

Remerciements

Je remercie du fond du cœur toutes les personnes qui m'ont soutenue et aidée pour la réalisation de ce mémoire et particulièrement :

-Le Professeur Denis MALVY qui a toujours su répondre présent à nos appels à l'aide avec une extrême bienveillance, pour son enseignement très pittoresque, passionné et passionnant de la médecine tropicale, et qui préside le jury.

-Le Professeur Pierre AUBRY qui me fait l'honneur et la gentillesse d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail. Ce fut un réel plaisir d'échanger avec vous.

-Le Docteur Sophie DURIEUX qui a spontanément, et généreusement accepté de diriger ce mémoire. Merci pour votre disponibilité, pour tous vos précieux conseils et votre soutien.

-La division des maladies transmissibles de l'O.F.S.P. qui m'a transmis les statistiques sur lesquelles se base ce travail.

-Murielle ESTAGER qui est toujours disponible et bienveillante. Et qui pour nous aider, trouve des solutions à chacun de nos problèmes, même les plus insolubles, en toute circonstance, même lorsque nous sommes au bout du monde. Elle est une vraie petite mère pour chacun de nous.

-Aux membres du jury: le Professeur René MIGLIANI et les Docteurs Alexandre DUVIGNAUD, Eric OUATTARA, et Thierry PISTONE.

-A Isabelle et Nicolas, si un jour on me demandait la définition du mot ange ou trésor, je répondrais "Isa et Nico", et tout serait dit.

-A ma bonne fée, Virginie Emery, sans vous, je ne serais et n'en serais pas là.

-A mes essentiels qui me soutiennent, me supportent, m'encouragent en toute circonstance, avec une tendresse et un inconditionnel amour:

Philippe mon doux, mon merveilleux soleil. Tancelin mon filou, gardien de mes jours, j'admire ta sagesse et ta pertinence. Mathis mon petit prince qui m'apaise tant en jouant les moines bouddhistes avec moi, peut-être un jour le deviendras tu... Et Émilien qui comme tout vrai rêveur qu'il se doit rêve toujours de l'impossible puis finit par le réaliser, et qui du haut de sa lointaine planète parvient toujours à trouver une connexion internet pour me secourir. Je suis tellement fière de vous.

-A toi Schéhérazade, ma petite sœur chérie. J'ai tenu ma promesse pour toi. Tu me manques terriblement.

Paludisme à *Plasmodium vivax* en Suisse comme illustration des infections importées par des réfugiés

Sommaire

I. Résumé.....	4
II. Introduction.....	5
III. Chapitre 1: Rappels sur le Paludisme et <i>Plasmodium vivax</i>	6
IV. Chapitre 2: Épidémiologie du Paludisme à <i>Plasmodium vivax</i>	15
V. Chapitre 3: <i>Plasmodium vivax</i> en Suisse dans le contexte migratoire.....	23
VI. Chapitre 4: Pathologies d'importations en Suisse et en Europe.....	33
VII. Chapitre 5: Discussion.....	38
VIII. Conclusion	42
IX. Références.....	43

Abréviations

CEP : Centre d'enregistrement et de procédure

CTA : Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine

G6PD : Glucose 6 phosphate déshydrogénase

OFSP : Office fédéral de la santé publique suisse

OMS: Organisation mondiale de la santé

ONU : Organisation des Nations Unies

P. falciparum : *Plasmodium falciparum*

P. ovale : *Plasmodium ovale*

P. vivax : *Plasmodium vivax*

SEM : Secrétariat d'Etat à la migration suisse

TDR : test diagnostic rapide

UNHCR : Haut commissariat aux réfugiés des Nations Unies

Paludisme à *Plasmodium vivax* en Suisse comme illustration des infections importées par des réfugiés

Résumé

L'augmentation significative des flux migratoires depuis 2014 du fait des conflits dans certaines régions du monde, a conduit les pays d'Europe accueillant des réfugiés à voir leur paysage sanitaire modifié, avec l'émergence d'infections soit disparues, soit nouvelles pour ces pays.

C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à la récente recrudescence des cas de *Plasmodium vivax* en Suisse en tant qu'illustration de ce phénomène.

Nous avons analysé la dynamique de l'épidémiologie de *P. vivax* d'importation en Suisse de 2005 à 2018 et celle du flux migratoire en se basant sur les données fournies par l'OFSP (office de la santé publique suisse) et sur la littérature scientifique disponible sur ce sujet. Outre les problématiques diagnostiques et thérapeutiques liées au cycle du *P. vivax*, sa recrudescence en Suisse et dans le monde, pourrait impacter à plus grande échelle la lutte pour l'éradication du paludisme.

A partir d'une revue de la littérature, nous avons dressé un état des lieux des autres maladies infectieuses d'importation des réfugiés en Suisse et en Europe et recensé les implications pratiques qui en découlent.

La Suisse et l'Europe ont vu apparaître depuis 2014 outre le paludisme à *P. vivax*, des cas de gale, de fièvre récurrente à poux, de rickettsioses, de diphtérie, ainsi que des infections cutanées à *Staphylococcus aureus*, producteur de la toxine de Panton-Valentine.

L'émergence de ces infections en Europe est liée à l'épidémiologie du pays d'origine des réfugiés, des pays traversés durant la migration, mais aussi à la précarité de leurs conditions de vie lors de leur parcours migratoire.

Afin de limiter la recrudescence de ces infections, une attention particulière doit être portée, par les pays hôtes des réfugiés, à la prise en charge sanitaire contextualisée dès l'arrivée, à l'information des médecins, ainsi qu'à la mise à disposition des traitements idoines.

Introduction

Depuis 2017, je travaille en Suisse pour une fondation partenaire d'associations d'aide aux migrants. A ce titre, je suis régulièrement amenée à consulter des réfugiés en provenance d'Erythrée. Au delà de la richesse qu'ils m'apportent au plan humain, ces échanges m'ont permis, compte tenu des caractéristiques épidémiologiques des populations concernées, d'élargir significativement le champ de ma pratique médicale.

Dans le cadre de mon mémoire de médecine tropicale, j'ai tout naturellement souhaité effectuer un travail en rapport avec cette population très atypique et touchante.

Pour ce faire, j'ai choisi d'évoquer l'augmentation récente des cas de paludisme à *P. vivax* en Suisse, qui illustre la problématique des pathologies infectieuses importées en Europe suite à la « crise des migrants » et les enjeux sanitaires qui en résultent pour les pays hôtes.

En effet, parallèlement à l'intensification du flux de migrants, essentiellement originaires d'Erythrée, il a été observé, en Suisse, une importante recrudescence des cas de paludisme à *P. vivax* d'importation entre 2005 et 2015.

Le présent mémoire vise à analyser l'évolution de l'incidence des cas de *P. vivax* en Suisse entre 2005 et 2015, à évaluer la progression de cette tendance après 2015, à en comprendre les causes et à en mesurer les conséquences. A partir de cet exemple, nous analyserons les modifications du paysage sanitaire de la Suisse et l'Europe liées à l'accueil de ces réfugiés.

Ce travail s'appuie sur les données fournies par l'OFSP sur l'incidence et le profil des cas de paludisme à *P. vivax* en Suisse, complétées par une revue et une synthèse de la littérature scientifique.

Nous allons ainsi tenter de comprendre les enjeux de cette recrudescence de *P. vivax*. Plus largement, seront également abordées les problématiques liées à l'importation par les réfugiés en Suisse et en Europe de pathologies transmissibles, qu'il s'agisse de la résurgence de maladies disparues, ou de l'apparition de maladies tropicales..

Après un rappel sur le paludisme, puis sur l'épidémiologie du *P. vivax* à l'échelle mondiale, nous nous intéresseront au *P. vivax* en Suisse dans le contexte migratoire, pour conclure sur la problématique des pathologies infectieuses importées en Europe suite à la « crise des migrants », et leurs implications pratiques en terme de santé publique.

CHAPITRE 1:

RAPPELS SUR LE PALUDISME ET *PLASMODIUM VIVAX*

1.1/ Le Paludisme: généralités

Le paludisme est la première maladie parasitaire au monde avec 219 millions de cas en 2017. Son incidence après une importante décroissance depuis 2001 (239 millions en 2010), observée suite aux efforts de politique sanitaire internationale, stagne au niveau mondial depuis 2015 (1).

Plasmodium vivax (*P. vivax*), lui, montre une croissance de son incidence cette décennie. Initialement considéré comme bénin, il présente de plus en plus de cas sévères.

1.2/ Agent et vecteur

• 1.2.1/ Agent pathogène

Le pathogène de la malaria est un parasite du genre *Plasmodium* transmis à l'homme par la piqûre de moustiques infectés du genre anophèles. Il existe cinq espèces de parasites responsables du paludisme chez l'homme : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*.

P. falciparum et *P. vivax* sont les plus dangereux et les plus fréquents.

P. falciparum est le parasite du paludisme le plus répandu sur le continent africain. Il est responsable de la plupart des cas mortels dans le monde.

P. vivax est le parasite prédominant hors d'Afrique.

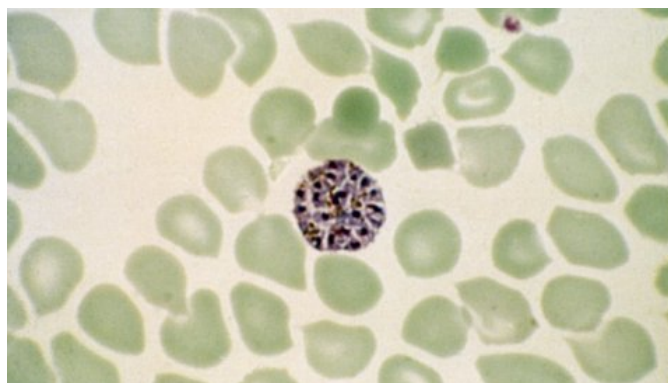


Figure 1 – Plasmodium vivax

Tableau 1 - Classification

Nom binominal *Plasmodium vivax*

<i>Domaine</i>	Eukaryota
<i>Règne</i>	Chromalveolata
<i>Division</i>	Alveolata
<i>Embranchement</i>	Apicomplexa
<i>Classe</i>	Aconoidasida
<i>Ordre</i>	Haemosporida
<i>Famille</i>	Plasmodiidae
<i>Genre</i>	Plasmodium

• 1.2.2/ Le vecteur : Anophèle

Le parasite du paludisme est transmis aux humains par les femelles anophèles, qui se nourrissent de sang afin d'assurer la maturation des œufs. C'est au cours de ces repas que se fait le lien entre l'humain et le moustique hôte dans le cycle de vie du parasite (2).

