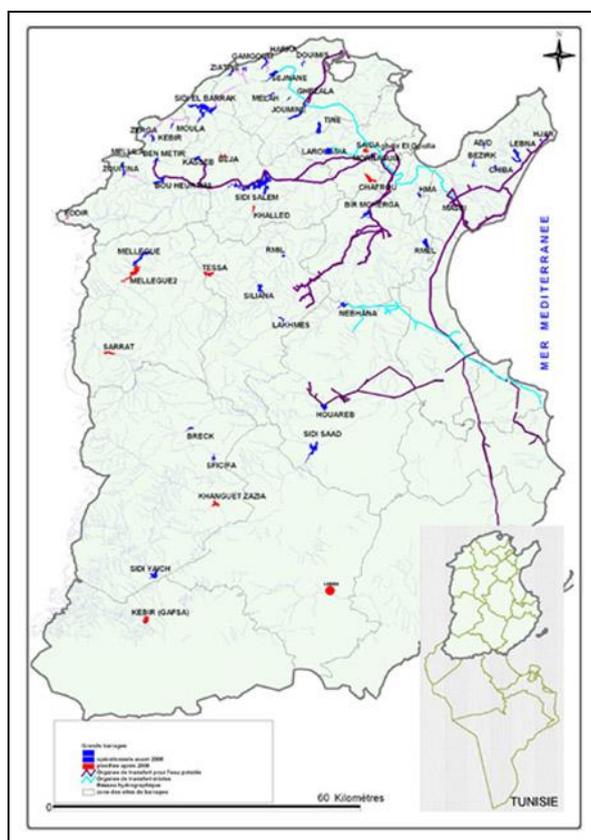


Figure n° 19 : Carte des barrages de Tunisie

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 (phase d'entretien) lui a été consacré afin d'éviter toute reprise de la transmission surtout que le pays reste réceptif et vulnérable.





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

1- Le 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 derniers pays entretiennent des échanges nettement plus importants avec les zones d'endémie palustre.

2- La 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 créée en 2005 (Décret 2005-3294 du 19 décembre 2005)

- les postes de contrôle sanitaire aux frontières où on délivre la chimioprophylaxie antipaludique et où sont remplies les fiches de renseignement (Figure n° 15) pour tous les voyageurs qui s'y adressent ;

الجمهورية التونسية
وزارة الصحة العمومية
ادارة الرعاية الصحية الأساسية

بطاقة مراقبة صحة المسافرين

رقم التسلسل

الاسم واللقب
Nom et Prénom

تاريخ ومكان الولادة
Date et Lieu de Naissance

رقم بطاقة التعريف أوجواز السفر
N° C. I. N. ou Passeport

العنوان القار للمساكن بتونس
Adresse Permanente en Tunisie

تاريخ الدخول الى الجمهورية التونسية
Date d'Entrée en Tunisie

قادم من
Venant de

تاريخ الخروج من الجمهورية التونسية
Date de Sortie de la Tunisie

ذاهب الى
Allant à

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

Figure n° 20 : Spécimen de fiche de renseignements (Recto)

- la pharmacie de la DSSB qui délivre les médicaments antipaludiques pour les patients non hospitalisés dans les centres hospitalo-universitaires ;

- les équipes de supervision de la DSSB qui effectuent les enquêtes autour des cas et les visites aux services régionaux en charge du programme ;

- le service des vaccinations internationales et anti rabique ;

- les équipes d'entomologistes.





2.2- Distribution des hématozoaires 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 du *P. Vivax*, puis de *P. Malariae*. Actuellement, les espèces plasmodiales rencontrées traduisent les souches introduites par les malades déclarés en Tunisie. Il s'agit souvent 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- Les anophèles en Tunisie

Les moustiques du genre *Anopheles*, dont certaines espèces sont vecteurs 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]

Il existe au total 12 espèces d'anophèles dont aucune n'est spécifique à la Tunisie. Il s'agit de : *Anopheles (A.) algeriensis*, *A. cinerus* (syn. *A. hispaniola*), *A. claviger*, *A. dthali*, *A. labranchiae* (*maculipennis* complex), *A. marteri*, *A. multicolor*, *A. petragrani*, *A. plumbeus*, *A. sergenti*, *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, renferme des espèces qui peuvent être considérées comme septentrionales : *A.labranchiae*, , *A. claviger*, , *A. plumbeus*, *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 (*A. labranchiae* (98%), *A. algeriensis* (1.8%), *A.claviger* (0.25%)) Par contre, au Centre et au Sud de la Tunisie les gîtes larvaires des zones arides et sahariennes sont peuplés par *A. sergenti* (38%), *A. multicolor* (32%), *A. cinereus* (24.7%), *A. algeriensis* (4.5%) et *A.labranchiae* (0.8%) [Boucheté B. et Coll. 1991].

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. sergenti* et *A. multicolor* au Centre et au Sud. En Egypte et en Libye *A. sergenti* et *A.*





multicolor sont les principaux vecteurs de *Plasmodium* dans les oasis [Gebreel A O. et Coll. 1985 - Shehata M.G. et Coll. 1989].

A. labranchiae est le vecteur majeur du paludisme dans le Nord du pays. Cette espèce 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 (Figure n° 1). Avant le programme national d'éradication du paludisme, cette espèce pouvait se rencontrer dans plusieurs sites de l'aride et même du sahrien mais de façon sporadique. Les études récentes ont montré que les gîtes de cet anophèle dans ces zones sont devenus très exceptionnels. En Tunisie, les gîtes d'*A. labranchiae* ont été abondamment décrits par différents auteurs. 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. L'eau douce ou saumâtre est généralement encombrée de plantes "flottantes ou submergées (Potamogetons, Characées) qui constituent un épais feutrage où les larves trouvent à la fois abri et nourriture. Cette espèce est retrouvée dans les gîtes denses en zone humide, à eau claire largement ensoleillés avec une température d'eau allant de 15 à 35°, 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, mares, 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. sergenti 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 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 récents ont été menés pour étudier





l'efficacité des Anophèles du complexe *labranchiae* vis à vis des souches de *Plasmodium*. Ces travaux ont permis de démontrer expérimentalement que certaines espèces d'anophèles sont réceptives aux souches de *Plasmodium* [Constantinescu P. et Coll. 1967].

Par ailleurs, les travaux de James et 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*, vecteurs 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 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 plasmodiums 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 notre pays 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 est décrite depuis 2 ans, 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 ces 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 capturée). 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 égale 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. sergenti* [Shehata M. G. et Coll. 1989] ;
- au Sahel, les modifications de l'environnement ont aboutit à la raréfaction des anophèles et la pullulation de *Culex pipiens* responsable de gros problèmes de nuisance.

2.4- Le 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° 21).

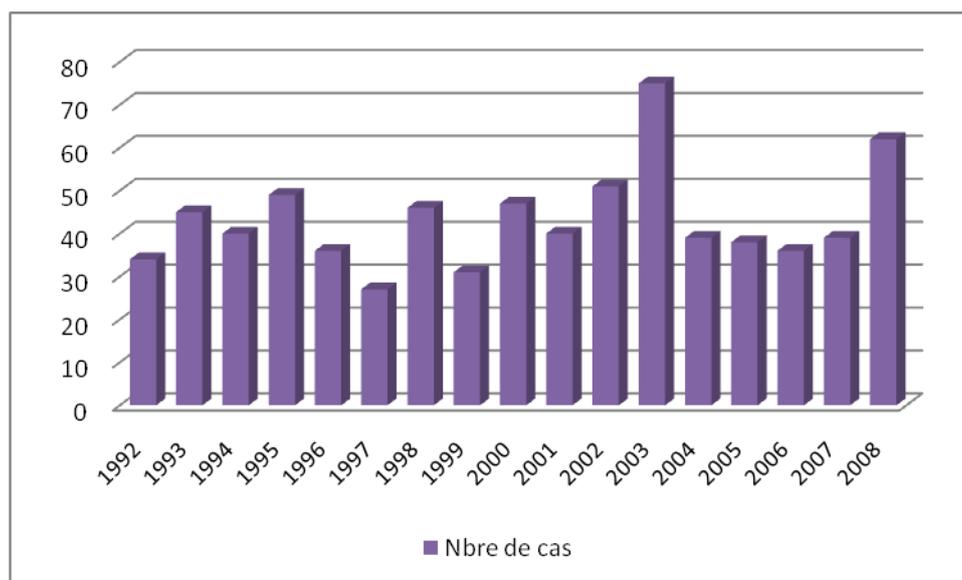


Figure n° 21 : Incidence des cas de paludisme notifiés entre 1992 et 2008

Le pic enregistré en 2003 est en rapport avec l'installation à Tunis d'organismes africains (2003) et celui de 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 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 20-24 ans.

Les Tunisiens constituent 45% des cas contre 55% d'étrangers dont 90% sont originaires de pays d'Afrique subsaharienne parmi lesquels la moitié est résidente en Tunisie. Cette population semble peu informée du risque de paludisme grave et des mesures prophylactiques nécessaires.

Les Tunisiens les plus touchés sont des émigrés en zones d'endémie (ingénieurs, enseignants dans le cadre de la coopération) des commerciaux, des militaires membres de missions sous l'égide de





l'ONU et des sportifs. Les étrangers sont essentiellement des étudiants originaires d'Afrique subsaharienne en séjour d'étude en Tunisie et des sportifs.

Le lieu présumé de la contamination, toutes nationalités confondues, est largement dominé par les pays africains endémiques (95%). Les pays francophones sont les plus représentés (Côte d'Ivoire, Sénégal, Mauritanie, Mali). Des pays d'Asie sont en cause dans 4% des cas (10% parmi les tunisiens). Ces malades sont entrés en Tunisie essentiellement par voie aérienne, rarement par voie terrestre, par l'Algérie (route transsaharienne), encore plus rarement par voie maritime.

Le délai moyen de survenue des symptômes, à compter de la date de retour de la zone d'endémie, a été de 11 jours avec des extrêmes variant de 1 à 903 jours.

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. L'institut Pasteur de Tunis est le laboratoire de référence pour le programme national. Il est chargé aussi du contrôle de toutes les lames positives diagnostiquées par le réseau des laboratoires régionaux et de ville.

Les accès palustres enregistrés sont dus essentiellement à *P. falciparum* dans 82% des cas ; *P. vivax* et *P. ovale* représentent environ 15% des cas. *P. malariae* est plus rare (5%). Une dizaine de patients ont présenté une infestation mixte associant plus d'une espèce.

Un seul décès a été officiellement déclaré mais, quelques rares décès ont été rapportés et jamais publiés par des cliniciens, survenant tous dans des structures de santé privées.

Aucune chimiorésistance n'a été rapportée parmi les souches en cause, les tests de sensibilité n'étant pas disponibles. Mais il est certain que les souches plasmodiales importées possèdent les profils de chimiorésistance des souches des pays d'origine.





CHAPITRE 3 :

LE 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*. Ce souci doit être 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 atteints de VIH/SIDA.

Le diagnostic du paludisme est basé sur des critères cliniques (diagnostic clinique), confirmé par la mise en évidence des hématozoaires ou de leurs anticorps dans le sang (diagnostic biologique).

1- Diagnostic clinique

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

- **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 » - c'est-à-dire lorsque les populations sont continuellement exposées à un taux relativement constant d'inoculation palustre et si le taux d'inoculation 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,...).

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

- **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 diagnostiqué 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 - Tableau 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 10 jours pour *P. ovale* et de 20 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 la plus fréquemment rencontrée 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 revivescences 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 par des espèces plasmodiales font que ces formes typiques sont rarement observées.



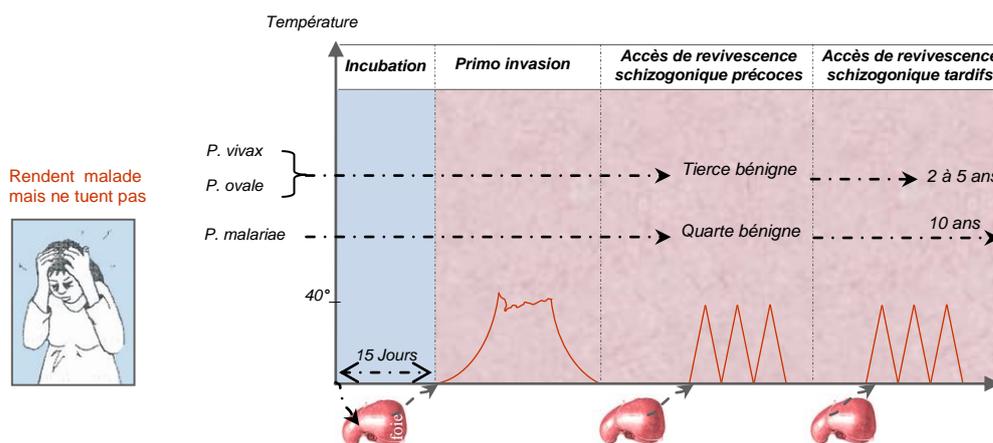


Figure n° 22 : Evolution du paludisme à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*

En cas de traitement inefficace ou de retard de 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 - Tableau clinique du paludisme grave : neuropaludisme

L'accès pernicieux 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.

La définition du paludisme grave, établie en 1990 par l'OMS [World Health Organization. 1990], a été 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 V.

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 1999]. D'autres facteurs sont susceptibles d'aggraver le pronostic et doivent, par conséquent, être pris en considération : terrain immunodéprimé, grossesse...

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

Critères cliniques ou biologique	Fréquence	Valeur pronostique
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 mm Hg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire		+++
Œdème pulmonaire (radiologique) : anomalies précisées chez l'enfant	+	+++
Saignement anormal : définition purement clinique	+	++
Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l	+++	+
Hémoglobinurie macroscopique	+	+
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 Plasmodium falciparum [Conférence de consensus de la Spilf - Médecine et Maladies Infectieuses. 2007].

Tout paludisme à *P. falciparum* de l'adulte qui présente au moins un des critères du Tableau V, 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.

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 VI) [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.





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

Critères cliniques et biologiques	Fréquence	Valeur pronostique
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 mm Hg, avant 5 ans, PAS < 80 mm Hg 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	+/-	+
Biologiques		
Hypoglycémie (< 2,2 mmol/l)	+++	+++
Acidose métabolique* (bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l ou excès de base < - 10, acidémie : pH < 7,35)	+++	+++
Anémie grave* (Hb < 5 g/dl ou Hte < 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 Spiff - Médecine et Maladies Infectieuses. 2007].

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.

1.3.1.3 – Paludisme chez le sujet atteint de 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 venir compliquer encore le diagnostic du paludisme posé à partir des symptômes

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].

De la même manière, des cas de paludismes 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 (Annexe n° 2 : Fiche D'incident Transfusionnel - Circulaire-24/2007)





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 géographique (niveau de résistance élevée) ou, plus souvent encore, d'une chimioprophylaxie mal suivie (prise de manière irrégulière ou arrêtée trop tôt après le retour). Mais une chimioprophylaxie, même bien conduite, ne doit pas écarter le diagnostic. Le tableau clinique peut être trompeur (fièvre absente ou peu élevée) et le diagnostic biologique difficile (parasitémie très faible, morphologie parasitaire altérée).

1.3.2 – Formes cliniques selon l'espèce plasmodiale

- Paludisme à *P. falciparum*

Dans les régions équatoriales, il est transmis toute l'année avec cependant des recrudescences saisonnières. Dans les régions sub-tropicales, il ne survient qu'en période chaude et humide. Sa transmission s'interrompt lorsque la température tombe en dessous de 18°C. Cela 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 neuropaludisme. C'est l'espèce la plus fréquemment observée en Tunisie, responsable du paludisme d'importation.

On n'observe pas de rechutes tardives comme avec les autres espèces.

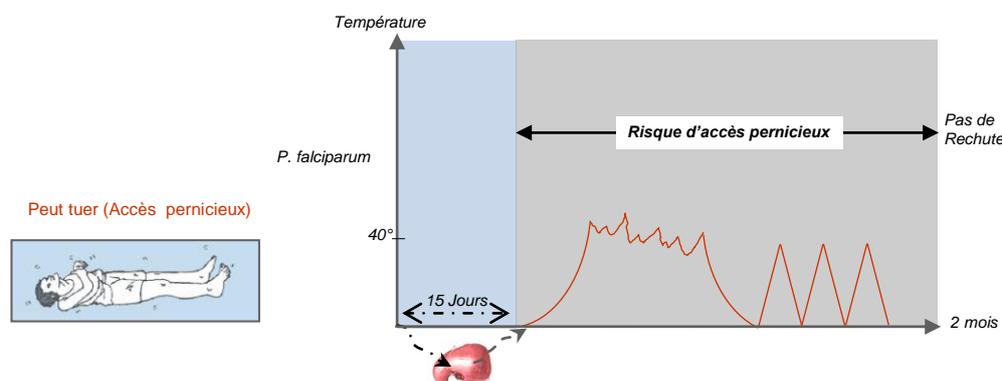


Figure n° 23: Evolution du paludisme à *P. falciparum*

- Paludisme à *P. vivax*

Très largement répandu en Amérique du Sud et en Asie, il est beaucoup plus rarement observé en Afrique. 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*.





Sa transmission s'arrête en dessous de 15°.

Sa période d'incubation est de 12 à 20 jours, mais on peut observer des rechutes (accès de reviviscence) pendant 3 à 4 ans. L'infection par *P. vivax* est classiquement considérée comme bénigne (fièvre tierce bénigne). Des résistances médicamenteuses à *P. vivax* commencent à être rapportées.

- 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 (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 (15 à 21 jours), par une périodicité différente de la fièvre (fièvre quarte) et surtout par sa capacité à entraîner des reviviscences très tardives (jusqu'à 20 ans après le retour de la zone d'endémie), pas encore totalement élucidés. 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. Trois cas ont été identifiés en 2008 chez des voyageurs (Europe et USA). 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 après le retour d'une zone d'endémie, des examens parasitologiques doivent être réalisés en urgence afin d'affirmer ou d'éliminer 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,





médécins 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. 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 un pays qui reste encore réceptif. L’objectif fixé par les recommandations de l’OMS [WHO guidelines for the treatment of malaria. 2006] 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 du paludisme entraîne une morbidité et une mortalité accrues. L’accès à une détection rapide et précise des parasites du paludisme 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 qui sont de plus en plus coûteux, 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 – Le diagnostic parasitologique

Il a l'avantage d'être peu coûteux, très sensible et très spécifique lorsqu'il est utilisé 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 - Le prélèvement

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

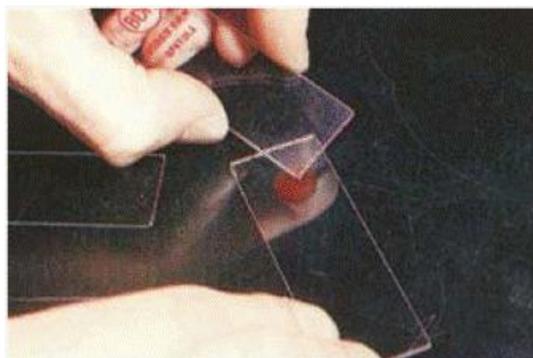


Figure n° 24 : Confection d'une goutte épaisse

Le prélèvement est fait par ponction veineuse sur tube EDTA 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 - Les 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 44 laboratoires (laboratoires de parasitologie hospitalo-universitaires, laboratoires régionaux, laboratoires privés d'analyse médicale) qui pratiquent les FS et GE. 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, ont été organisés en faveur des biologistes et techniciens des hôpitaux régionaux de santé publique avec, en parallèle, la rénovation des équipements optiques

Le 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.

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 1 000), 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.

La goutte épaisse

En augmentant d'un facteur 20 à 30 le volume de sang par unité de surface observée, cette technique permet d'améliorer la sensibilité. La technique de fixation-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. La goutte épaisse est rendue négative après observation de 100 champs microscopiques selon les normes OMS.

L'avantage offert est de permettre une concentration des parasites améliorant par là la sensibilité (10 à 20 parasites/ μ l).

Le principal inconvénient réside dans la difficulté d'identifier les espèces plasmodiales pour des lecteurs peu entraînés.





2.2 - Les tests de diagnostic rapide

Les tests de diagnostic rapide (TDR) permettent de détecter les antigènes parasitaires 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 l'examen microscopique (~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 hématozoaires. 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) est une glycoprotéine spécifique de *P. falciparum*, exportée par le parasite dans le cytoplasme du globule rouge et libérée au moment de la rupture des schizontes. D'autres protéines détectées ne sont pas spécifiques de *P. falciparum* : la pLDH produite par tous les stades érythrocytaires, asexués et sexués, des parasites et l'aldolase [Moody A. 2002]. Il existe cependant des isomères de pLDH spécifiques d'espèce, utilisés dans les TDR. Les tests actuellement commercialisés sont des tests combinés, qui associent la détection de deux ou trois protéines, comprenant le plus souvent l'antigène HRP-2, associé à un isomère de pLHD spécifique de *P. vivax*, ou à l'aldolase ou à la pLDH, non spécifiques d'espèce. Un test commercialisé associe la recherche de la pLDH spécifique de *P. falciparum* et la pLDH commune aux 4 espèces.

Pour le diagnostic de *P. falciparum* chez les voyageurs provenant des zones d'endémie, les résultats d'une méta-analyse récente montrent que les TDR qui recherchent l'antigène HRP-2 sont plus performants en termes de sensibilité que les tests recherchant les pLDH parasitaires, spécifiques ou non spécifiques d'espèce. Les tests qui associent la recherche de l'antigène HRP-2 à deux autres protéines sont plus performants pour les autres espèces que ceux qui associent la recherche de l'antigène HRP-2 à une seule autre protéine [Marx A. et Coll. 2005]. La détection des espèces plasmodiales à l'aide des protéines pLDH ou de l'aldolase panmalariaque 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 [WHO guidelines for the treatment of malaria. 2006].

2.3 - La sérologie

La sérologie n'a aucune place dans le diagnostic précoce du paludisme [Gillespie SH. Et Coll. 1988] mais rend des services pour les dépistages, les enquêtes.

2.4 - La 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 - L'amplification génique

La PCR est proposée depuis une quinzaine d'années pour le diagnostic du paludisme. On dispose de méthodes plus récentes 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, voire moins chez des patients fébriles [Berry A. et Coll. 2005].

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.





2.6 – Les 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. Leur apparition est parfois retardée 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 confirmation parasitologique du diagnostic de paludisme est recommandée dans tous les cas de suspicion clinique 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, 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. C’est le cas de l’Europe où plus de 12 000 cas de paludisme sont annuellement rapportés, parmi lesquels le taux de létalité par paludisme à *P. falciparum* est de 3,6% [Muentener P. et Coll. 1999]. 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. Des études sur la sensibilité et la spécificité des TDR et celles de la microscopie ou la PCR ont montré qu’elles sont comparables autour de 90%. Ces résultats encouragent 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)

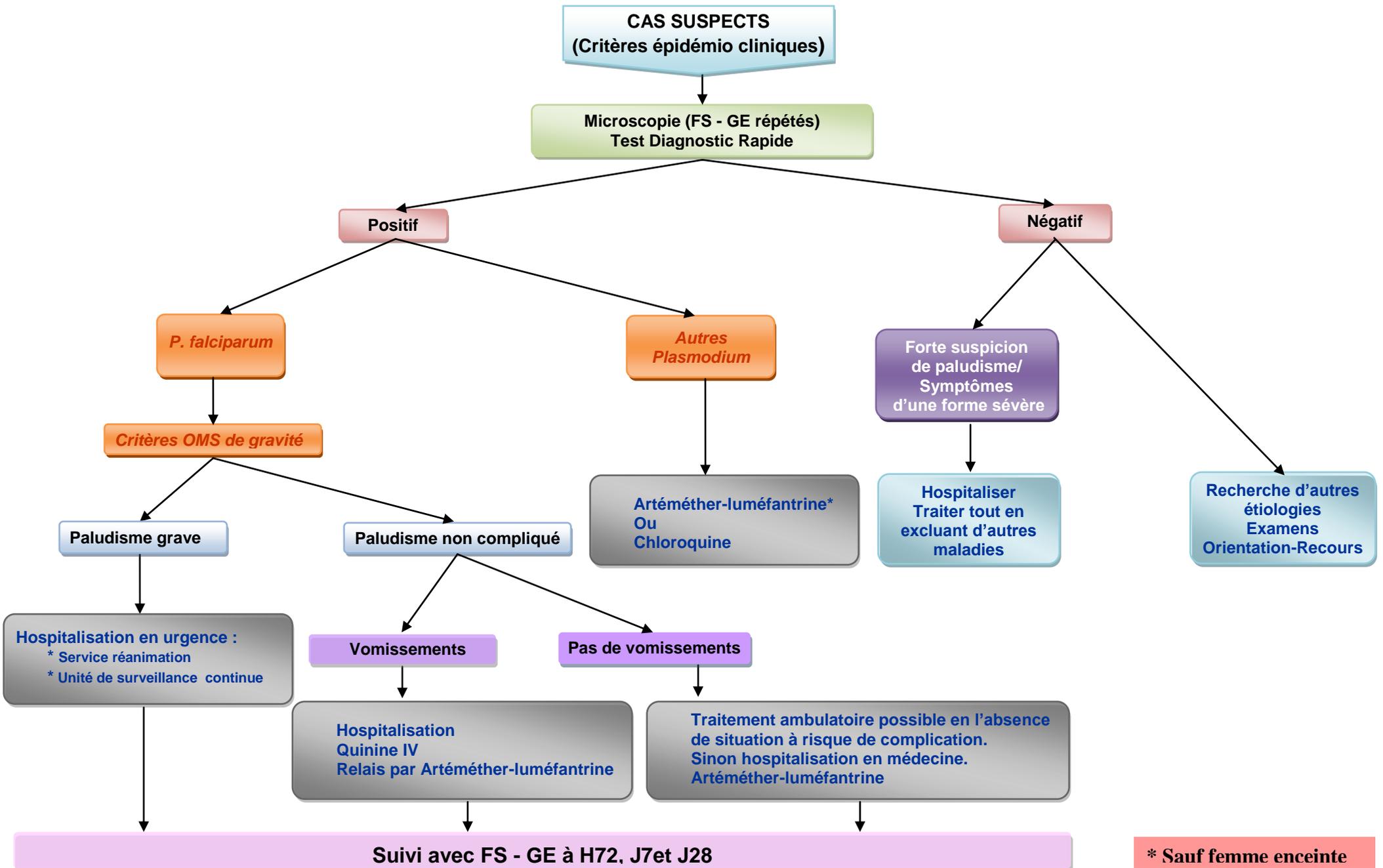
* Il convient d'instituer immédiatement un traitement, sans attendre les résultats de ces examens.