Le développement du plasmodium dans le moustique (passage du stade de gametocyte à sporozoïte) dépend de nombreux facteurs. Les plus importants sont la température ambiante et le taux d'humidité. Une température élevée, accélère la croissance du plasmodium dans le moustique. L'anophèle doit survivre assez longtemps pour permettre au plasmodium de terminer son cycle appelé cycle extrinsèque ou sporogonique (qui dure de 9 à 18 jours).

Contrairement à l'homme, le moustique infecté par le plasmodium ne développe pas de maladie.

On dénombre 465 espèces d'anophèles, parmi lesquelles 40 sont considérées comme des vecteurs dominants i.e. capable de transmettre le paludisme à un haut niveau.

L'anophèle est ubiquitaire dans le monde, sauf en Antarctique.

Les espèces d'anophèles vecteurs du paludisme sont présents non seulement dans les zones d'endémie, mais aussi dans les zones où le paludisme a été éliminé. Ces zones sont donc à risque de réintroduction de la maladie.



Figure 2 : Anophèle

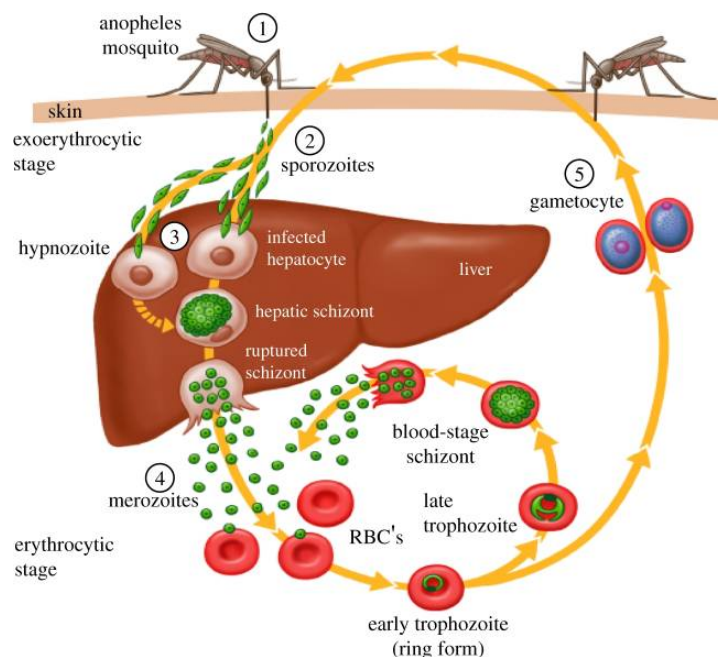
La durée de chaque stade de développement de l'anophèle dépend des espèces et de la température ambiante. Les œufs sont sensibles à la sécheresse.

Les femelles ont une durée de vie très courte, et seulement une faible proportion vit assez longtemps (plus de 10 jours en milieu tropicale) pour transmettre le parasite.

1.3/ Cycle et clinique du paludisme à *Plasmodium vivax*

• 1.3.1/ Cycle du *Plasmodium vivax*

Nous verrons ultérieurement que la grande complexité biologique de *P. vivax* ainsi que ses spécificités telles que son cycle, la présence d'hypnozoïtes, et la dépendance au récepteur Duffy ont un fort impact sur sa clinique, sur le diagnostic, le traitement et sur son épidémiologie. Ces particularités peuvent entraver son élimination.



Cycle de la malaria Plasmodium Vivax (suite)

Etape	Explications	Traitements efficaces
1	L'anophèle infecté par <i>P.vivax</i> pique l'homme et transmet les sporozoïtes dans le sang.	
2	Les sporozoïtes migrent dans le foie, infectent les hépatocytes et se divisent en schizontes.	Atovaquone-proguanil et primaquine sont actifs à ce stade.
3	Les hypnozoïtes sont des formes quiescentes et asymptomatiques du plasmodium. On ne les retrouve que pour les espèces <i>P. vivax</i> et <i>P. ovale</i> . Ce stade est asymptomatique. Mais une réactivation et relargage dans le sang peuvent se produire plusieurs mois après l'infection initiale.	Primaquine est efficace contre les formes quiescentes hypnozoïtes des espèces <i>P. vivax</i> et <i>P. ovale</i> et est aussi un schizonticide actif pendant la phase sanguine, contre les espèces <i>P. vivax</i> , mais pas <i>P. falciparum</i> .
4	Rupture des schizontes avec relargage des mérozoïtes dans la circulation sanguine, qui infectent les hématies. Les mérozoïtes de <i>P. vivax</i> infectent les hématies par l'intermédiaire du récepteur Duffy. Dans les hématies: maturation des mérozoïtes passant de la forme annulaire à trophozoïte et schizontes.	Au stade sanguin, les schizonticides actifs sont les suivants: artémisinine, atovaquone-proguanil, doxycycline, mefloquine, chloroquine.
5	Certains mérozoïtes vont se différencier en gametocytes males ou femelles. Les gametocytes vont être ingérés par l'anophèle puis vont arriver à maturation dans l'intestin du moustique, et évoluer en sporozoïtes qui migreront dans les glandes salivaires de l'anophèle. Le moustique termine le cycle par transmission à un autre hôte par piqûre.	

AVS. Hill *Vaccines against malaria. Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2011 (366)

Figure 3 : Cycle de la malaria à Plasmodium vivax

• 1.3.2/ Clinique de l'infection à *Plasmodium vivax*

Certaines manifestations cliniques sont communes à toutes les espèces, d'autres sont spécifiques aux espèces *Plasmodium* non *falciparum*, comme les récurrences et la splénomégalie hyperactive liée au paludisme chronique.

L'incubation du paludisme non-*falciparum* est de 9 à 14 jours.

Les patients *non immuns*, dont c'est la première exposition au parasite présentent souvent un syndrome fébrile quotidien, avec symptômes (3).

Les patients *semi immuns* ont été exposé au plasmodium depuis plusieurs années. Ils acquièrent progressivement une immunité relative ou « prémunition », par un phénomène d'équilibre immunitaire entre l'hôte et le parasite.

Lors d'infections à *P. vivax* les patients *semi immuns* peuvent soit être asymptomatiques, soit présenter une fièvre, soit être symptomatiques sans fièvre. Souvent l'intervalle entre deux épisodes fébriles est de 2 jours pour *Plasmodium vivax*. C'est la fièvre tierce.

Symptômes du *paludisme non compliqué* :

On y retrouve de la fièvre, des frissons, sueurs, céphalée, asthénie, myalgies, arthralgies, tachycardie, tachypnée, toux, anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales.

L'examen clinique retrouve un ictère, splénomégalie, hépatomégalie.

L'infection à *P. vivax* pendant la *grossesse* :

Elle peut entraîner un retard de croissance intra utérin ou un avortement spontané.

Infection sévère à Plasmodium vivax

Bien que la malaria à *P. vivax* ait longtemps été considérée comme une maladie bénigne, de plus en plus de cas graves et de décès sont rapportés. En 2015, le nombre de décès causés par *P. vivax* est estimé par OMS entre 1 400 et 14 900.

L'OMS a défini les critères de sévérité de la malaria à *P. vivax* (tableau II)

Tableau II : Critères de sévérité de la malaria à *Plasmodium vivax* (4)

Symptômes/signes	Critères de sévérité
Trouble de la conscience	Glasgow < 11 (ou chez les enfants : score de Blantyre < 3)
Prostration	- Faiblesse extrême - Incapacité à s'asseoir, se tenir debout ou marcher sans assistance
Convulsions répétées	≥ 2/24 h
Acidose	Bicarbonate < 15 mmol/l ou lactate ≥ 6 mmol/l
Hypoglycémie	Glucose < 2,2 mmol/l
Anémie sévère	Hb ≤ 50 g/l ou Hct ≤ 15% (enfant < 12 ans) ou Hb ≤ 70 g/l ou Hct ≤ 20% (adulte) avec une parasitémie > 10 000/μl (0,2%)
Insuffisance rénale	Créatinine > 265 μmol/l
Ictère	Bilirubine > 3 mg/dl avec parasitémie > 100 000/μl (2%)
Détresse respiratoire/œdème pulmonaire	Saturation < 92% à l'air ambiant avec fréquence respiratoire > 30/min et râles crépitants à l'auscultation ou confirmé radiologiquement
Saignement anormal	Saignements récurrents, prolongés, des muqueuses, du nez ou d'un site de prélèvement sanguin, ou hématurie ou méléna
Choc/collapsus circulatoire	- Compensé : remplissage capillaire > 3 secondes ou gradient température des membres inférieurs - Décompensé : TAS < 80 mmHg et évidence de trouble de la perfusion

Hb : hémoglobine ; Hct : hématocrite ; TAS : tension artérielle systolique.

Hormis la parasitémie, les critères de sévérités sont identiques à ceux du paludisme à *P. falciparum*.

La complication la plus fréquente est l'anémie sévère (Hb<50g/l chez l'enfant, <70 g/ chez l'adulte). Elle est probablement imputable à l'impact cumulatif des rechutes, en particulier chez les enfants vivants dans des pays d'endémie.

Hypnozoïtes et rechutes dans la malaria à P. vivax

P. vivax se caractérise par sa capacité à former des hypnozoïtes, susceptibles de se réactiver et entraînant des rechutes cliniques.

La latence et la fréquence des rechutes varient en fonction du lieu géographique. Cependant, les déterminants des rechutes restent en grande majorité inconnus. Deux théories sont avancées. La première propose un mécanisme adaptatif permettant au parasite d'hiberner, pendant les mois inhospitaliers aux vecteurs. Selon la seconde, une maladie systémique fébrile serait capable d'activer les hypnozoïtes et provoquerait une nouvelle infection symptomatique. Cette théorie est fortement soutenue par le fait que beaucoup d'infections à *P. falciparum* soient suivies par une rechute à *P. vivax* dans les régions endémiques.

.

1.4/ Diagnostic du Paludisme à *Plasmodium vivax*

Le diagnostic de la malaria à *P. vivax*, repose sur la microscopie après coloration Giemsa, et le test diagnostique rapide (TDR).

Le seuil de détection est de 100 parasites par microlitre pour l'examen microscopique du frottis et 50 parasites par microlitre pour la goutte épaisse.

La sensibilité des TDR est limitée pour *P. vivax* (seuil autour de 200 par microlitre) et varie selon le type de test utilisé (3).

La majorité des TDR permet la détection d'anticorps monoclonaux d'un antigène spécifique de *P. falciparum*, comme HPR2, et d'un antigène commun à toutes les espèces de plasmodiales, tel que p-LDH, ceci sur deux bandes distinctes.

Comme pour *P. falciparum*, la recherche microscopique et/ou les TDR négatifs ne permettent pas d'exclure une malaria à *P. vivax*. Il est recommandé de répéter le test après 12 à 24 heures en cas de suspicion clinique persistante.

Par ailleurs, pour les formes dormantes, il n'existe pas de TDR et le test au microscope nécessite la présence d'un opérateur aguerri.

Il y a donc beaucoup d'impasses diagnostiques pour *P. vivax*, ce qui, à terme, mène à une augmentation des formes sévères.

1.5/ Traitements

Traitement de l'infection non compliquée de la phase aigüe à *P. vivax*

Sans complications, le traitement de l'infection à *P. vivax* préconisé par l'OMS est la chloroquine sur 3 jours (25mg/kg au total, 10mg/kg J1 et J2, et 5mg/kg J3).

Cependant, des cas de résistance du *P. vivax* à la chloroquine ont été recensés depuis de nombreuses années en Papouasie-Nouvelle-Guinée, en Indonésie, au Brésil, en Ethiopie, aux Iles Salomon, en Malaisie, au Myanmar, au Pérou et en Thaïlande.

Le traitement dans les régions à risque de résistance est une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) hautement efficace contre les formes sanguines de *P. vivax*. Ces traitements n'éliminant pas les hypnozoïtes, ils ne préviennent pas les rechutes. Le délai de survenue des rechutes dépend de la demi vie plasmatique du médicament associé au dérivé d'artémisinine

Traitement de l'infection compliquée de la phase aigüe à *P. vivax*

Dans le cas de malaria à *P. vivax* sévère, un traitement par artésunate intraveineux pendant 24 heures minimum est recommandé, suivi d'un traitement par CTA complet, une fois que la voie orale est possible.

Traitement des hypnozoïtes: la primaquine ou tafénoquine

La cure radicale de la malaria à *P. vivax*, nécessite la primaquine ou tafénoquine, qui sont des dérivés de la classe des 8 aminoquinolines. C'est la seule classe d'antipaludéens avec action sur les hypnozoïtes. Le risque de rechute sans traitement est en fonction de la région géographique et varie de 5 à 80%.

Les doses recommandées par l'OMS de primaquine sont de 0,25mg/kg/j pendant 14 jours pour les zones tempérées et le double pour les zones tropicales.

La tafenoquine est administrée en une seule dose de 300mg (en même temps que la chloroquine en aigue). Ce traitement a été validé aux USA en juillet 2018 pour la prévention des rechutes à *P. vivax* chez les adultes de plus de 16 ans, et en dehors de la grossesse, chez les individus ayant une activité de G6PD > 70% de la moyenne. Elle devrait remplacer la primaquine pour sa meilleure observance (3).

Déficit en glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD) et primaquine

Ce déficit est lié au chromosome X, touche 400 millions de personnes dans le monde, plus fréquemment les hommes.

Une activité enzymatique inférieure à 30% de la médiane définit un déficit en G6PD, et peut induire une hémolyse sévère, lors d'un traitement quotidien de 8 aminoquinolines. En cas de déficit, le traitement de la primaquine doit être adapté à 0.75 mg/kg une fois par semaine pendant huit semaines, avec contrôle régulier du taux d'hémoglobine en cours de traitement. L'hémolyse est spontanément résolutive à l'arrêt du traitement.

Contre-indication de la primaquine :

La primaquine est contre indiquée chez la femme enceinte et allaitante, du fait de l'activité inconnue du G6PD chez le fœtus, et chez les enfants de moins de 6 mois. Durant la grossesse, un traitement par chloroquine pendant une semaine est préconisé ; la cure radicale étant administrée après l'accouchement.

Traitement de la malaria à *P. vivax* en Suisse

Le traitement de l'infection à *P. vivax* recommandé en Suisse est une CTA, artémether-luméfantrine (Riamet 20/120mg, 4 comprimés 2 fois par jour pendant 3 jours).

L'atovaquone-proguanil (Malarone) est une alternative.

La cure radicale par primaquine ou tafenoquine doit suivre rapidement ou être donnée de manière concomitante.

La primaquine n'est pas commercialisée en Suisse et doit être commandée dans une pharmacie internationale.

Vaccin contre le paludisme

Le vaccin RTS,S est à l'essai depuis 2018 dans le cadre de projets pilotes dans 3 pays d'Afrique : Ghana, Kenya, Malawi. Il cible les infections à *P. falciparum*

CHAPITRE 2:

EPIDEMIOLOGIE DU PALUDISME A *PLASMODIUM VIVAX*

2.1/ EPIDEMIOLOGIE DU PALUDISME DANS LE MONDE

• 2.1.1/ Le paludisme dans le monde

Selon le rapport OMS 2018 publié le 20 novembre 2017:

En 2017 le nombre de cas de paludisme est estimé à 219 millions; soit une augmentation par rapport aux 217 millions de cas enregistrés en 2016 et aux 211 millions en 2015. Même si le nombre de cas de paludisme pour 2017 est en baisse de 20 millions par rapport à 2010, les données pour la période 2015-2017 mettent en évidence l'absence de progrès significatifs (figure 4)(1). Ce qui risque de compromettre les acquis suite à la mise en place des principaux grands objectifs internationaux antipaludiques depuis 2000.

En 2017, la plupart des cas sont enregistrés dans la région Afrique de l'OMS (92%).

La mortalité par paludisme est estimée à 435 000 décès dans le monde.

P. falciparum est le parasite le plus prévalent dans la région Afrique de l'OMS: 97% des cas de paludisme en 2017.

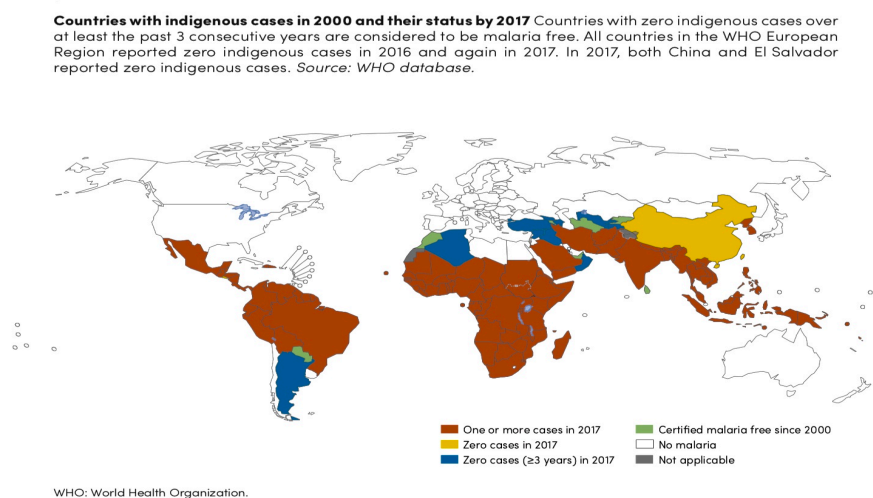


Figure 4: statut du paludisme dans le monde en 2017 (OMS, rapport 2018)

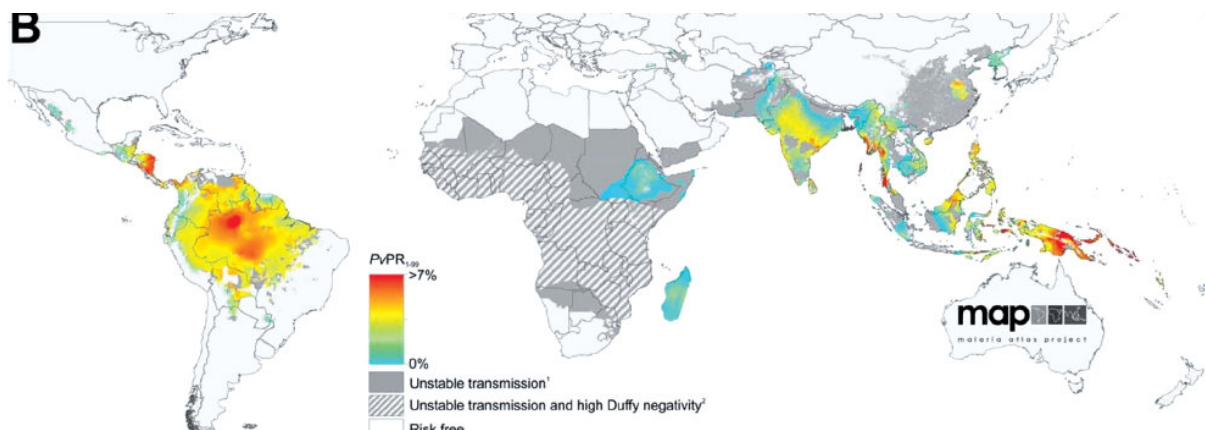


Figure 5: Taux de prévalence annuel standardisé de *Plasmodium vivax* (PvPR) en 2010 (3)

P. vivax interesse non seulement l'Amérique centrale et du Sud, mais aussi l'Asie et la Corne de l'Afrique (figure 5)(4).

• 2.1.2/ Vecteur du paludisme dans le monde : L'Anophèle

L'épidémiologie du paludisme est aussi conditionnée par la présence du vecteur, l'anophèle.

Sur la carte on observe que le vecteur est largement répandu dans le monde, même en dehors des zones actuelles d'endémie palustre, comme l'Europe (figure 6).