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

- si les troubles digestifs sont minimes, le traitement comporte l'association artéméther-luméfantrine.
- si le malade présente des vomissements, la Quinine sera administrée par voie parentérale à raison de 8 mg/Kg à répéter toutes les 8 heures en passant à un antipaludique PO 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 pratiquer une injection IM profonde d'un sel de quinine, une ampoule de 600 mg d'usage. On aura soin de noter l'administration de cette dose de quinine sur la lettre d'admission au service de réanimation.



Figure n° 25 : Arborisation décisionnelle de prise en charge devant une fièvre du retour d'une zone d'endémie palustre





CHAPITRE 4 :

LE 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 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 (Figure n° 26 - Tableau VII et VIII)

2.1. Les schizonticides

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

2.1.1. Quinine

2.1.2 . Amino 4 quinoleine

* Chloroquine (CQ)

2.1.3. Méfloquine

2.1.4. Dérivé de l'artémisinine

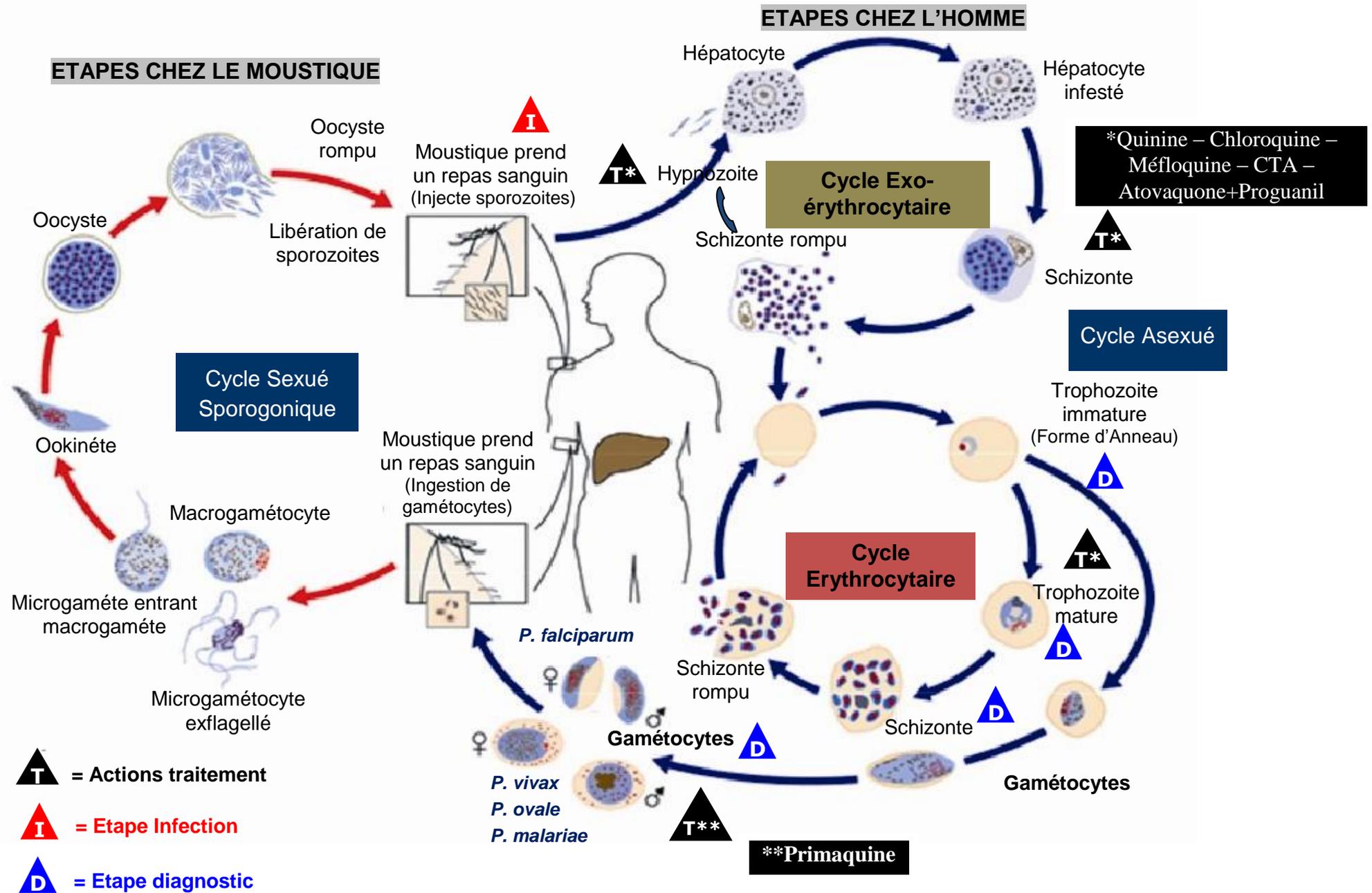
Artéméther-luméfántrine Cp 20 mg/120 mg



Figure n° 26 : Armoise (*Artemisia annua*)



Figure n° 27 : 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 (DSSB) :

- Quinine (sulfate) Cp 300 mg

- Quinine (dihydrochloride) amp inj à 600 mg/2 ml

- Artéméther-luméfantrine Cp 20 mg/120 mg

- Primaquine Cp 7.5 et 15 mg

- Antibiotiques :

* Clindamycine

* Doxycycline

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 lui refusant 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 qui peut progresser 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).

Si l'on suspecte un accès palustre et que la décision de traiter a été prise, alors il faut administrer un traitement efficace complet, que le diagnostic ait été ou non confirmé par un examen biologique.

Toute pathologie fébrile au retour des tropiques doit être considérée a priori comme pouvant être d'origine palustre et nécessite une prise en charge adéquate en urgence.

3.1- La Prise en charge des cas en Tunisie

Tout diagnostic de paludisme, confirmé ou suspect, exige une déclaration obligatoire aux autorités sanitaires compétentes (DSSB).

La prise en charge des cas est organisée de manière à ce que tout malade soit orienté, dans tous les cas, vers l'un des services de maladies infectieuses hospitalo-universitaires ou un spécialiste exerçant dans le privé même quand le diagnostic, ou sa suspicion même, 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 [Anonyme, *Bulletin épidémiologique* N°2/91, DSSB, Ministère de la santé publique], actualisées en 1996 [Anonyme, Séminaire DSSB, 1996]. 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, antécédents du malade, intolérances antérieures aux antipaludiques...);
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.

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. Le coût du traitement n'est, en général, pas un facteur limitant en Tunisie compte tenu du nombre limité de cas importés à prendre en charge.

3.3- Schémas thérapeutiques recommandés chez l'adulte

3.2.1- Paludisme simple, non compliqué

En Tunisie, l'association artéméther-luméfantrine 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* et *P. ovale*. Ce qui fait de l'association artéméther-luméfantrine, maintenant plus facilement disponible, une alternative de premier choix pour le traitement curatif. Cette alternative est confortée, en 2009, par 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 artéméther (dérivé de l'artémisinine) et luméfantrine.

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

Les antipaludiques suivants conviennent au traitement des voyageurs à leur retour dans des zones non endémiques :

- artéméther-luméfantrine (schéma en 6 doses),
- atovaquone-proguanil,
- quinine + doxycycline ou clindamycine.

En présence de vomissements, il faut recourir à la quinine à la dose de 8 mg/kg, diluée dans du sérum glucosé à 5%, administrée en perfusion lente sur 4 heures, répétée toutes les 8 heures, ou en perfusion continue à la seringue électrique. Le relai est pris, dès la sédation des troubles digestifs, par un antipaludique oral à dose curative, soit la quinine, soit l'artéméther-luméfantrine ; la méfloquine et l'atovaquone-proguanil étant actuellement consacrées à la chimioprophylaxie (DSSB).



Tableau VII : 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
Artéméther + Luméfantrine Riamet® Coartem®	- 4 cp en 1 prise à H8, H24, H36, H48 et H60 (2fois/j pendant 3j) avec prise alimentaire ou boisson avec corps gras (soit 24 cp au total en 60 h) - 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 - Surquina® Cp à 250 mg	- 8 mg / 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® Mephaquin® Cp à 250 mg	- 25 mg/kg en 3 prises espacées de 8 heures - en pratique : 3 cp (puis 1 cp si > 60 kg)	Traitement court (1 jour)	Mauvaise tolérance	- Antécédents neuropsychiques (dont convulsions), d'intolérance à la méfloquine et de fièvre bilieuse hémoglobinurique - Traitement par acide valproïque	- Troubles digestifs, céphalées, vertiges (fréquents) - Troubles neuropsychiques (dont convulsions) : rares mais potentiellement graves - Toux, prurit,

				<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale ou hépatique sévère - Relais d'halofantrine* * * - Non recommandé si 1^{er} trimestre de grossesse 	exanthème, arthromyalgies
Halofantrine Halfan [®] Cp à 250 mg Suspension à 1000mg/5ml	<ul style="list-style-type: none"> - 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) 	<ul style="list-style-type: none"> - Rapidité d'action - Traitement court - Tolérance générale 	<ul style="list-style-type: none"> - Cardiotoxicité - Absorption faible et variable (rares échecs possibles) 	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de troubles du rythme et de fièvre bilieuse hémoglobininurique - Hypokaliémie, - Médicaments allongeant Qt - QTc allongé - Insuffisance cardiaque - Relais de méfloquine*** - Grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> - 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)	<ul style="list-style-type: none"> - 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* et *P. ovale* :

L'association artémether-luméfantrine comme pour le paludisme à *P. falciparum*, peut être employée contre le paludisme à *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale* 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.

Le traitement antirevivescence par la primaquine (cure radicale), à raison de 15 mg de base/jour (0,25 mg/kg de poids corporel par jour), pendant 14 jours, ne doit être administré qu'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. 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 base/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. 2006].

* 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 constitué par la protéine riche en histidine 2 (HRP2), mais ces tests antigéniques sont beaucoup moins utiles (à cause de leur sensibilité plus faible) pour déceler une infestation cryptique à *P. vivax*.

Les associations à base d'artémisinine (artémether-luméfantrine) sont efficaces contre toutes les espèces de *Plasmodium* et constituent le traitement de choix. Un traitement radical par la primaquine doit être associé en cas d'infestation confirmée à *P. vivax*, sauf dans les zones de forte transmission où le risque de ré infestation est élevé.

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. Un traitement à base de Sulfate de quinine en perfusion (quinine à la dose de 8 mg/kg, diluée dans du sérum glucosé à 5 %, administrée en perfusion lente sur 4 heures, répétée toutes les 8 heures, ou en perfusion continue à la seringue électrique) sera relayé par la quinine orale ou l'artéméthér-luméfantrine en tenant compte des précautions d'usage (contre-indication et effets indésirables parfois graves).

*** 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 de l'accès pernicieux

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, notamment des médicaments, et à des crises convulsives. Un antipyrétique et des moyens physiques permettant de faire baisser la fièvre doivent être appliqués aux enfants très fébriles (température $\geq 38,5^\circ$ C). Le traitement fait appel à l'épongeage à l'eau tiède et aux antipyrétiques. Le paracétamol (acétaminophène) 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 neuropaludisme. On administrera des anti-convulsivants (benzodiazépines par voie parentérale ou rectale).





3.2.3- Cas particuliers :

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 mortalité lors de vastes études d'observation en Thaïlande, mais pas au Malawi [Guide OMS pour le traitement du paludisme. 2006]). La luméfantine n'a pas été suffisamment évaluée pour qu'on puisse la recommander. Ainsi, en l'absence de données de pharmacovigilance suffisantes, l'artéméter-luméfantine 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. 2006]

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

Quinine +/- clindamycine.

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

1. artéméter -luméfantine
2. artésunate + clindamycine,
3. quinine + clindamycine.





2- Femme allaitante

Les quantités des différents antipaludiques retrouvées dans le lait maternel, et pouvant être ingérées par un nourrisson 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- Jeune enfant

L'enfant est particulièrement vulnérable et exige une surveillance clinique soigneuse en raison du risque potentiel d'évolution rapide vers une forme grave. L'hospitalisation est indiquée chez le jeune enfant, particulièrement s'il n'est pas en mesure d'avaler correctement les antipaludiques et en cas de vomissements. 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 VIII : 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
Artéméther – Luméfantrine 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 - Quinine Lafran® Cp à 500 et 250 mg - Surquina® Cp à 250 mg	- 8 mg / 8 h pendant 7 j - Perfusion IV lente sur 4 h ou continue si vomissement (même posologie)	Possible si grossesse	- Tolérance moyenne - Traitement long (7 jours)		Voir tableau Adulte

Méfloquine** 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 compliance (quinine arrêtée avant les 7 jours du traitement) ou, beaucoup plus rarement, à une résistance.