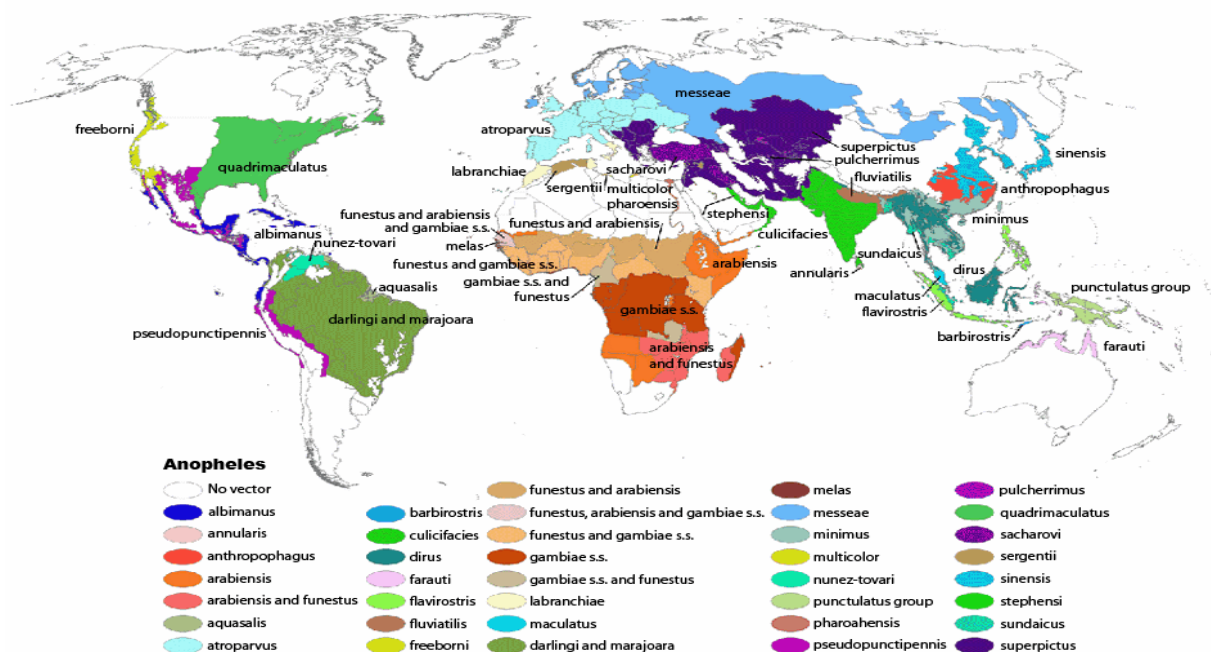


Figure 6: répartition mondiale des principaux vecteurs du paludisme

Cette présence ubiquitaire ainsi que l'importante variété des espèces d'anophèles peuvent être à l'origine de résurgence de foyer paludisme hors des zones d'endémie. C'est ce qu'illustre la résurgence de foyers autochtones de *P. vivax* en Grèce depuis 2009, avec des cas détectés en 2018, alors que le paludisme avait disparu dans cette zone (5).

Une des spécificités de *P. vivax* est qu'il peut être transmis par de nombreuses espèces d'anophèles. Grâce aux vecteurs secondaires, la transmission perdurera suite au contrôle du vecteur primaire (6).

Il peut persister des foyers de résistance aux changements écologiques par 2 phénomènes:

-par les mutations génétiques du vecteur qui lui permettant de s'adapter à des milieux habituellement hostiles (milieux tempérés, ou plus secs).

-et par les modifications de son comportement telles que :

-l'exophilie qui rendra obsolète une partie des mesures de lutte intra-domiciliaires contre l'anophèle (moustiquaires imprégnées d'insecticide, pulvérisation d'insecticide).

-l'urbanisation du vecteur qui élargie sa zone géographique de présence et qui augmente sa capacité de transmission par une plus forte densité humaine.

• 2.1.3/ Stratégies mondiales d'élimination du paludisme.

Depuis 2000, différentes stratégies mondiales pour l'élimination du paludisme ont été mises en place et réadaptées en fonctions des progrès réalisés et des lacunes.

Ces stratégies mondiales sont basées sur les principes suivants :

- Un accès universel au traitement et au dépistage du paludisme.
- Des mesures de prévention contre le paludisme telles que le traitement présomptif des femmes enceintes, la lutte contre le vecteur et contre le comportement à risque, la prévention individuelle des piqures (moustiquaires, sprays).
- Une obligation politique d'application de ces mesures pour chaque pays endémique.
- La recherche des solutions de financement de ces stratégies.

La stratégie technique de lutte contre le paludisme (GTS=Global Technical Strategy), actuellement en place, repose sur 3 piliers (tableau III), (1) :

- -Le premier est l'accès universel à la prévention, au diagnostic et au traitement du paludisme.
- -Le deuxième est d'aller vers l'élimination.
- -Le troisième est de placer la surveillance du paludisme au cœur de l'intervention. La surveillance actuelle est insuffisante et entrave l'évaluation de la progression des programmes de contrôle du paludisme

Tableau III: OMS= cibles GTS 2016-2030

TABLEAU 1. BUTS, OBJECTIFS INTERMÉDIAIRES ET CIBLES DE LA STRATÉGIE TECHNIQUE MONDIALE DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME 2016-2030

VISION – UN MONDE SANS PALUDISME

BUTS	OBJECTIFS INTERMÉDIAIRES		CIBLES
	2020	2025	2030
1. Réduire les taux de mortalité liée au paludisme au plan mondial par rapport à 2015	Au moins 40 %	Au moins 75 %	Au moins 90 %
2. Réduire l'incidence du paludisme au plan mondial par rapport à 2015	Au moins 40 %	Au moins 75 %	Au moins 90 %
3. Éliminer le paludisme des pays où il y avait transmission en 2015	Au moins 10 pays	Au moins 20 pays	Au moins 35 pays
4. Empêcher la réapparition du paludisme dans tous les pays exempts	Réapparition évitée	Réapparition évitée	Réapparition évitée

● Les progrès depuis 2000.

Grâce à ces différentes mesures de lutte, en particulier, la lutte antivectorielle par des moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée d'action, les tests diagnostic rapides performants, les traitements efficaces par les dérivés d'artémisinine; traitement presomptif des femmes enceintes l'incidence du paludisme a fortement régressé dans toutes les régions du monde depuis 2000.

On observe une réduction de 37% de l'incidence des cas et 60% de la mortalité entre 2000 et 2015.

Au niveau mondial, l'élimination du paludisme progresse avec de plus en plus de pays tendant vers un nombre de cas autochtones proche de zéro.

En 2016, l'OMS a identifié 21 pays susceptibles d'éliminer le paludisme d'ici 2020, appelés les pays « E-2020 », se trouvant dans toutes les Régions de l'OMS, sauf la Région Européenne. Un an après, en 2017, une dizaine de ces pays confirment cette progression vers l'élimination, ce qui devrait permettre d'atteindre l'objectif intermédiaire du GTS pour 2020, visant à éliminer le paludisme dans au moins 10 pays où la transmission était encore active en 2010.

● les limites et la stagnation récente des progrès:

L'OMS note une absence de progrès significatif dans la lutte contre le paludisme depuis 2015, avec une augmentation de l'incidence du paludisme dans le monde (tableau IV). Parmi les pays concernés, plusieurs appartiennent aux pays « E-2020 ».

Les 2 principaux objectifs intermédiaires de la GTS 2016-2030, à savoir la réduction de 40% de l'incidence du paludisme et de la mortalité associée par rapport à 2015 risquent de ne pas être atteints.

Compte tenu de cette absence réelle de progrès, il y a une nouvelle approche de lutte depuis 2018, « High Burden of High Impact ». Elle fait appel à des financements plus élevés au niveau national, à une meilleure utilisation des ressources, et à un déploiement des stratégies politiques plus adaptées aux pays d'endémie.

Cette approche résulte du constat qu'une part importante de la population, dont les personnes les plus à risques, qui aurait pu avoir accès aux interventions antipaludiques n'a pu en bénéficier, en raison de l'inefficacité des systèmes de santé.

2.2/ EPIDEMIOLOGIE DU *PLASMODIUM VIVAX*

• 2.2.1/ Épidémiologie mondiale de *Plasmodium vivax*

Tableau IV: OMS évolution incidence de paludisme total et de *P. vivax* dans le monde 2010 à 2017

Estimated malaria cases, 2010–2017 Estimated cases are shown with 95% upper and lower CI. Source: WHO estimates.

	Number of cases (000)							
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Lower 95% CI	218 600	210 500	206 700	200 500	199 600	198 700	200 400	202 800
Estimated total	238 800	229 100	226 400	221 000	217 100	214 200	216 600	219 000
Upper 95% CI	285 400	273 200	271 600	266 200	259 300	257 200	259 000	262 000
Estimated <i>P. vivax</i>								
Lower 95% CI	11 440	10 390	9 190	7 040	6 040	5 530	5 960	5 720
Estimated total	16 440	14 940	13 300	10 230	8 720	7 950	8 250	7 510
Upper 95% CI	24 560	23 970	22 050	17 240	12 730	11 410	11 300	9 900

CI: confidence interval; *P. vivax*: *Plasmodium vivax*; WHO: World Health Organization.

En 2017, le paludisme à *P. vivax* représente 3,4% des cas de paludisme mondiaux, avec 74% des cas en Amérique, 31% dans la région Méditerranée Est, et 0,3% dans la région Afrique (figure 7).

Estimated malaria cases (millions) by WHO region, 2017 The area of the circles is shown as a percentage of the estimated number of cases in each region. Source: WHO estimates.

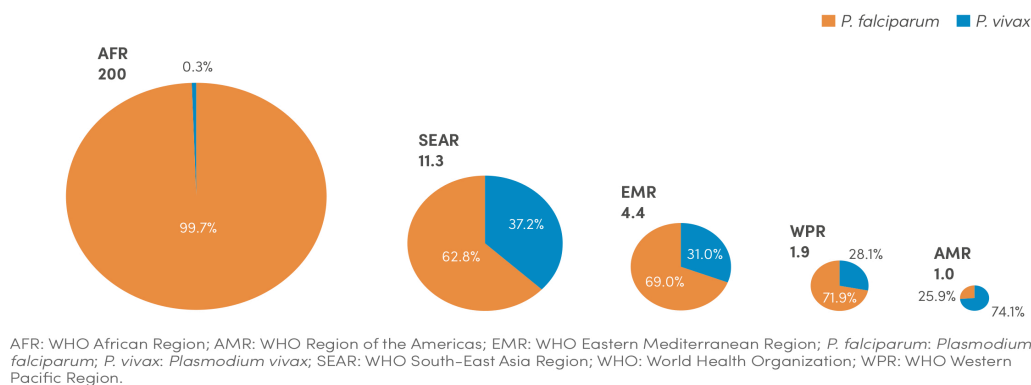


Figure 7: Cas de paludisme par région en 2017

Par ailleurs, 82% des cas de paludisme à *P. vivax* en 2017 sont répertoriés dans les 5 pays suivants : Inde, Pakistan, Afghanistan, Indonésie et Ethiopie, située au départ du parcours migratoire des érythréens qui, elle recense 9% des cas mondiaux de *P. vivax* (figure 8).

Sur le tableau 4, on observe qu'après une longue phase de décroissance depuis 2010, l'incidence mondiale du paludisme à *P. vivax* augmente entre 2015 et 2016.

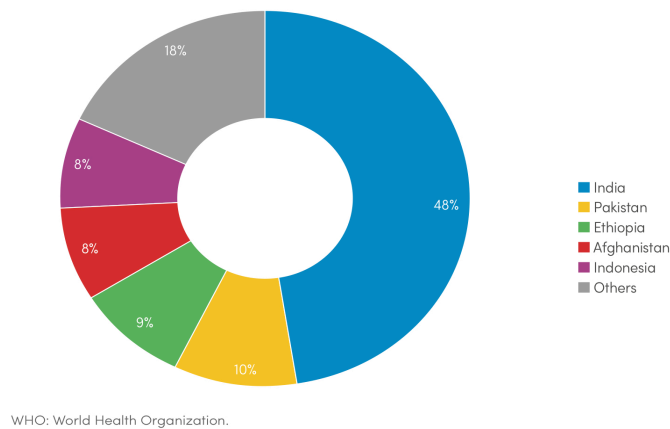


Figure 8: Proportion de cas de *P. vivax* par pays en 2017

• 2.2.2/ *Plasmodium vivax* en Afrique et la mutation Duffy négatif

Il était admis que les populations d'Afrique sub-saharienne n'étaient pas infectées par *P. vivax*, car ce paludisme nécessite la présence du sous-groupe Duffy sur les hématies. Or dans cette région, les africains sont majoritairement Duffy négatifs. Cependant, une part croissante de patients d'Afrique et d'Amérique du sud est actuellement infectée par *P. vivax* bien que leurs globules rouges soient indemnes de la protéine de surface Duffy (fig. 9).

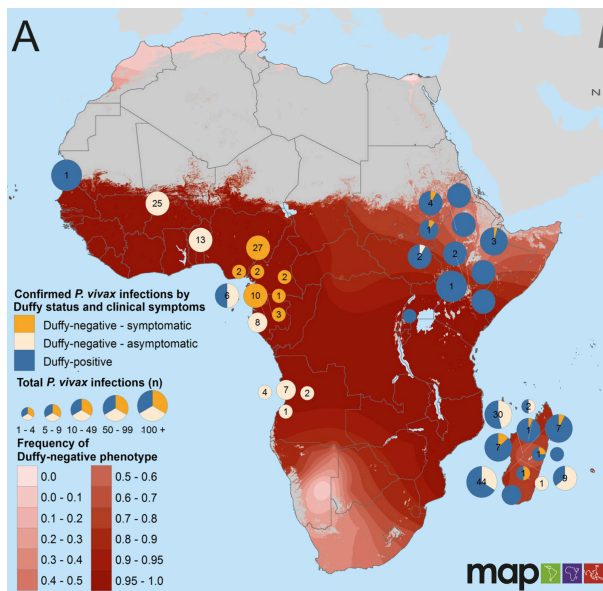
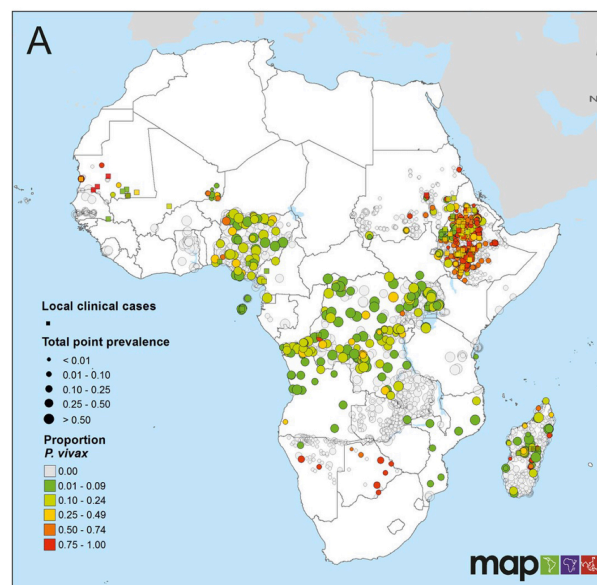


figure 9A



Relationship between proportion of infections due to *P. vivax* and total malaria prevalence across Africa.
figure 9B

Figure 9: fréquence des cas de *P. vivax* en Afrique en fonction de la mutation Duffy

-Epidémiologie du *Plasmodium vivax* en Afrique

Bien qu'en extension en Afrique subsaharienne, *P.vivax* prédomine dans la Corne de l'Afrique, ce qui explique les cas de *P. vivax* chez les migrants originaires de cette région .

Certaines études, révèlent une augmentation ces dernières années du ratio de *P. vivax* par rapport à toutes les espèces dans les zones d'Afrique de faible de transmission de paludisme (figure 9B).

Les pays en phase de pré élimination sont plus performants dans leur capacité diagnostique (7).

Il est difficile de connaître la relation de cause à effet pour cette tendance. Cela peut être lié à la modification des modes de transmission du parasite ou à l'amélioration de la détection dans les zones de pré élimination, par une surveillance passive accrue, par les TDR détectant les espèces de paludisme non falciparum.

Cette surveillance rapporte la présence significative de réservoir asymptomatique de *P. vivax* sous détectée et soulève l'intérêt de l'introduction de la primaquine ou tafénoquine pour cibler ce réservoir.

• 2.2.3/ Facteur de résistance à l'élimination du *P. vivax*

Le contraste entre l'augmentation de l'incidence de *P. vivax* dans plusieurs régions du monde et la baisse de celle du *P. falciparum* peut s'expliquer par:

-d'une part, la résistance de *P. vivax* à des environnements hostiles à *P. falciparum* (températures plus basses, par exemple) et la persistance des hypnozoïtes jusqu'à plusieurs années.

-et, d'autre part l'absence de recommandations, dans le traitement de l'accès palustre, de molécules ciblant les hypnozoïtes, dans des zones endémiques pour *P. vivax*. Ceci engendre une morbi-mortalité importante liée aux infections aiguës et chroniques à *P. vivax*.

Les stratégies de lutte antipaludiques en Afrique sub saharienne restent focalisées sur la réduction de la morbidité et mortalité associée à *P. falciparum*.

Elles doivent à présent prendre en considération l'extension notable des foyers de *P. vivax* dans toutes les régions de l'Afrique y compris dans les zones censées être épargnées du fait la forte présence du groupe sanguin Duffy négatif. Pour cela, il est important de renforcer les connaissances sur *P. vivax*, sa distribution et son épidémiologie.

Alors que le poids de *P. falciparum* décline grâce au succès des politiques de contrôle, la transmission des autres espèces de *Plasmodium* peut devenir un obstacle à l'élimination du paludisme (7).

CHAPITRE 3:

PLASMODIUM VIVAX EN SUISSE DANS LE CONTEXTE MIGRATOIRE

Pour comprendre les enjeux du paludisme à *P. vivax* et des autres pathologies infectieuses importées par les réfugiés en Suisse, il est nécessaire de faire une mise point sur les procédures d'accueil des requérants d'asile, sur leur prise en charge au niveau médical, et de connaître leur pays d'origine et leur parcours migratoire.

3.1/ LES REQUERANTS D'ASILE EN SUISSE

• 3.1.1/ Qui sont les requérants d'asile?

Pour rappel, le terme « réfugié » recouvre selon UNHCR (haut commissariat aux réfugiés des Nations Unies) toute personne forcée de quitter son pays de résidence à cause d'un conflit armé ou d'une persécution. Les requérants d'asile sont des personnes postulants pour le statut de réfugié, mais pour lesquelles il n'a pas encore été statué. Pour les besoins de la présente étude nous utiliserons le terme réfugié pour toute personne ayant demandé l'asile, qu'il ait été statué ou pas (incluant donc tant les réfugiés que demandeurs d'asile) (8).

En tant que pays signataire de la procédure de Dublin et régie par la convention de Genève, la Suisse instruit de nombreuses demandes d'asile en particulier depuis la guerre des Balkans en 1990. Depuis 2014, le profil des requérants d'asile en Suisse s'est différencié de celui des requérants auprès des autres pays d'Europe, qui sont majoritairement d'origine syrienne. Selon les données du secrétariat d'Etat aux migrations suisse (SEM), 18,5% des demandeurs d'asile en Suisse sont, pour 2017, érythréens, 9,1% sont syriens et 7,8% afghans (figure 9)(9). En raison de cette évolution ainsi que d'une répartition différente par nationalité le profil des maladies infectieuses d'importation par les réfugiés en Suisse est modifié. La forte augmentation des cas de *P. vivax* en Suisse jusqu'en 2017 en est l'illustration.

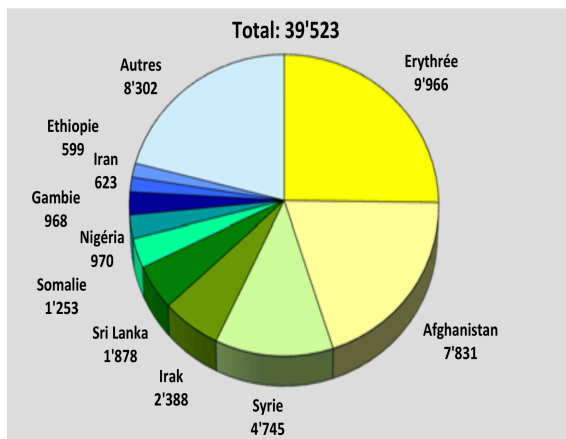


figure 10A: en 2015

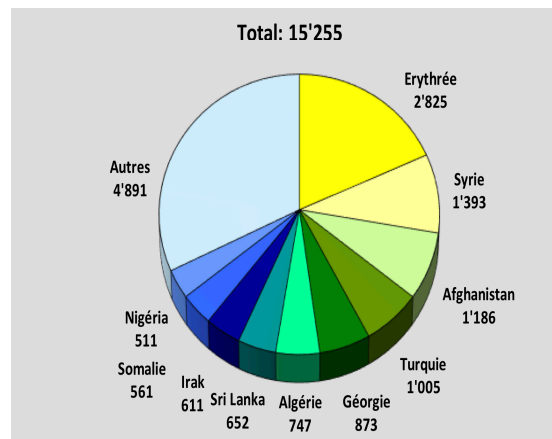


figure 10B: en 2018

Figure 10: nationalité des nouveaux demandeurs d'asile en Suisse (SEM)

La majorité des nouveaux requérants d'asile en 2018 viennent d'Erythrée (presque 20%).