Les patients doivent être informés de la possibilité d'échec du traitement et de la nécessité de reconsulter rapidement en cas de reprise de la fièvre ou 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 contre la plasmodie puisse atteindre cette dernière ou l'hématie infestée pendant la durée nécessaire pour agir normalement. La résistance aux antipaludiques survient par suite de la sélection de plasmodies porteuses 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 au cours du siècle dernier, 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 méfloquine. 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 compliance au 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 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 plasmodies 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. 2006].

Chez *P. falciparum*, la résistance a été observée contre pratiquement tous les antipaludiques actuellement utilisés (chloroquine, méfloquine, quinine et sulfadoxine-pyriméthamine), à l'exception de l'artémisinine et de ses dérivés. Sa répartition géographique et sa vitesse de propagation ont montré des variations considérables.

Chez *P. vivax*, la chloroquino-résistance est confinée à l'Indonésie, au Timor-Leste, à la Papouasie Nouvelle-Guinée et à 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.





En Tunisie, aucune chimiorésistance n'a été signalée, mais les souches plasmodiales importées doivent avoir les profils de chimiorésistance des souches des pays d'origine. Dans le paludisme d'importation, une augmentation progressive des bi-résistances (chloroquine et proguanil) a été observée au cours des trois dernières années 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].

6- Prise en charge des échecs thérapeutiques

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

Cette situation est en fait très rare après un traitement par les CTA car la majorité des échecs thérapeutiques se produisent après les deux premières semaines de traitement [Conférence de consensus de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. 2007].

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 compliance au 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 recrudescence ou à une ré-infestation. Elle peut être traitée, à nouveau, par le CTA (artéméther-luméfántrine) utilisé en première intention. Une confirmation parasitologique est souhaitable, mais ne constitue pas une condition préalable. En cas de nouvelle récurrence, l'accès palustre doit alors être confirmé parasitologiquement et on administrera un traitement de deuxième intention.





6.3- Les 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 ;
- artésunate* + tétracycline ou doxycycline ou clindamycine ;
- quinine + tétracycline ou doxycycline ou clindamycine.

Les schémas thérapeutiques faisant appel à la quinine sont les seuls à pouvoir être envisagés aujourd'hui en Tunisie compte tenu de l'arsenal thérapeutique disponible. Ces schémas d'une durée de 7 jours ne sont toujours pas bien tolérés et la compliance risque de ne pas être bonne si le traitement n'est pas administré sous observation directe.

Pour un traitement curatif de **première intention** :

- **Adulte** :

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

- **Femme enceinte** :

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

* Pour les second et troisième trimestres : artéméther-luméfántrine ; artésunate*+ clindamycine ; quinine + clindamycine.

En Tunisie, seule la quinine peut-être utilisée, avec ou sans clindamycine.

- **Enfant** :

La quinine, la méfloquine** 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.

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

Il est 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.

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

* Médicament non disponible en Tunisie

** Médicament consacré à la chimioprophylaxie





CHAPITRE 5

LA PREVENTION

La prévention du paludisme est basée sur trois axes d'action, complémentaires les uns des autres, et qui œuvrent à : réduire la transmission en réduisant le nombre de piqûres d'anophèles, à indiquer une chimioprophylaxie et 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 du paludisme comme la Tunisie.

1- Chimioprophylaxie

La prophylaxie médicamenteuse est essentiellement utilisée comme mesure pour protéger les voyageurs contre le paludisme. La chimioprophylaxie antipaludique 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. Il convient de prescrire les antipaludiques à la posologie correcte et selon un schéma adapté à la zone visitée (Tableau XI).

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.

L'OMS préconise actuellement la chimioprophylaxie pour les groupes de population les plus à risque dans les zones où le risque de transmission palustre est élevé [World Health Organization. *WHO/MAL/96. 1075* (Unpublished document)].

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, quelle que 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.

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 (Nivaquine) 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 XI)

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

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 l'administration de ce médicament 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 quadrisécable (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 en pays de 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 secondaire 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 inexplicée, 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) :

Posologie : 100 mg/jour chez les sujets de plus de 40 kg, 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 (elle expose l'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 à poursuivre 4 semaines après avoir quitté la zone impaludée. 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, chloroquine-proguanil.

Tout médecin prescripteur ou pharmacien ayant constaté un effet indésirable grave ou nattendu susceptible d'être dû à un médicament, doit en faire la déclaration immédiate au Centre national de pharmacovigilance*.





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 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. L'International Travel and Health classe les pays selon 4 niveaux de risque : I, II, III et IV (**Tableau IX**).

* Centre National de Pharmacovigilance (C.N.P.V), Hôpital Charles Nicolle. 9 Rue Zouheir Essafi. 1006. Tunis-Tunisie. Tél. : 71 57 81 94 - 71 56 47 63. Fax. : 71 57 13 90.

Chimio prophylaxie selon les pays et leur appartenance aux groupes I, II, III ou IV (Figure n° 28 - Tableaux IX, X et XI)





Pays du groupe I (0) : Zones sans paludisme - Pas de chimioprophylaxie

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 chloroquinorésistance

- Chloroquine (Nivaquine[®] 100).

Pays du groupe III (2) : Zones de chloroquinorésistance

- 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 chloroquinorésistance 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 IX : Types de prévention I, II, III et IV dans la 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 X : Liste des pays pour lesquels il est nécessaire de prendre une chimioprophylaxie antipaludique (2008)

Pays	Situation 2008 Chimioprophylaxie	Pour un séjour < 7 jours : chimioprophylaxie facultative	Pays	Situation 2008 Chimioprophylaxie	Pour un séjour < 7 jours : chimioprophylaxie facultative
Afghanistan	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays	Malawi	Groupe 3	
Afrique du Sud	Nord-Est: groupe 3 Ailleurs: pas de chimioprophylaxie		Mali	Groupe 3	
Angola	Groupe 3		Mauritanie	Groupe 3	
Arabie Saoudite	Sud, Ouest: Groupe 3 Ailleurs: pas de chimioprophylaxie	Pour l'ensemble du pays	Mayotte Collectivité départementale	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays
Argentine (*)	Nord: Groupe 1 Ailleurs: pas de chimioprophylaxie	Pour l'ensemble du pays	Mexique (*)	Groupe 1	Pour l'ensemble du pays
Bangladesh	Dacca: pas de chimioprophylaxie Reste du pays : Groupe 3		Mozambique	Groupe 3	
Belize (*)	Groupe 1	Pour l'ensemble du pays	Myanmar (ex-Birmanie)	Groupe 3	
Bénin	Groupe 3		Namibie	Groupe 3	
Bhoutan	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays	Népal	Teraï: Groupe 2 Ailleurs: pas de chimioprophylaxie	
Bolivie	Amazonie: Groupe 3 Ailleurs(*): Groupe 1	Pour l'ensemble du pays	Nicaragua(*)	Groupe 1	Pour l'ensemble du pays
Botswana	Groupe 3		Niger	Groupe 3	
Brésil	Amazonie: Groupe 3 Pas de chimioprophylaxie		Nigéria	Groupe 3	
Burkina Faso	Groupe 3		Ouganda	Groupe 3	
Burundi	Groupe 3		Pakistan	Groupe 3	
Cambodge	Groupe 3		Panama(*)	Ouest: Groupe 1 Est: Groupe 3	Pour Panama Ouest
Cameroun	Groupe 3		Papouasie-Nouvelle Guinée	Groupe 3	
Chine	Yunn et Hainan: Groupe 3 Nord-Est(*):Groupe 1	Ensemble du pays sauf Yunnan et Hainan	Paraguay	Est (*): Groupe 1 Ailleurs: pas de chimioprophylaxie	Pour l'ensemble du pays
Colombie	Amazonie: Groupe 3 Ailleurs: Groupe 2		Pérou	Amazonie: Groupe 3 Ailleurs(*): Groupe 1	Pour l'ensemble du pays sauf l'Amazonie
Comores	Groupe 3		Philippines	Groupe 3	
Congo	Groupe 3		République dominicaine	Groupe 1	
Costa Rica (*)	Groupe 1	Pour l'ensemble du pays	République Centrafricaine	Groupe 3	
Côte-d'Ivoire	Groupe 3		République démocratique du Congo (ex-Zaire)	Groupe 3	
Djibouti	Groupe 3		Rwanda	Groupe 3	

(*) Essentiellement *P. vivax*



Equateur	Amazonie: groupe3; pas de chimio prophylaxie		El Salvador (*)	Groupe 1	Pour l'ensemble du pays
Erythrée	Groupe3		Sao Tomé et Principe	Groupe 3	
Ethiopie	Groupe3		Saloman	Groupe 3	
Gambie	Groupe3		Sénégal	Groupe 3	
Ghana	Groupe3		Sierra Leone	Groupe 3	
Guatemala (*)	Groupe 3	Pour l'ensemble du pays	Somalie	Groupe 3	
Guinée	Groupe 3		Soudan	Groupe 3	
Guinée-Bissau	Groupe 3		Sri Lanka(*)	Groupe 2	Pour l'ensemble du pays
Guinée équatoriale	Groupe 3		Surinam	Groupe 3	
Guyana	Groupe 3		Swaziland	Groupe 3	
Guyane française	Fleuves : Groupe3 Zone côtière : pas de chimio prophylaxie		Tadjikistan (*)	Groupe 2	Pour l'ensemble du pays
Haïti	Groupe 1		Tanzanie	Groupe 3	
Honduras (*)	Groupe 1	Pour l'ensemble du pays	Tchad	Groupe 3	
Inde	Etat d'Assam : Groupe 3 Ailleurs : Groupe 2		Thaïlande	Régions frontalières avec le Cambodge, le Laos, le Myanmar et la Malaisie: Groupe 3 Ailleurs: pas de chimio prophylaxie	
Indonésie	Bali : pas de chimio prophylaxie Ailleurs : Groupe 3		Timor Oriental	Groupe 3	
Iran	Sud-Est : Groupe 3 Ailleurs (*) : Groupe 1	Pour l'ensemble du pays	Togo	Groupe 3	
Iraq (*)	Groupe 1	Pour l'ensemble du pays	Vanuatu	Groupe 2	
Jamaïque	Groupe 1 : Kingston		Venezuela (Amazonie)	Amazonie: Groupe3 Ailleurs(*) :Groupe1	
Kenya	Groupe 3		Vietnam	Bande côtière et deltas : pas de chimio prophylaxie Ailleurs: Groupe 3	
Laos	Groupe 3		Yemen	Groupe 3, sauf île Socotra: Groupe1	
Libéria	Groupe 3		Zambie	Groupe 3	
Madagascar	Groupe 2		Zimbabwe	Groupe 3	
Malaisie	Zones urbaines ou côtières : pas de chimio prophylaxie Ailleurs : Groupe 3				

(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.

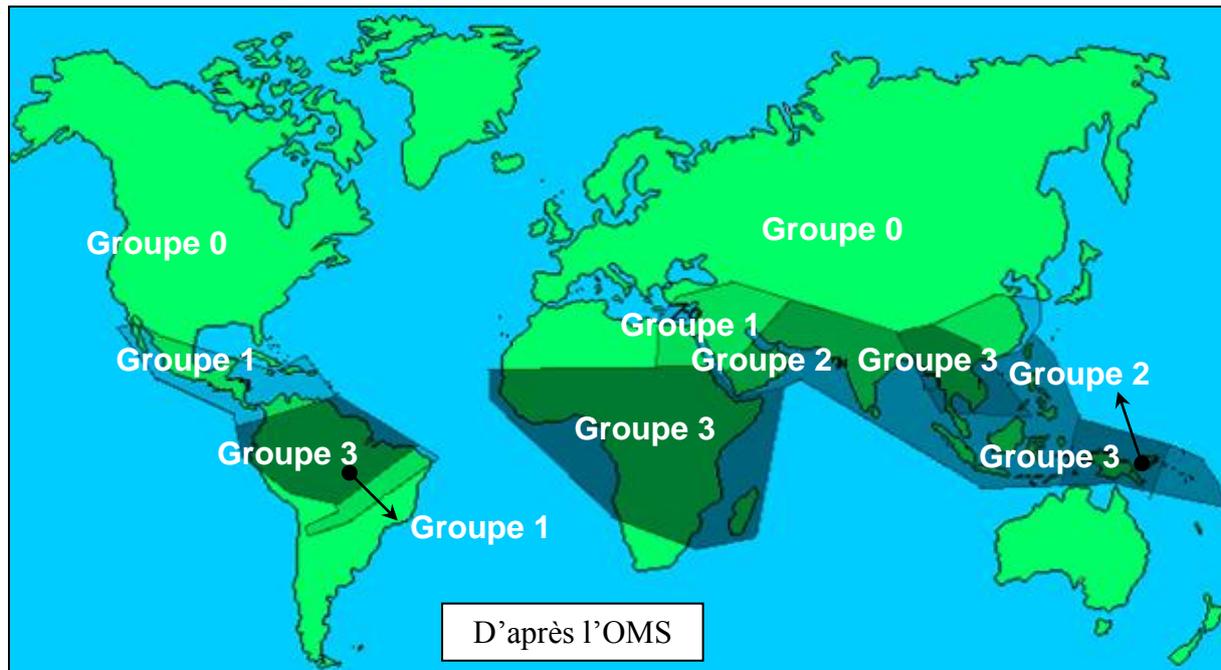


Tableau XI : Chimio prophylaxie chez l'adulte et l'enfant selon les groupes de chimiorésistance

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
Pays du groupe 2	CHLOROQUINE + PROGUANIL 100mg/j 200mg/j Nivaquine® + Paludrine® ou Savarine®			Séjour + 4 semaines après retour
	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
Pays du groupe 3	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 Séjour + 1 semaine après retour
	ATOVAQUONE 62,5 mg + PROGUANIL 25 mg	X	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	
	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	X	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° 28 : Répartition des pays par zones à risque de paludisme chloroquino résistant

1.4 - Chimio prophylaxie selon la durée du séjour

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 piques 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.

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 piques 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.

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

4- Séjours itératifs de courte durée

Certains professionnels sont amenés à faire des séjours brefs et répétés pendant plusieurs années, voire 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





réfèrent 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, est nécessaire. La prescription d'un traitement présomptif est envisageable chez ces personnes.

1.5 - La chimioprophylaxie en Tunisie :

- Liste des médicaments antipaludiques dédiés à la chimioprophylaxie :

- Méfloquine Cp 250 mg (Mephakin[®])
- Atovaquone-proguanil (chlorhydrate) Cp 250 mg/100 mg
- Atovaquone-proguanil (chlorhydrate) Cp 62.5 mg/25 mg (enfant)

- 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 des groupes 2 (chloroquino-résistance signalée) ou 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, 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 mérite d'être réintroduite dans l'arsenal thérapeutique 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 antivectorielle qui vise les anophèles adultes et surtout les stades larvaires. Produits abandonnés, on utilise des produits à effet choc (knock-down)

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 pyréthrinoïdes ou faire brûler dans la chambre, la nuit, des serpentins (tortillons) antimoustiques contenant des pyréthrinoïdes (tableau X).
- 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 XII : Produits répulsifs*

Catégories d'âge	Substance active	Concentrations	Formulations commerciales
De 30 mois à 12 ans	Citriodiol ¹ IR 3535	20 0 50 % 20 à 35 %	Mosiguard (spray) 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 Tropic ⁶ (spray ou roller), Mouskito Travel ⁶ (stick), Mouskito Tropical ⁶ (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	Aux mêmes concentrations sauf pour le DEET : de 20 à 50%	Tous ceux cités ci-dessus + Insect écran peau adulte (gel ou spray), King Pikpa adultes, Repel insect adultes
	+ KBR 3023 ³	20 à 35 %	Insect écran spécial tropiques
Femmes enceintes	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 : Akipic, Mousticana, moustidose et Preventpic.

2-2- La lutte anti vectorielle

L'objectif principal de cette 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

2-2-1- La 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, dans les gîtes, de prédateurs ;
- action chimique : épandage de larvicides (avec ou sans modification du milieu naturel).

La lutte physique

C'est une modification intentionnelle du biotope, qui vise à faire disparaître ou réduire par des moyens physiques les nappes d'eau de surface 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, boisement, 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. 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.

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 empoissonner. 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.

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.

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.). D'une façon générale, les travaux de génie sanitaire peuvent être améliorés par un boisement des surfaces assainies.



5. Le boisement

Il est bénéfique et rentable de prévoir la plantation d'arbres, Eucalyptus ou autres végétations hydrophiles, dans les sols humides regroupant plusieurs résurgences d'eau à faible débit ou des écoulements continus. Il est surtout réalisable dans les terrains à caractère domanial ou collectif.

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.

La lutte biologique

- 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° 29 : Poisson larvivoire *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 ;
- 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.

- Bio insecticides :

Des applications de bio insecticides à base de *Bacillus thuringiensis* ou *Bacillus sphaericus*, se sont avérées prometteuses et ont été récemment homologuées en Tunisie, 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].

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

L'épandage d'huiles (végétales) 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.).

- 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.

La lutte chimique

Il s'agit de répartir, uniformément et périodiquement (selon la rémanence du produit), une certaine quantité de pesticide sur la surface de l'eau qui abrite les gîtes larvaires, et d'exposer ainsi les larves à une dose létale déterminée. Le larvicide le plus utilisé en Tunisie est un organophosphoré (Abate) qui agit par ingestion.

2-2-2- La lutte anti adulte



Les insecticides peuvent continuer à jouer un rôle important dans la lutte contre les moustiques au stade adulte. Le recours à ces produits doit répondre à certaines règles :

- suspendre l'utilisation des insecticides vis-à-vis desquels les populations cibles ont développé des niveaux de résistance élevés ;
- 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.
- les insecticides utilisés dans la lutte contre les moustiques, en Tunisie, sont à base de 6 substances actives : chlorpyriphos, téméphos, pirimiphos méthyl, fenitrothion, (OPs), perméthrine et deltaméthrine (PYRs) [Daaboub J. 2008].
- la pulvérisation contre les adultes est effectuée par soit par les swing-fog (dans les villes) ou par pulvérisation aérienne.



Figure n° 30 : Différentes techniques de lutte (épandage, pulvérisation)

3- Le 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 pro
- longé 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 artéméther-luméfántrine (Riamet[®] ou Coartem[®]) (Tableau XIII). La méfloquine et l'halofántrine (en raison de sa cardio-toxicité potentielle) ne sont pas satisfaisantes.

Tableau XIII : 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
Artéméther-Luméfántrine (Riamet [®] ou Coartem [®])	4 comprimés en 1 prise, 2 fois par jour, pendant 3 jours.	Avec une collation ou un repas

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 6 :

LE CONTROLE DU PALUDISME

Le contrôle du paludisme doit prendre en compte les situations épidémiologiques multiples et changeantes de cette parasitose. 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 de mesures de protection par la population.

Pour la Tunisie et pour les pays appartenant à la zone où la transmission est considérée comme interrompue tels l'Egypte, la Libye, l'Ile Maurice et les Seychelles, la stratégie doit être axée sur la prévention de la réintroduction du paludisme. Pour cela, la prise en charge précoce et correcte doit être fondée sur l'application, par les personnels de santé, de schémas thérapeutiques adaptés selon les régions, de mesures anti vectorielles sélectives, sans oublier l'assainissement du milieu et l'information de la population. Cela suppose une contribution active des autorités par des actions périodiques de formation des personnels de santé au diagnostic et au traitement des différents cas de paludisme ; l'information de la population sur les dangers d'une automédication incorrecte en dehors des structures de santé ; l'amélioration des circuits de distribution des antipaludiques avec la création de réserve de médicaments efficaces, et utilisés de façon rationnelle.

En Tunisie toutes ces actions doivent être complétées par :

1- La 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, dans un premier temps.





2- La Surveillance entomologique

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

L'OMS recommande « une approche systématique au contrôle des vecteurs, basée sur l'évidence et les connaissances de la situation locale. », une approche appelée « Integrated Vector Management » [Prise en charge 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 de l'anophèle à travers le pays faisant de notre territoire une zone réceptive aux *Plasmodiums*. Comme il est utopique de viser l'éradication de ces moustiques, la stratégie doit se baser sur la surveillance. Les principaux objectifs sont l'identification des espèces endémiques, l'établissement de leur distribution géographique par la cartographie de leurs gîtes et la mesure de leur densité et leur sensibilité aux insecticides.



Figure n° 31 : Entomologiste à l'œuvre au laboratoire.

La surveillance entomologique est un travail multi sectoriel faisant intervenir le ministère de la santé publique (DSSB, DHMPE et Institut Pasteur de Tunis), le Ministère de l'agriculture et des ressources hydrauliques, le Ministère de l'intérieur et des collectivités locales (services d'hygiène, municipalités) et le Ministère de l'environnement et du développement durable. La formation du personnel, afin de renouveler les compétences, et la coordination inter sectorielle sont cruciales.

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. Dans ce cadre, une attention particulière doit être accordées 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.

3- Les activités de lutte contre les moustiques par des méthodes alternatives et l'utilisation rationnelle des insecticides.

Les principales activités de lutte contre les *Anophèles* s'intègrent parmi les actions contre les nuisances des 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 :

- la résistance croissante des moustiques aux principaux insecticides, DDT et pyréthrinoïdes 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 ;
- l'évolution des comportements des anophèles, en réaction aux insecticides (migration vers des zones plus hospitalières).

Il est donc 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.

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.

4- La 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.

5- L'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 planches produites en 2000, etc.)

6- Les 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 doit être basée sur une analyse du fonctionnement du système de santé et demandera qu'on procède à 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 lutte.





7- La 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.

8- La 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 priorité des actions futures à entreprendre.

9- Le 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 récente de la combinaison artéméter-luméfántrine (Coartem[®]) permet de disposer de plus de possibilités pour le traitement des accès palustres dus à *P. falciparum*. La demande de réintroduction de la chloroquine dans l'arsenal thérapeutique tunisien, aussi bien curatif que prophylactique, mérite d'être prise en considération 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'épidémiologie vis-à-vis de la résistance et de la pharmacovigilance.





10- L'éducation 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, malgré leur niveau intellectuel assez élevé : 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 compliance 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 7 :

LES 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- Le 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 favorisants 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, de 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- Les 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/Ctry Info](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- Les 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>].

En France, environ 4000 cas de paludisme importé sont enregistrés chaque année, soit une proportion de 1 à 2% des personnes qui se sont rendues dans des pays d'endémie palustre. Parmi les sujets infectés, 20 à 40 décèdent. 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- La 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° 32). 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.





Madame, Monsieur le voyageur

Vous partez en voyage, nous vous souhaitons un bon séjour et un excellent retour dans votre pays.

Au cours de ce voyage votre santé risque d'être exposée à certains problèmes.

Nous vous proposons ces mesures préventives et nous souhaitons que vous en teniez compte.

A. — AVANT LE DEPART

Consulter l'une des agences du contrôle sanitaire aux frontières ou l'Institut Pasteur de Tunis pour se renseigner sur le règlement sanitaire exigé par les pays à visiter et les mesures nécessaires de prévention contre les maladies.

1) La fièvre jaune :

La fièvre jaune sévit d'une façon endémique dans certains pays de l'Afrique et de l'Amérique du Sud.

Si vous vous rendez dans l'un de ces pays vous devez vous vacciner contre cette maladie à l'Institut Pasteur de Tunis au moins dix jours avant votre départ et vous faire délivrer un certificat international de vaccination qui sera authentifié aux services du contrôle sanitaire, aux frontières (Aéroport, Port, F. Terrestres).

2) Le Paludisme : (Malaria)

Cette maladie sévit dans la plupart des pays Africains, Asiatiques et Sud Américains.

Si vous vous rendez dans un pays impaludé, vous devez utiliser les médicaments préventifs qui vous seront délivrés gratuitement par les Services du Contrôle Sanitaire aux Frontières et que vous utiliserez selon le schéma thérapeutique préconisé.

3) Maladies chroniques (Diabète, Hypertension...) :

Ne pas oublier de prendre avec vous les médicaments nécessaires en quantités suffisantes.

B. — PENDANT LE SEJOUR

- * Veiller à l'hygiène personnelle
- * Ne consommer que des aliments et des liquides sûrs
- * éviter les excès de fatigue, d'exposition à la chaleur et à l'humidité, d'activité physique, d'alimentation et de boisson surtout alcoolique.
- * porter des vêtements et des chaussures appropriés.

1) Le paludisme :

Dormir si possible dans des pièces climatisées ou protégées de moustiquaires en utilisant des insecticides pour éliminer tous les moustiques qui auraient pu pénétrer malgré les moustiquaires; en utilisant aussi des insectifuges sur les parties du corps qui ne sont pas couvertes et porter des vêtements qui protègent tout le corps.

La prophylaxie médicamenteuse doit se faire une semaine avant le départ en insistant sur le respect de la posologie et l'horaire des prises.

2) La bilharziose

Eviter de vous baigner dans des eaux douces susceptibles d'être infestées par le mollusque hôte de la bilharziose.

3) Maladies sexuellement transmissibles

Etre conscient du grand danger que constituent les maladies à transmission sexuelle dans de nombreuses régions du monde.

4) Les maladies diarrhéiques

En cas de diarrhée, buvez beaucoup de liquide et surtout la solution d'oralite.

5) Morsures des animaux

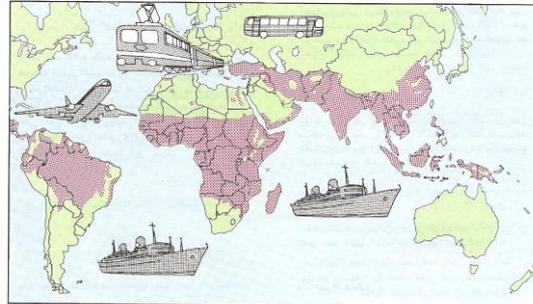
En cas de morsure d'animal, lavez bien la morsure avec de l'eau et du savon et consultez vite le médecin.