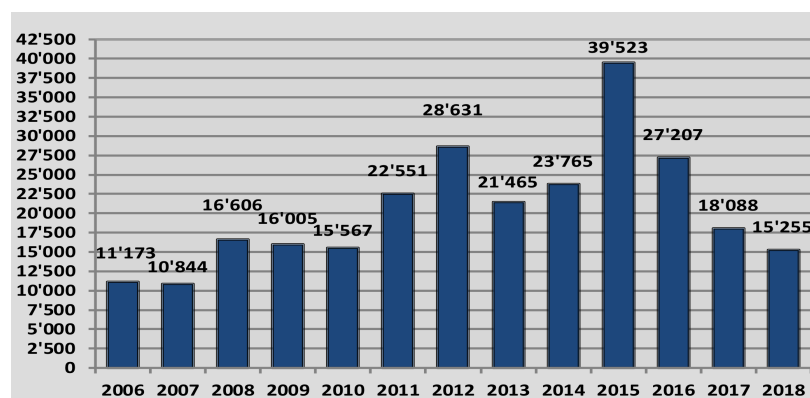


Figure 11: Evolution du nombre de demandeurs d'asile en Suisse (SEM)

Après une forte progression jusqu'en 2015, le nombre de requérants d'asile a fortement diminué (-60%), en Suisse, mais aussi en Europe depuis 2016. Cela s'explique par la fermeture de la route migratoire des Balkans en mars 2016, par la forte diminution des mouvements migratoires en provenance d'Afghanistan, Syrie et Irak, et par les mesures du nouveau gouvernement italien à partir de juillet 2018, ciblant les navires des ONG, qui sont contraints de quitter la zone méditerranéenne menant aux ports italiens.

• 3.1.2/ Procédure d'accueil des requérants d'asile à l'arrivée en Suisse

La plupart des demandeurs d'asile arrivent par voie terrestre. Ils sont alors accueillis dans des centres de référence fédéraux appelés Centres d'Enregistrement et de Procédure (CEP). Ils y restent moins de 90 jours.

Là ils sont enregistrés et auditionnés sur les motifs de demande d'asile. Une première décision est donnée par le SEM, pour savoir si la Suisse examine la demande d'asile ou si un Etat tiers en est responsable (figure 12).

En cas de reconnaissance du statut de demandeur d'asile ou de mise en attente de cette décision, les arrivants sont pris en charge dans des centres d'accueil cantonaux. C'est dans les cantons que s'effectue la suite de la prise en charge en attendant la décision du SEM.

-Prise en charge médicale des requérants d'asile en Suisse depuis 2018

La fédération est responsable de l'accès aux soins et de la vaccination des demandeurs d'asile.

S'ils ne sont pas expulsés, ils bénéficient d'un accès immédiat aux soins, identique à celui de tous les résidents suisses.

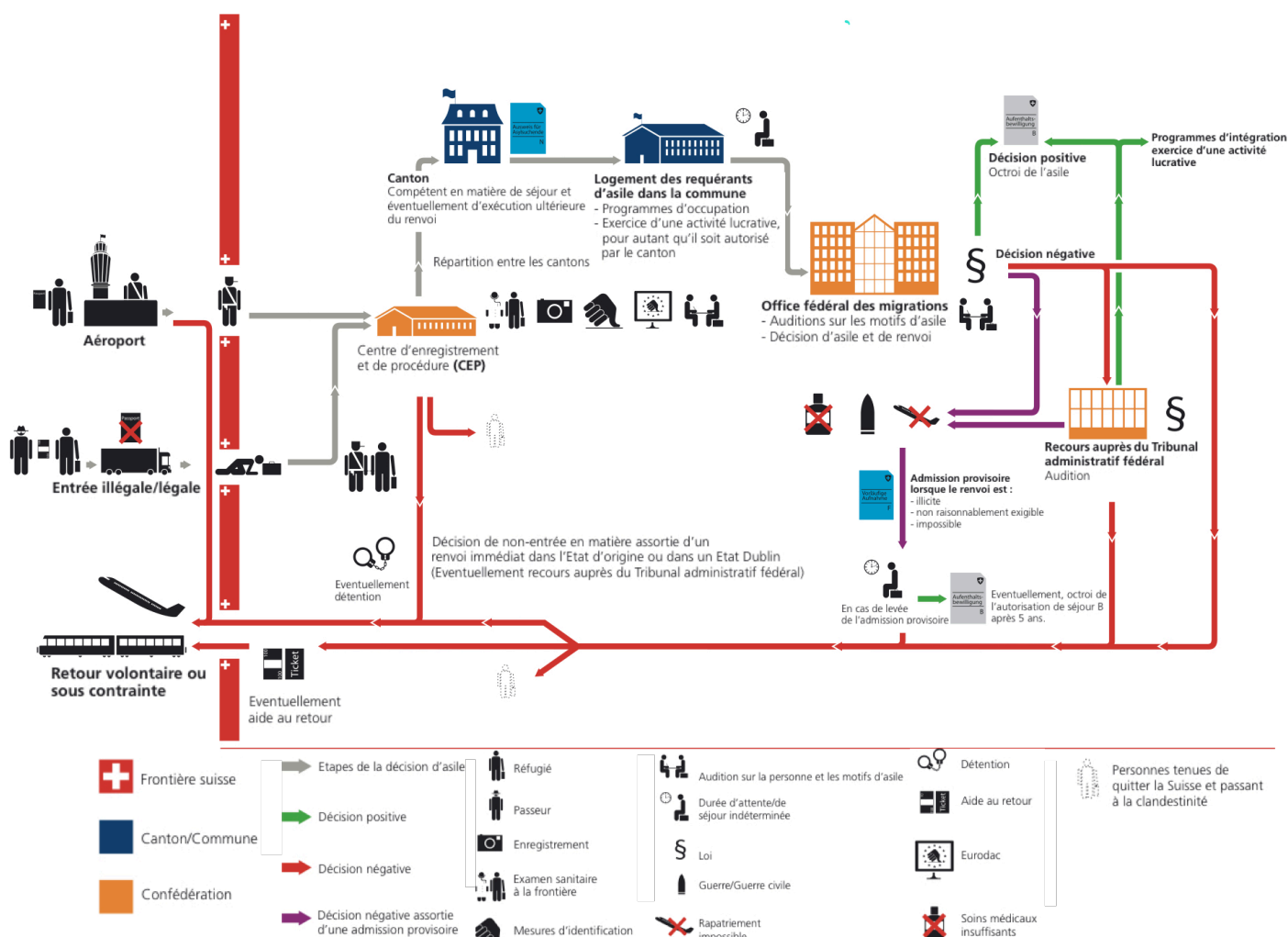


Figure 12: procédure d'accueil des demandeurs d'asile en Suisse

A leur arrivée dans un CEP, ils bénéficient d'un premier contact avec une infirmière qui les informe sur les conditions d'accès à la santé pour les réfugiés, ainsi que sur les maladies infectieuses (HIV, hépatite B....) et sur d'autres thèmes de santé pertinents dans le contexte (grossesse par exemple).

Une prise en charge vaccinale complète, spécifique et précoce sera faite dès leur arrivée.

Un bilan médical sommaire est pratiqué par l'infirmière qui traite les problèmes «bénins» et adresse les patients avec des pathologies complexes ou sévères au médecin.

Une consultation avec un médecin est proposée à chacun, mais non obligatoire.

Un second contact médical intervient soit à l'arrivée par le médecin de CEP, si nécessaire, soit ultérieurement dans les centres cantonaux.

Au niveau asséculoologique: les requérants d'asile bénéficient d'une assurance maladie dès que la SEM décide d'une entrée en matière pour la demande d'asile, avec un accès aux soins facilité par la présence de médecin dans les CEP et dans les centres cantonaux.

3.2/ PARCOURS MIGRATOIRE DES REFUGIES ERYTHREENS EN SUISSE

Nous allons nous intéresser aux réfugiés de la Corne de l'Afrique, plus particulièrement les érythréens car ils sont majoritaires en Suisse, et les cas de *P. vivax* en Suisse sont essentiellement érythréens.

-Pourquoi quittent ils l'Erythrée?



Figure 13: l'Erythrée et ses frontières

De 1961 à 1991, l'Erythrée a fait face à une longue guerre d'indépendance contre l'Éthiopie qui s'est achevée par une séparation « pacifique » en 1993 (fig.13). Mais, les deux pays sont restés en désaccord en particulier sur leurs frontières. En mai 1998, des soldats érythréens sont entrés en Éthiopie, ce qui a entraîné une guerre de mai 1998 à juin 2000. Un accord de paix a été signé en juillet 2018. Cette guerre a entraîné une déstabilisation régionale en Somalie, au Soudan, au Soudan du Sud.

L'Erythrée est actuellement une dictature, la plus « brutale » au monde, ce qui explique les départs.

Depuis son indépendance, en 1993, l'Erythrée est dirigée par Isaias Afeworki et son parti unique, et aucune élection n'y a eu lieu depuis.

Depuis le conflit entre l'Erythrée et l'Éthiopie entre 1998 et 2000 au sujet des frontières entre ces 2 pays, tous les érythréens sont tenus d'accomplir un service national de durée illimitée, dans le domaine civil ou militaire, sans perspective d'en être libéré. La solde est maigre, le lieu et la nature du service, sont déterminés par les autorités.

Selon Amnesty International, et d'après les témoignages des réfugiés, le régime érythréen détient arbitrairement des milliers de prisonniers d'opinion.

L'ONU, décrit en 2015, l'Érythrée comme « un pays où la torture est généralisée et la détention un fait ordinaire de la vie, expérimenté par un nombre démesuré d'individus et d'hommes et femmes, jeunes et vieux, y compris des enfants ».