C. — APRES LE DEPART

- 1) Continuer la prophylaxie médicamenteuse six semaines après votre départ de la zone impaludée.
- 2) Contacter le Centre de Soins le plus proche pour informer le personnel de la santé que vous êtes dans une zone impaludée.

الجمهورية التونسية
وزارة الصحة العمومية

صحة المسافر



المصادر : ادارة الرعاية الصحية الاساسية

Figure n° 32 : 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.

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.





Il est certain que ces recommandations ne constituent pas les seules tâches 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.





CHAPITRE 8

LA RECHERCHE OPERATIONNELLE

1- Programmes de recherche

Trois types de recherche contribuent à un contrôle et une élimination efficaces du paludisme:

1. la recherche et développement axés sur la mise au point de nouveaux outils ;
2. la recherche visant à orienter les stratégies de lutte
- 3- la recherche sur les opérations à mettre en œuvre pour éliminer le paludisme.

- **La recherche et le développement** sont nécessaires pour créer de nouvelles interventions antipalustres et optimiser celles déjà existantes, notamment au niveau des **outils de la lutte** antivectorielle, du **diagnostic**, des **médicaments** et de la **vaccination**. Pour le contrôle du paludisme, les outils de lutte contre le paludisme devront accroître la facilité d'utilisation opérationnelle et la compliance au traitement, minimiser le risque d'émergence de chimiorésistance (notamment à l'artémisinine) et de résistance des moustiques aux insecticides, et permettre un diagnostic précis. Les outils nécessaires à l'élimination du paludisme devront favoriser l'interruption de la transmission et cibler les porteurs asymptomatiques.
- **La recherche visant à orienter les décisions stratégiques** permettra de définir les types d'intervention et les programmes les mieux adaptés aux différents contextes. En ce qui concerne le **contrôle du paludisme**, la recherche devra porter sur le **diagnostic** chez des enfants âgés de moins de 5 ans dans les zones où la transmission est élevée, l'utilisation optimale des **insecticides**, l'utilisation des **traitements préventifs intermittents** chez les nourrissons et les enfants .
- **La recherche sur les opérations et leur mise en œuvre** est essentielle pour comprendre l'utilisation et l'efficacité des interventions sur le terrain et améliorer la réalisation et la qualité des interventions prophylactiques et thérapeutiques. Au niveau du contrôle du paludisme, la recherche axée sur les systèmes de santé est nécessaire pour améliorer la réalisation des interventions, la recherche comportementale pour améliorer la compliance au





traitement et la recherche sur les nouvelles technologies de suivi et d'évaluation pour améliorer la gestion des programmes afin de prévenir la réintroduction du paludisme à travers les frontières internationales.

Diagnostic

La recherche sur le développement de meilleures méthodes de diagnostic doit être renforcée. Elle doit porter sur :

- le développement de méthodes de diagnostic rapide permettant une estimation quantitative ou semi quantitative de la parasitémie et l'amélioration de la sensibilité des tests ;
- l'identification de marqueurs biologiques permettant de prédire le pronostic, l'échec thérapeutique et la résistance aux antipaludiques ;
- une meilleure compréhension de la biologie du parasite chez l'hôte comme par exemple l'implication de la persistance des antigènes après l'élimination du parasite du sang dans l'échec thérapeutique et le développement de la chimiorésistance ;
- la démonstration d'une relation directe entre le recours non rationnel aux antipaludiques et le développement de la résistance. Si cette relation est prouvée elle peut renforcer le besoin de la mise au point de tests de diagnostic – y compris les TDR – afin d'améliorer le diagnostic biologique et éviter ainsi le mésusage des antipaludiques.

Médicaments

Il faudra mettre au point des présentations pédiatriques pour toute une série d'antipaludiques afin d'améliorer la précision et la fiabilité des doses.

Les programmes de pharmacovigilance visant à documenter l'issue des grossesses au cours desquelles il y a eu exposition aux CTA et, si possible, le développement des nourrissons, sont encouragés de manière à ce que les recommandations futures reposent sur une base plus solide.

Chimiorésistance

Avec la progression de la résistance aux antipaludiques disponibles, et compte tenu de l'absence d'une réponse adéquate de l'industrie pharmaceutique à ce problème, le nombre d'antipaludiques peu coûteux, bien tolérés et efficaces ne cesse de diminuer. D'un point de vue opérationnel ou clinique, il existe peu d'équipes capables d'examiner tous les aspects de la chimiorésistance. Un réseau de collaboration Nord Sud des instituts de recherche est sans aucun doute indispensable pour mener des





études approfondies sur la chimiorésistance :

- standardisation des techniques (test *in vivo*, test *in vitro*, protocole utilisant PCR et/ou séquençage, CLHP) afin de favoriser les échanges entre les équipes et de pouvoir apporter de meilleurs outils pour établir la chimiorésistance, ce qui serait une des premières étapes pour obtenir des données fiables sur son épidémiologie et pour orienter les programmes nationaux de lutte contre le paludisme.
- Développement de nouveaux marqueurs de la chimiorésistance

Insecticides

Des travaux de recherche sur le comportement des moustiques, la lutte contre ces insectes et les mécanismes physiologiques et génétiques du processus de la résistance peuvent contribuer énormément à l'utilisation rationnelle des insecticides et à la mise au point de nouvelles molécules efficaces et respectueuses de l'environnement. Parmi les thèmes de recherche pouvant être proposés :

- le suivi des taux et des mécanismes de résistance aux insecticides et de leur évolution chez les populations d'anophèles ;
- les préférences trophiques de certaines espèces d'anophèles en fonction des conditions du milieu ;
- les effets non désirables de l'utilisation des insecticides dans la lutte contre les moustiques sur l'environnement.

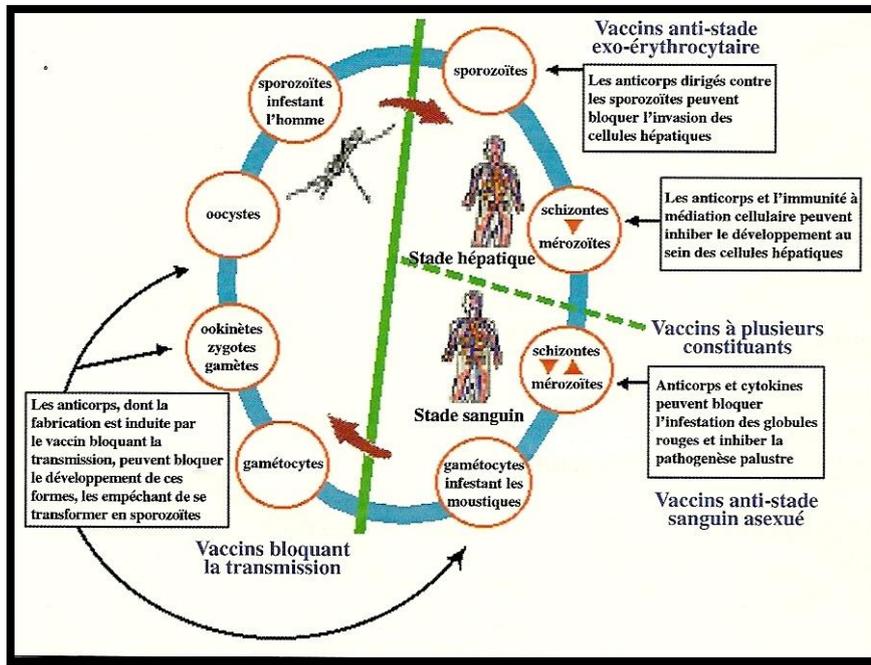
2- Perspectives de la vaccination

Il n'existe actuellement aucun vaccin contre les maladies parasitaires. Concernant le paludisme, la grande difficulté réside dans l'impossibilité de cultiver les parasites en quantités suffisantes pour faire des vaccins de manière traditionnelle, soit à partir d'organismes vivants mais affaiblis, soit à partir de préparations d'antigène brut. De ce fait l'accent a été mis sur les vaccins préparés à partir de peptides de synthèse, de protéines recombinées ou d'ADN (séquences nucléotidiques codant pour un antigène donné).

L'une des difficultés rencontrées jusqu'ici dans les essais cliniques est que la plupart des vaccins n'ont pas eu les effets qu'ils avaient montrés en conditions expérimentales chez des modèles animaux. L'apparition de nouveaux adjuvants plus puissants destinés à l'homme, devrait pouvoir surmonter ce problème. Le fait qu'il n'existe aucun bon système de pseudo criblage *in vitro* pour évaluer l'efficacité de différents vaccins au laboratoire constitue une limite certaine à cette recherche et signifie que les



vaccins doivent être testés de façon expérimentale, souvent chez des modèles animaux onéreux chez qui les tests sont longs, notamment chez le singe.



OMS/TDR

Figure n° 33 : Voies de recherche pour le développement d'un vaccin antipaludique

Un autre problème vient de ce que les *Plasmodium* ont développé des systèmes complexes pour contourner les réponses immunitaires de l'hôte. Ils expriment différents antigènes lors de chacun des stades du cycle évolutif : phases d'intense multiplication asexuée chez l'homme (d'abord dans les cellules du foie - phase hépatique - puis dans les globules rouges - phase érythrocytaire -) et une phase de reproduction sexuée chez l'insecte. Ils sont souvent capables de modifier ces antigènes lorsque l'hôte élabore une réponse immunitaire contre eux. Les différentes souches peuvent également exprimer différentes formes des mêmes antigènes. Un vaccin à plusieurs constituants visant à couvrir plusieurs antigènes pourrait résoudre ce problème, mais serait extrêmement complexe et difficile à mettre au point. Enfin, la complexité des essais cliniques au cours desquels doivent être mesurées la baisse de la morbidité et de la mortalité après vaccination par un vaccin candidat constitue une autre difficulté pour la mise au point d'un vaccin.

Malgré ces difficultés, un vaccin expérimental a révélé une efficacité incontestable et entamera, en 2009, la dernière phase d'essais avant la demande d'homologation. Nommé RTS,S, ce vaccin mis au point par le laboratoire britannique *Glaxo Smith Kline* (GSK), d'abord testé sur des volontaires aux Etats-Unis, a ensuite été administré à titre expérimental à diverses populations africaines. Une





première étude a été conduite en Tanzanie auprès de 340 enfants âgés de moins d'un an. Le but était également de déterminer s'il ne risquait pas de perturber la réponse immunitaire d'autres vaccins administrés simultanément à 8, 12 et 16 semaines de vie. Pour cela, la moitié des enfants ont reçu la série de vaccins habituels et le vaccin antipaludéen en complément, ce dernier étant remplacé par un vaccin contre l'hépatite virale B dans le second groupe. Le RTS,S s'est révélé capable de réduire de 65% le nombre d'infestations par paludisme, et aucune interaction fâcheuse n'a été constatée, à condition que l'ensemble des vaccins soient administrés en même temps. Une seconde étude effectuée au Kenya sur un groupe de 894 enfants âgés de 5 à 17 mois était destinée à tester l'innocuité et l'efficacité du vaccin en présence d'un adjuvant (ASO1E) censé augmenter sa réponse immunitaire. La moitié des enfants ont reçu le RTS,S tandis que les autres recevaient un vaccin contre la rage. Cette fois, une réduction des atteintes dues au paludisme de 53 % a été démontrée sur une période moyenne de huit mois, alors qu'une campagne antérieure ne faisait état que d'une baisse de 35 % seulement en présence d'un autre adjuvant (ASO2) [Bejon P. et Coll. 2008]. La phase finale (phase III) des essais cliniques est programmée pour l'année prochaine dans sept pays d'Afrique, avant d'introduire une demande d'homologation auprès des autorités sanitaires. Il s'agit du premier vaccin contre le paludisme à avoir démontré une protection importante dans les études cliniques menées en laboratoire ainsi que sur le terrain.

Manifestement, le monde a besoin de façon urgente d'un vaccin efficace et sûr pour gagner la guerre contre cette terrible maladie. Mais, les perspectives de vaccination restent encore bien limitées et incertaines en dépit des progrès réalisés. En effet, rien ne permet de garantir que les approches actuellement prometteuses permettront de mettre au point un vaccin antipaludique ayant un bon rapport coût/efficacité. Grâce aux nouvelles technologies et au soutien politique et financier accru dans ce domaine, le vaccin antipaludique pourra être commercialisé dans les dix années à venir.

3- En Tunisie

La recherche tunisienne en santé est multiple et variée. Elle met en jeu plusieurs types de recherche qui se complètent allant du domaine fondamental au domaine clinique et épidémiologique. Pourtant, concernant le paludisme, cette recherche reste fragmentaire portant sur des études épidémiologiques descriptives et évaluatives, des méthodes diagnostiques et thérapeutiques et des interventions de santé publique dans le cadre du programme de lutte. La recherche a porté aussi sur l'étude du milieu et du comportement des vecteurs et le recensement des espèces d'anophèles dans certaines régions ciblées ponctuellement.





Mais même si la Tunisie n'est pas un pays d'endémie donc non prioritaire pour les pourvoyeurs de fonds internationaux, il est indispensable de soutenir une recherche appliquée sur le paludisme en Tunisie pour travailler sur des thématiques de recherche dont les principales questions pourraient être :

- l'analyse un à un des différents éléments qui contribuent à la réceptivité des anophèles endémiques en Tunisie aux souches plasmodiales d'importation identifiées et celles sévissant dans les pays avec lesquels la Tunisie est voisine ou entretient des échanges importants. Il est particulièrement utile d'estimer celles d'*A. sergenti* et *A. multicolor* à *P. falciparum* afro-tropical afin d'évaluer l'ampleur du risque de réimplantation de l'endémie.
- l'étude des problématiques de prise en charge des malades (traitement curatif, chimioprophylaxie...) et les solutions à y apporter.

La situation du paludisme dans le monde fait qu'il est aujourd'hui urgent de procéder à des essais et à des recherches opérationnelles dans les différentes situations épidémiologiques cliniques. L'OMS, à travers le TDR, soutient actuellement certains projets de recherche opérationnels, destinés à s'atteler à résoudre ces problématiques.





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 diagnostic 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. 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,
- la participation effective des populations aux initiatives de lutte et
- l'engagement des dirigeants politiques.

Il faut rester confiant que cette Initiative unique 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.





TROISIEME 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.
- Anonymes - 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.
- Anonymes – 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'anophèle 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.
- Bayoudh 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., Rhaïem 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, Rhaïem 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., Rhaïem 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.
- 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.
- 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 2007.





- <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 mono-infection. 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.
- 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.
- 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^è Journée du comité consultatif technique Maghrébin sur les changements climatiques, Alger, Mai 2002.
- Anonyme. XII^{ème} 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.
- 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 (Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire) 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 JP - Paludisme. In «Nozais JP, Datry A, Danis M - Traité de parasitologie médicale». Pradel ed, Paris 1996, pp 99-138.
- 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**: 264-7.
- 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, M Le Bras. 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. *Archs. Inst. Pasteur Tunis* 1981; 58: 265-279.
- Peigne B, Ferre P, Fournet Jp, Beguë P. Paludisme congénital : une réalité à ne pas méconnaître. A propos d'une observation. *Sem hôp. Paris* 1988; 64: 1515-1517.
- Ramsdale Cd, 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, 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 Cd, Coluzzi M - Receptivity to malaria in Europe. *Bull OMS* 1975, 52 : 109-11.





ANNEXES





ANNEXE 1

WORLD HEALTH
ORGANIZATION

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ

CONFERENCE INTER-REGIONALE
SUR LE PALUDISME POUR LES REGIONS
DE LA MEDITERRANEE ORIENTALE ET
DE L'EUROPE

WHO/Ma1/163-6
11 avril 1956

FRANCAIS SEULEMENT



INFORMATIONS SUR LE PROGRAMME DE LUTTE ANTIPALUDIQUE
EN TUNISIE¹

1. Etat actuel de la lutte antipaludique dans le pays

- 1.1 Population du pays, récemment estimée : 3 500 000 habitants.
1.2 Nombre d'habitants vivant dans les régions impaludées : 909 600.
1.3 Statistiques de morbidité et de mortalité par paludisme pour les derniers onze ans :

Années	Morbidité (cas de paludisme déclarés)
1944	4 777
1945	4 711
1946	7 855
1947	12 754
1948	16 166
1949	12 414
1950	3 884
1951	2 032
1952	656
1953	1 687
1954	3 740

Le paludisme est une maladie à déclaration obligatoire.

- 1.4 Population totale directement protégée contre le paludisme en 1953, par une quelconque des méthodes de lutte : 590 000 habitants.
1.5 Régions dont la population était directement protégée en 1953 :
Béjà - Souk-El-Khémis - Souk-El-Arba - Chardimaou - Aïn Draham -
Tabarka - Cap Bon - Sahel - Région de Gabès et oasis du Sud tunisien.

¹ Selon les renseignements fournis au Bureau régional de l'Europe de l'OMS par le Ministère de la Santé publique, Tunis, en date du 13 février 1956.





WHO/Mal/163-6

Page 2

HEALTHY PEOPLE
MINDS AND BODIES

- 1.6 Données détaillées dans l'Annexe I.
- 1.7 Informations sur l'évaluation des résultats de la campagne :

D'une manière générale, en 1934 on pouvait observer :

un index splénique global de 73,90 %

un index plasmodique global de 70 %.

Nous trouvons en 1951, 1952 et 1953 les résultats suivants avant la campagne :

Année	Index splénique	Index plasmodique*
1951	15,10 %	4,91 %
1952	11,83 %	3,89 %
1953	6,19 %	2,54 %

En 1955, après la campagne annuelle, nous relevons dans la région la plus impaludée, le Secteur No III de Béjà, les index plasmodiques suivants :

Circonscription médicale	Index plasmodique après la lutte*
Béjà-Banlieue	0 %
Béjà-Banlieue	0,41 %
	0 %
Souk-El-Khémis	0,90 %
Souk-El-Khémis	0 %
	0 %
Souk-El-Arba	0 %
	0,47 %
	0 %
Chardimaou	0,38 %
	0 %
	0,43 %
	0 %
Aïn Draham	0 %
	0,65 %
	0,80 %
	0 %
Tabarka	0,52 %
	0,58 %
	1,19 %

* Nombre et âge des sujets examinés non indiqués (Ed)





2. Organisation et méthodes du programme actuel et formation du personnel

2.1 Organisation

En 1933, une épidémie massive cause environ 10 000 décès dans la seule région du lac de Kelbia. Le Gouvernement organise alors la lutte contre le paludisme.

La Tunisie est divisée en trois secteurs, dirigés chacun par un médecin inspecteur. Les médecins de la Santé publique sont chargés dans leur circonscription de recruter le personnel, de le diriger, de dépister les foyers et les malades.

Chaque circonscription médicale est divisée en secteurs; à chaque secteur est dévolu un infirmier itinérant le parcourant suivant un programme et un rythme déterminés à l'avance. L'infirmier itinérant dépend directement du médecin hygiéniste-épidémiologiste. Son rôle consiste à traiter les paludéens, dépister les porteurs de germes, les grosses rates, pratiquer la prophylaxie antipaludique collective inscrite dans son programme, repérer les gîtes larvaires, faire des prises de sang pour l'établissement des index plasmodiques. Ils dépistent par la même occasion les maladies infectieuses autres que le paludisme (typhus, variole, récurrente, typhoïde, etc.)

En 1942, à la suite des opérations de guerre, le Service est désorganisé et l'épidémie de paludisme est en nette recrudescence.

En 1946, le Service d'Hygiène reprend la prophylaxie collective du paludisme par la prémaline* (commencée en 1934) dans la région du Cap Bon et de Gabès, où en 1945 une sérieuse poussée épidémique estivo-automnale s'était manifestée. Conjointement, il fut décidé de reprendre la lutte antilarvaire.

En 1948-49, les conditions météorologiques font craindre l'éclosion d'une grave épidémie. Il est alors décidé d'assurer l'autonomie du Service de lutte contre le paludisme et les mesures de prophylaxie sont étendues à tous les foyers sans distinction. La lutte est toujours menée au moyen de médicaments synthétiques, de quinine et de produits antilarvaires.

* Association de mepacrine 0,10 g et de Rodopréquine 0,01 g. Nous rappelons que la Rodopréquine se compose de parties égales de Rhodoquine et de pamaquine.





WHO/Mal/163-6

Page 4

2.2 Méthodes de lutte antipaludique

2.2.1 Seules les méthodes antilarvaires sont appliquées en Tunisie. On considère que les insecticides à effet rémanent ne sont applicables que dans des agglomérations modernes.

2.2.2 Les médicaments antipaludiques constituent un précieux adjuvant de la lutte antilarvaire. Leur degré d'utilisation est fonction de l'importance des gîtes larvaires et de la démographie de la région considérée. Les médicaments employés sont la "Prémaline N", la chloroquine et l'amodiaquine. En 1955, l'amodiaquine à 0,10 g a été utilisée dans la prophylaxie collective pour adultes et enfants, avec deux distributions mensuelles.

3. Plans d'avenir

1) Relever le standard de vie :

Assistance sociale (secours en vêtements, en nourriture et principalement lait pour les nourrissons; cantines scolaires, abolition du chômage par créations de chantiers directement liés au paludisme, assainissement, drainage et régularisation des points d'eau stagnants).

2) Amélioration de l'habitat : création de maisons type, loin des gîtes larvaires.

3) Education de la masse afin de la préserver du paludisme par une grande propagande : radio, journaux, cinéma, conférences, tracts et affiches.

4) Augmenter le nombre du personnel soignant muni du diplôme de l'Ecole professionnelle d'Assistance aux malades, les spécialiser dans le domaine du paludisme, mettre à leur disposition des moyens rapides de locomotion.

5) Intensification de la lutte antilarvaire - équipes motorisées - épandage aérien pour les endroits inaccessibles.

6) Distribution accrue de médicaments synthétiques chez les enfants sous une forme facilement absorbable (inclusion dans du lait concentré en tube).





WHO/Mal/163-6

Page 5

ANNEXE I

Annexe I

Année (1953 ?)

1. Superficie du territoire couvert par la lutte : 42 000 km²
2. Nombre de maisons d'habitation ou autres locaux traités :)
3. Population directement protégée (c.à.d. habitant dans les locaux aspergés) :) Voir texte 2.2.1
4. Population protégée par d'autres méthodes de contrôle : 590 000
5. Nombre de pulvérisations par année : sans objet (voir texte 2.2.1)
6. Insecticides et leurs préparations employés :
 - Total annuel de la consommation (larvicides) :
 - Dieldrine : 60 000 litres (concentration pas donnée)
 - Poudre flottable Péchiney Progil à 5 % HCH : 10 000 kg
7. Dose moyenne d'insecticide par mètre carré pour chaque pulvérisation : (sans objet)
8. Types de pulvérisateurs utilisés :
 - Atomiseur Pasteur tracté
 - Pulvérisateur à dos Vermorel à main
 - Poudreuse à dos Brocal à main
 - Poudreuse à dos Vermoral Rotver lance double
 - Pulvérisateur à dos Paluver à pression
9.)
10.) Sans objet (voir texte 2.2.1)
11.)
12. Coût des opérations par d'autres méthodes de lutte contre les anophèles (opérations antilarvaires)
 - 12.1 Coût total des opérations par année : Frs 18 500 000 (US \$52 725)
Pourcentage de la somme totale, dépensé pour les produits insecticides : 23 %





WHO/Mal/163-6
Page 6
Annexe

13. Coût éventuel des opérations de contrôle par la prophylaxie médicamenteuse

13.1 Coût total par année : Frs 16 119 120 (US \$45 939)

Médicaments utilisés en 1953 :

"Prémaline Nⁿ* : 977 500 comprimés
Chloroquine : 300 000 comprimés à 0,30 g
1 480 500 comprimés à 0,10 g

* Association de chloroquine base 0,10 g et de Rodopréquine 0,01 g.
(Voir également note page 3).





ANNEXE 2

FICHE D'INCIDENT TRANSFUSIONNEL (F.I.T)

1- Structure déclarante

1 - 1 Etablissement de soins :

1 - 2 Service : Unité :

2- Patient

2 - 1 Nom, nom de jeune fille, prénom : Dossier médical N°:

2 - 2 Date de naissance : Sexe : M F

2 - 3 Diagnostic médical :

2- 4 Antécédents :

Obstétricaux Non Oui Préciser : Transfusionnels Non Oui Préciser :Chirurgicaux Non Oui Préciser : Autres (préciser) :**3- Contrôles prétransfusionnels**

3 - 1 Groupage sanguin ABO et Rh :

3 - 2 Phénotype : C c E e Kell Autres :

3 - 3 RAI : Non Oui Date : Résultat :3 - 4 Ag HBs : Non Oui Date : Résultat :Anti-HCV : Non Oui Date : Résultat :Anti-HIV : Non Oui Date : Résultat :3 - 5 Epreuve de compatibilité au Non Oui Date : Résultat :3 - 6 Contrôle ultime au lit du malade : Non Oui Date : Résultat :

**4- Transfusion sanguine****4 - 1** Date et heure de la transfusion sanguine :**4 - 2** Transfusion Sanguine : homologue autologue Volume transfusé :**4 - 3** Indication (s) de la transfusion sanguine :**5- Produit(s) sanguin(s) susceptible(s) d'avoir causé l'incident transfusionnel**

Nature	Numéro		ETS	Imputabilité de

* 1 : douteuse 2 : possible 3 : vraisemblable 4 : certaine

6- Incident transfusionnel**6 - 1** Incident survenu pendant la transfusion sanguine après la transfusion sanguine

Délai :

6 - 2 Gravité de l'incident transfusionnel 1 2 3 4

1 : absence de menace vitale immédiate ou à long terme (frissons-hyperthermie, urticaire...)

2 : morbidité à long terme (maladies virales, paludisme...)

3 : menace vitale immédiate (état de choc, détresse respiratoire...)