Pour ceux, qui tentent d'éviter cette conscription obligatoire à durée aléatoire et d'échapper aux prisons plantées dans un désert brûlant le jour et glacial la nuit, l'exil est le seul espoir.

Selon le UNHCR, en 10 ans, 350 000 érythréens ont pris la fuite. En 2014, les ressortissants érythréens représentaient le deuxième groupe le plus important de migrants arrivés par bateau en Italie après les Syriens.

Au total, la diaspora érythréenne dans le monde est estimée à plus d'un million de personnes, pour un pays de 6,3 millions d'habitants. Ce flot ne cesse à ce jour de s'alimenter.

A partir de là, le parcours migratoire va être long (8 semaines à 12 mois en moyenne), et surtout périlleux (fig.14).

Les migrants érythréens qui viennent en Suisse, sont pour la plupart, des jeunes âgés de 15 à 30 ans. Lors de leur fuite, ils se rendent en général par voie terrestre via le Soudan, en Libye où ils embarquent en direction de l'Italie. Leurs principales destinations en Europe, sont la Suède, l'Allemagne, la Norvège, les Pays Bas et la Suisse (figure 14).

La route la plus longue : les Érythréens
Le Monde 22,04,2015

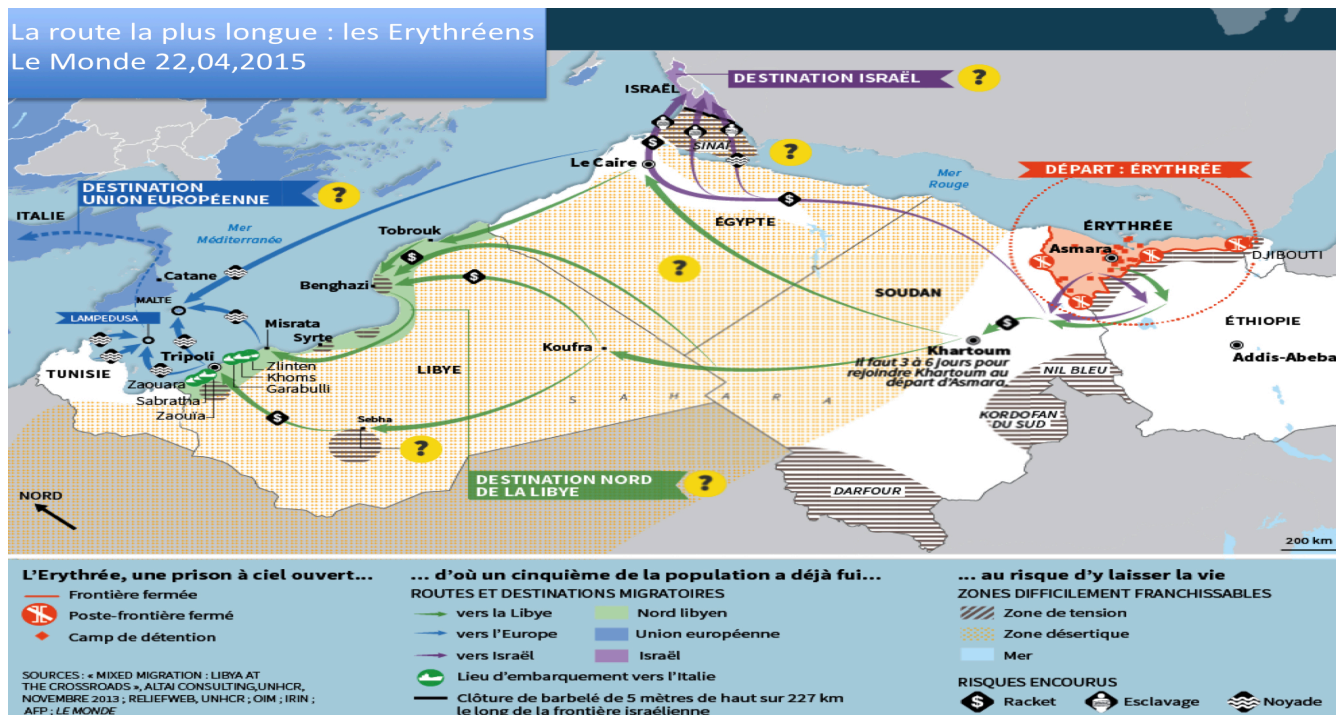


Figure 14: parcours migratoire des réfugiés érythréens (source: Le Monde 22.04.15)

Sur ce parcours, ils rencontrent de nombreuses difficultés d'ordre sanitaire, naturel et humain.

Il faut tout d'abord franchir la frontière. Cette ancienne zone de conflit au temps de la guerre contre l'Éthiopie est scellée avec des barbelés, parsemée de mines et gardée par des militaires qui ont ordre de tirer à vue.

De l'autre côté se trouvent les camps de réfugiés. On y note en 2015 plus de 200 000 érythréens, répartis entre l'Éthiopie et le Soudan dont certains présents depuis 20 ans.

Les candidats à l'exil qui prennent la route affrontent le désert, avec des conditions climatiques et sanitaires extrêmes: chaleur, promiscuité, risque infectieux, malnutrition. En plus des conditions sanitaires très précaires, s'ajoutent les facteurs humains défavorables: violences, viols, travaux forcés, détention.

A leur arrivée en Europe ou Israël, les conditions d'accueil sont ensuite aléatoires en ce qui concerne le contrôle sanitaire, le délai d'accès aux soins et la promiscuité dans les lieux de vie.

Une étude publiée en 2016 révèle que la majorité des pathologies infectieuses des réfugiés érythréens en Europe est liée aux conditions sanitaires précaires lors de ce parcours migratoire, mais pas nécessairement à la situation épidémiologique du pays d'origine et des pays traversés. La fièvre récurrente à poux, la gale, le paludisme à *P. vivax*, les schistosomoses, la tuberculose sont les

infections les plus fréquemment répertoriées (10) (figure 15).

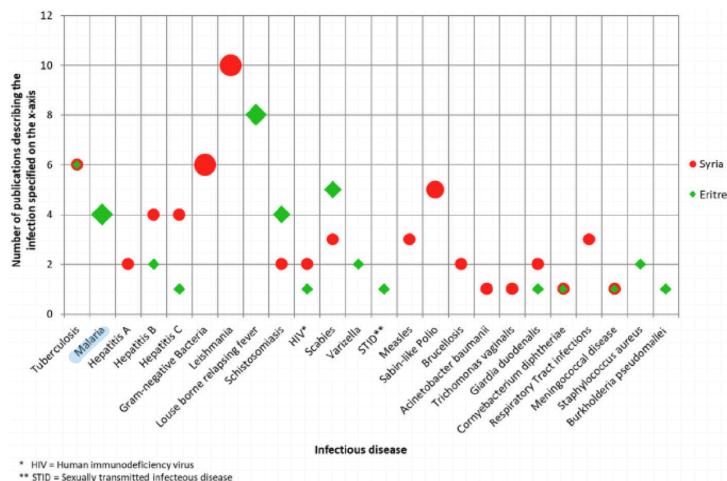


Fig. 4. Numbers of papers identified in the systematic review by infection type in Syrian and Eritrean migrants. Note: The size of the dot/diamond signifies the relevance of a particular infection for a particular migrant group.

Figure 15: pathologie des réfugiés érythréens et syriens en Europe

Concernant le paludisme les études n'ont pas pu démontrer si cette pathologie avait été contractée en Erythrée ou sur le parcours migratoire.

3.3/ EVOLUTION DE L'INCIDENCE DE *P. VIVAX* EN SUISSE CHEZ LES REFUGIES

• 3.3.1/ Matériel et méthode

Cette analyse se base sur les données récoltées et transmises par l'office fédéral de la santé publique Suisse (OFSP). Une partie de ces données jusqu'en 2015 avait déjà été recueillie pour une publication (8). Nous les avons exploitées, puis complétées par des statistiques postérieures à 2015, que l'OFSP nous a transmises.

Depuis 1974, il existe en Suisse une obligation de déclaration à l'OFSP des cas de paludisme par les médecins et laboratoires d'analyse.

En cas de diagnostic positif de paludisme, l'OFSP recueille les données sous forme d'analyses anonymes et répertorie la méthode de diagnostic, quelques données cliniques, les espèces diagnostiquées, les nationalités, les pays visités avant l'infection, et la raison du voyage.

Dans cette étude portant sur la période 2005 à 2018, les données utilisées sont: la nationalité, les pays visités avant l'arrivée en Suisse, l'année du diagnostic et les espèces de plasmodium notifiées.

Pour les statistiques extraites de ces données, seules les régions endémiques pour le paludisme selon l'OMS ont été prises en compte comme pays visité.

Les données pour les pays de la Corne de l'Afrique ont été traitées séparément. Les pays pris en compte sont : l'Érythrée, l'Éthiopie, la Somalie, le Soudan et le Sud Soudan.

Concernant les espèces de plasmodium, elles ont été divisées en 3 catégories: *P. falciparum*, *P. vivax*, et autres catégories. Autres catégories comprend, les catégories inconnues et indifférenciées i.e. sans distinction faite entre *P. vivax* et *P. ovale*, ou espèces multiples.

• 3.3.2/ Résultats

L'OFSP, a notifié une augmentation historique de cas de paludisme en Suisse entre 2005 et 2018, avec un pic en 2015 (15).

De 2003 à 2013, l'évolution de l'incidence des cas de paludisme en Suisse, suivait la tendance mondiale, avec une baisse. Mais, les cas en Suisse ont doublés entre 2014 et 2015. Ce qui contraste avec la diminution globale des cas de paludisme à l'échelle mondiale.

Cette augmentation de l'incidence des cas de paludisme touche essentiellement *P. vivax*.

La proportion de *P. vivax* parmi tous les cas de paludisme en Suisse a triplée de 2005 à 2015 en passant de 11% à 36%, puis 8% en 2018.