4 : décès

6 - 3 Manifestations cliniques et/ou biologiques :



Agitation <input type="checkbox"/>	Fièvre <input type="checkbox"/>	Nausées/vomissements <input type="checkbox"/>
Angoisse <input type="checkbox"/> Choc <input type="checkbox"/> Douleur <input type="checkbox"/>	Frisson <input type="checkbox"/> Hémoglobinurie <input type="checkbox"/>	OAP <input type="checkbox"/> Oligo-anurie <input type="checkbox"/>
Préciser :	Hypo TA <input type="checkbox"/> Ictère <input type="checkbox"/>	S. hémorragique diffus <input type="checkbox"/>
Dyspnée <input type="checkbox"/>	Malaise <input type="checkbox"/>	Sueurs <input type="checkbox"/> Urticaire <input type="checkbox"/>
Autres manifestations (préciser) :		

6 - 4 Diagnostic suspecté ou retenu :

INCIDENT IMMEDIAT (dans les 8 jours)	INCIDENT RETARDE
Manifestations allergiques :	Sérologie positive (négative avant transfusion) :
<input type="checkbox"/> Réactions allergiques	<input type="checkbox"/> VHC
<input checked="" type="checkbox"/> Réactions anaphylactiques	<input type="checkbox"/> VHB
<input checked="" type="checkbox"/> Choc anaphylactique	<input type="checkbox"/> VIH
Incompatibilité immunologique :	<input type="checkbox"/> Autres virus (préciser)
<input type="checkbox"/> ABO	<input type="checkbox"/> Syphilis
<input type="checkbox"/> RH	<input checked="" type="checkbox"/> Paludisme
<input type="checkbox"/> Autres systèmes (préciser)	<input type="checkbox"/> Parasitaire (préciser)
Inefficacité transfusionnelle	<input type="checkbox"/> Bactérienne (préciser)
Infection bactérienne :	Autres infections (préciser)
<input type="checkbox"/> Culture positive (préciser)	Réaction du greffon contre l'hôte
<input type="checkbox"/> Culture en cours	Allo-immunisation :
Surcharge volémique	<input type="checkbox"/> Anti-érythrocytaire (RAI positive)
Syndrome de détresse respiratoire aiguë post-	<input type="checkbox"/> Anti-HLA
Complications métaboliques	<input type="checkbox"/> Autres (préciser)
Purpura post-transfusionnel	Hémochromatose
Autres (préciser)	Autres (préciser)
Inconnu	

Date :..../...../...../

Nom, prénom, signature et cachet du médecin responsable de la transfusion sanguine

NB : Fiche à envoyer dûment remplie à l'établissement de transfusion sanguine (centre de transfusion sanguine ou banque du sang) distributeur des produits sanguins susceptibles d'avoir causé l'incident transfusionnel. Conserver une copie de cette fiche dans le dossier médical du patient.





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 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 et pour avoir accepté de préfacier ce document.

Il remercie pour leur collaboration les Drs M. Hamrouni, D. Gmara, K. Hili et M. Bejaoui de la DSSB ; Mr. J. Daaboub de la Direction de l'Hygiène du Milieu et de la Protection de l'Environnement ; la Direction de la Médecine Scolaire et Universitaire ; toutes les Directions Régionales de la Santé Publique ainsi que Dr A. Garaoui du Bureau de l'EMRO - OMS de Tunis et Mr A. Kebir.

Il remercie également pour leur assistance technique : Pr. A. Bouattour, Pr T. Ben Chaabane, Pr. M. Chakroun, Pr. K. Aoun, Pr. Agr. E. Siala, Pr. O.E.K. Letaïef et Pr. M. Ben Jemaa.

Il remercie aussi Melles J. Lajreb, M. Harabi et H. Jouidi qui ont contribué 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.

Gamétocytes : 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 des 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. Elle peut être due à une recrudescence, à une rechute (dans les infestations à *P. vivax* et *P. ovale* uniquement) ou à une nouvelle infestation.

Revivescence : Récurrence d'une parasitémie asexuée dans les accès palustres à *P. vivax* et *P. ovale*, due à la persistance des stades hépatiques. La revivescence 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.





LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figures :

- Figure 1 : Carte bioclimatique de la Tunisie
- Figure n° 2 : Réseau hydrique
- Figure n° 3 : Densité de la population
- Figure n° 4: L'arbre Quinquina
- Figure n° 5 : Charles Louis Alphonse Laveran (1845-1922)
- Figure n° 6 : Constantine, 1880
- Figure n° 7 : Spécimens de timbres tunisiens commémorant la pensée de Ibn Al Jazzar et le centenaire de l'Institut Pasteur de Tunis
- Figure n° 8 : Evolution du nombre de cas déclarés de 1934 à 1938
- Figure n° 9 : Equipe de désinsectisation en face du service municipal de désinsectisation
- Figure n° 10 : Document d'archive de l'OMS (11 avril 1956) – Information sur le programme de lutte antipaludique en Tunisie.
- Figure n° 11 : Evolution du nombre de cas déclarés de 1944 à 1968
- Figure n° 12 : Equipes d'entomologistes du PNEP sur le terrain.
- Figure n° 13 : Spécimens de timbres postes émis par la Tunisie dans le cadre de la campagne mondiale d'éradication du paludisme
- Figure n° 14 : Evolution du nombre de cas déclarés de 1966 à 1972
- Figure n°15 : Evolution du nombre de cas déclarés de 1966 à 1986
- Figure n° 16 : Zones de risque du paludisme
- Figure 17 : Distribution de l'endémicité de *P. falciparum* au sein des limites globales de risque
- Figure n° 18 : Barrage – Lac collinaire - Canal
- Figure n° 19 : Carte des barrages de Tunisie
- Figure n° 20 : Spécimen de fiche de renseignement (Recto)
- Figure n° 21 : Incidence des cas de paludisme notifiés entre 1992 et 2008
- Figure n° 22 : Evolution du paludisme à *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*
- Figure n° 23: Evolution du paludisme à *P. falciparum*
- Figure n° 24 : Confection d'une goutte épaisse
- Figure n° 25 : Arborisation décisionnelle de prise en charge devant une fièvre du retour d'une zone d'endémie palustre





- Figure n° 26 : Armoise (*Artemisia annua*)
- Figure n° 27 : Cycle biologique et sites d'action des antipaludiques
- Figure n° 28 : Répartition des pays par zones à risque de paludisme chloroquino résistant
- Figure n° 29 : Poisson larvivateur *Gambusia affinis*
- Figure n° 30 : Différentes techniques de lutte (épandage, pulvérisation)
- Figure n° 31 : Entomologiste à l'œuvre au laboratoire.
- Figure n° 32 : Spécimen du dépliant de la DSSB destiné aux voyageurs
- Figure n° 33 : Voies de recherche pour le développement d'un vaccin antipalustre

Tableaux :

- Tableau I : Indicateurs généraux (2008)
- Tableau II : Infrastructures santé publique
- Tableau III : Infrastructures du secteur privé
- Tableau IV : Evolution du personnel médical de la santé
- Tableau V : Fréquence et valeur pronostique des critères 2000 de l'OMS définissant le paludisme grave chez l'adulte
- Tableau VI : Fréquence et valeur pronostique des critères 2000 de l'OMS définissant le paludisme grave chez l'enfant
- Tableau VII : Médicaments antipaludiques utilisables chez l'adulte pour le traitement curatif
- Tableau VIII : Médicaments antipaludiques utilisables chez l'enfant pour le traitement curatif
- Tableau IX : Types de prévention I, II, III et IV dans la liste de l' "International Travel and Health"
- Tableau X : Liste des pays pour lesquels il est nécessaire de prendre une chimioprophylaxie antipaludique (2008)
- Tableau XI : Chimioprophylaxie chez l'adulte et l'enfant selon les groupes de chimiorésistance
- Tableau XII : Produits répulsifs
- Tableau XIII : Traitements curatifs présomptifs chez l'adulte





BIOGRAPHIE

Du

Professeur Bouzouaïa Nouredine

Bouzouaïa Nouredine, né le 18 novembre 1952 à Tunis, a poursuivi ses études médicales à la Faculté de médecine de Tunis de 1970 à 1976, date à laquelle il obtint son certificat de fin d'études médicales. Docteur d'Etat en médecine en 1980, il se spécialise en Médecine interne - Option Maladies infectieuses, en 1983. Il est titulaire du CES de Bactériologie Virologie clinique (Tunis - 1981), du CES en Statistiques Appliquées à la Médecine (Paris – 1982) et du Certificat en Méthodologie des essais cliniques (Tunis -1993). En décembre 1991, il est Maître de conférences agrégé de Maladies infectieuses et en décembre 1997, Professeur dans la même spécialité.

Depuis 1984, date d'obtention de son Assistanat, il a occupé plusieurs fonctions dont celles d'enseignant à la Faculté de médecine de Tunis. Chef de service des Maladies infectieuses au CHU de Monastir, en 1992, il est notamment président ou membre de plusieurs comités techniques et commissions nationales et régionales, président du Collège des Maladies infectieuses, Microbiologie et Parasitologie et président de la Commission nationale des anti infectieux et anti parasitaires au Ministère de la santé publique (DPM).

En octobre 2002, il est chargé de la direction de l'Ecole supérieure des sciences et techniques de la santé de Monastir avant d'être nommé, en Juin 2005, Directeur général de la santé au Ministère de la santé publique, poste qu'il occupa jusqu'à sa nomination, en mars 2008, en qualité de Président directeur général de BiotechPole Sidi Thabet et Chargé de mission auprès du Ministre de la santé publique.

Il est auteur de nombreuses monographies, publications scientifiques dans des revues tant nationales qu'internationales et autres rapports nationaux dans les domaines relevant des antibiotiques et des maladies infectieuses et transmissibles. *Bouzouaïa Nouredine*, est membre du Laboratoire de recherche sur la résistance aux antibiotiques, expert clinicien investigateur en infectiologie et consultant pour la planification de stratégies de contrôle et de lutte contre certaines maladies infectieuses et transmissibles (DSSB, OMS-EMRO, ONUSIDA). Il est membre-fondateur de la Société tunisienne de pathologie infectieuse et membre de nombreuses sociétés savantes et associations.





INDEX

A

A. algeriensis · 58
A. cineris (syn. *A. hispaniola*) · 37, 58
A. claviger · 37, 58
A. dthai · 37, 58
A. gambiae · 10, 61
A. labranchiae · 37, 58, 59, 60, 61, 121, 135, 136
A. marteri · 37, 58
A. multicolor · 37, 58, 59, 61, 146
A. petragrani · 37, 58
A. plumbeus · 37, 58
A. sergenti · 37, 58, 59, 61, 146
A. superpictus · 37, 58
A. ziemanni (Syn. *A. coustani*) · 37, 58
Artémisinine · 84, 156
Atovaquone-proguanil · 82, 84, 88, 93, 95, 156

C

Chimioprophylaxie · 3, 4, 101, 105, 106, 107, 108, 111, 113, 174
Chimiorésistance · 142
Chloroquine-proguanil · 140
Clindamycine · 85, 90
Co infestation · 91
Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine · 170

D

Doxycycline · 85, 90, 104

E

Enfant · 90, 100, 111

F

Femme enceinte · 90, 93, 100, 111
Fièvre tierce bénigne · 7

G

Gambusia · 37, 121, 122, 128, 174
Gravité · 167

H

Halofantrine · 90, 96
HRP-2 · 77, 78, 79

I

Insecticide · 37, 119, 120, 126, 172

L

Lutte chimique · 120

M

Méfloquine · 83, 89, 96, 104, 106, 115, 130, 158
Morbidité · 10

O

OMS · 7, 8, 11, 12, 14, 15, 27, 34, 37, 51, 54, 59, 67, 68, 69, 70, 74, 77, 87, 91, 93, 97, 98, 101, 105, 109, 127, 131, 134, 146, 147, 149, 150, 151, 152, 153, 155, 169, 173, 174

P

P. falciparum · 6, 8, 10, 11, 37, 52, 58, 60, 61, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 77, 78, 79, 80, 87, 91, 92, 93, 97, 98, 100, 105, 107, 113, 115, 128, 130, 134, 135, 136, 139, 146, 173
P. malariae · 10, 37, 58, 63, 66, 67, 73, 78, 87, 91, 98, 105, 131, 173
P. ovale · 10, 58, 63, 66, 67, 73, 78, 87, 91, 105, 131, 170, 171, 173
P. vivax · 10, 37, 58, 60, 61, 63, 66, 67, 73, 77, 78, 85, 87, 91, 92, 98, 105, 107, 128, 130, 170, 171, 173
PCR · 7, 78, 79, 80, 143, 150, 152
pLDH · 7, 77, 78, 79
PNEP · 2, 7, 8, 37, 56, 62, 133, 147, 173
Primaquine · 85, 158

Q

Quantitative Buffy Coat · 78

R

Revivescence · 10, 72, 105

T

Taux d'inoculation entomologique · 7
Tests de diagnostic rapide · 3
Tétracycline · 91

V

VIH/SIDA · 7, 12, 65, 71
Voyageur · 137
Vulnérabilité · 172