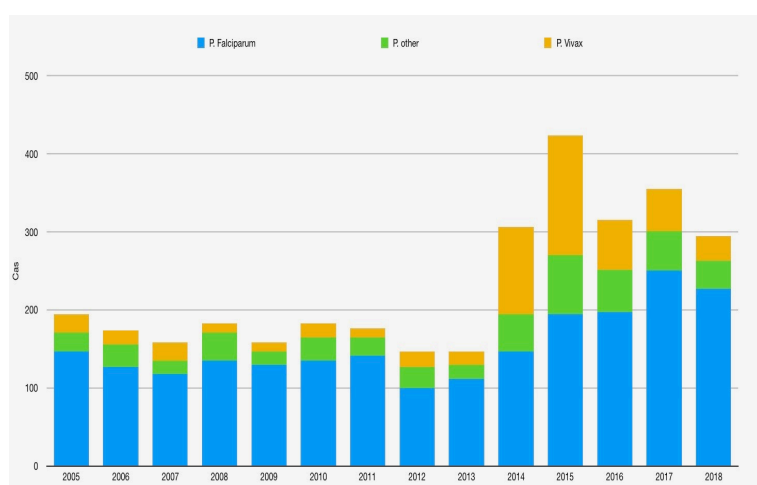


Figure 15: cas de paludisme par espèces en Suisse (OFSP).

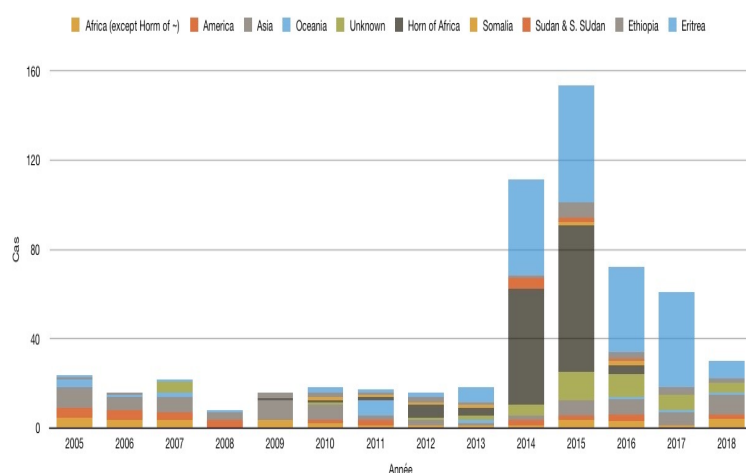


Figure 16: nombre de cas de paludisme par pays d'infection en Suisse (OFSP)

Avant 2014, 27% des patients avec un paludisme à *P. vivax* diagnostiqué avaient visité la Corne de l'Afrique, cette proportion passe à 87% après 2014 (8).

La majorité des patients atteint de paludisme à *P. vivax* en Suisse sont originaires de la Corne de l'Afrique, essentiellement d'Erythrée, 77% en 2015.

• 3.3.3/ Discussion

L'augmentation entre 2005 et 2015 de l'incidence de *P. vivax* en Suisse est non seulement une conséquence de l'augmentation du nombre et de la proportion de réfugiés Érythréens, multiplié par 10, mais aussi de leur taux d'incidence qui a été multiplié par 10 de 1-3 pour mille à 13 pour mille en 2017 et 2,5 en 2018.

Tableau V: Taux d'incidence *P. vivax* parmi les réfugiés érythréens en Suisse

Année	2005-2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Incidence rate (%)	0,4	2,0	2,7	12,0	11,4	7,1	12,7	2,5
(PV/asylum seekers)	(7/12 777)	(9/4 407)	(7/2 563)	(83/6 923)	(114/9 966)	(37/5 178)	(43/3 375)	(7/2 825)

Selon les données de l'OMS, l'incidence du paludisme à *P. vivax* en Érythrée a aussi augmenté depuis 2010, mais pas dans les mêmes proportions, et l'incidence estimée en Érythrée est de 2‰ en 2015, donc très loin des observations en Suisse (figure 17).

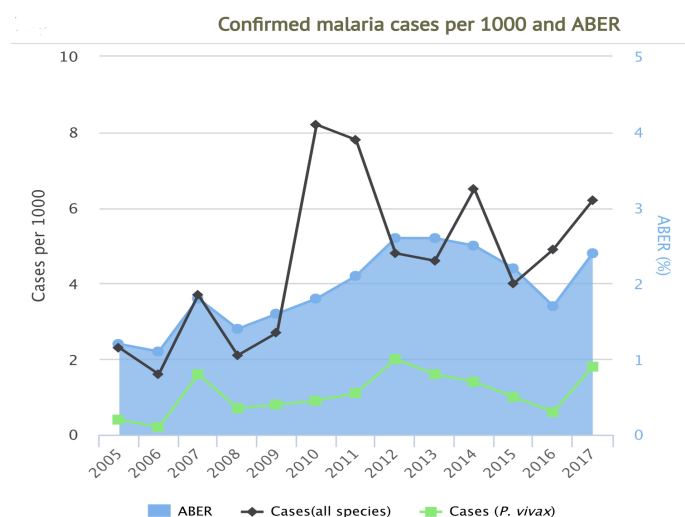


figure 17A: cas de paludisme en Érythrée de 2005 à 2017
(ABER: Annual Blood Examination Rate)

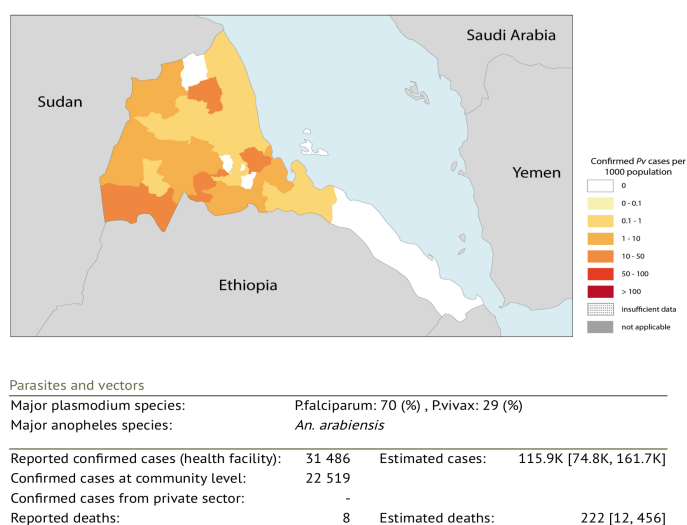


figure 17B: situation de *P. vivax* en Érythrée en 2017

figure 17: incidence du paludisme en Érythrée

Cette différence avec les statistiques du *P. vivax* en Érythrée, peut avoir les explications suivantes:

- d'une part une augmentation des cas non répertoriés, lié à la situation politique détériorée,
- d'autre part, le constat suivant lequel les immigrants représentent une population particulièrement vulnérable et ces infections ont pu être contractées lors du long et rude parcours migratoire, sur lequel se situe des régions endémiques pour *P. vivax*, telle que l'Éthiopie.

Incidence de des cas de *P. vivax* depuis 2016:

Depuis 2016, la tendance pour les infections à *P. vivax* en Suisse s'inverse. On note une diminution du nombre de cas, avec en 2018 des estimations qui se rapprochent de 2013 (15). Cette tendance est liée à la diminution du nombre de réfugiés de la Corne de l'Afrique en Suisse (surtout pour les érythréens), mais aussi le taux d'incidence de paludisme à *P. vivax* chez les réfugiés qui a très fortement diminué, pour atteindre 2,5‰ en 2018, soit le même taux qu'en 2013.

L'interprétation de ces résultats est à relativiser : dans la mesure où la plupart des cas de paludisme classés dans la rubrique « autres » sont des cas indifférenciés entre *P. vivax* et *P. ovale*, ce qui conduit à une sous estimation du nombre de cas de *P. vivax*.

Par ailleurs le faible nombre de patients inclus dans ces statistiques les rend moins fiables. Le nombre des réfugiés comptabilisés pour ces statistiques est sous-estimé : beaucoup de demandeurs d'asile érythréens, récemment arrivés, sont encore en situation illégale et donc non comptabilisés.

CHAPITRE 4:

PATHOLOGIES D'IMPORTATION DES REFUGIES EN SUISSE

ET EUROPE

La résurgence de *P. vivax* en Suisse, importé par les réfugiés illustre deux problématiques sanitaires plus larges: celle de l'élimination du paludisme au plan mondial, que nous avons déjà évoquée et celle de la résurgence en Suisse et en Europe de certaines maladies infectieuses disparues, suite à la crise des réfugiés.

4.1/ Implications de la présence *Plasmodium Vivax* en Suisse et en Europe

• 4.1.1/ *Plasmodium vivax* en Suisse

- Le problème du sous-diagnostic ou diagnostic tardif du paludisme à *P. vivax* en Suisse est lié à sa faible fréquence dans ce pays et à sa clinique très peu spécifique, parfois paucisymptomatique. Il peut conduire à des complications pour les patients infectés non diagnostiqués.
- Lutte contre le *P. vivax* pour la Suisse en tant que pays hôte de réfugiés :
 - La prise en charge des migrants en Suisse est plutôt favorable à la lutte contre ces infections. Pour les demandeurs d'asile en Suisse, les conditions de vie et d'hygiène sont bonnes, et l'accès aux soins est possible et privilégié.
 - Le bilan médical à l'arrivée et la prise en charge sont rapides. Les érythréens issus d'un pays considéré comme politiquement totalitaire, sont rapidement reconnus comme demandeurs d'asile et peuvent bénéficier des « avantages financiers et sanitaires » inhérents à ce statut, avec un accès immédiat aux soins. Contrairement à de nombreux pays, la condition de réfugié politique officielle se fait rapidement. Ils ne restent que peu de temps dans l'errance (statut favorable au développement de ce type de pathologie).
 - En revanche, une fois le diagnostic établi, le traitement par primaquine est difficile à trouver du fait de sa non commercialisation en Suisse.

- **4.1.2 *Plasmodium vivax* dans les autres pays d'Europe**

Les autres pays d'Europe (en dehors de l'Allemagne) sont à ce jour, moins à risque pour l'infection à *P. vivax*, car la proportion de réfugiés originaires de la Corne de l'Afrique (zone d'endémie) est moins importante qu'en Suisse.

- Mais au vu du mode de transmission de l'infection à *P. vivax*, des flux migratoires actuels persistants, et en perpétuelle évolution, d'autres pays non encore atteints accueillant des réfugiés pourraient être touchés.
- Pour *P. vivax*, un autre risque est à considérer : l'anophèle, le vecteur est quasi ubiquitaire dans le monde et une des caractéristiques de *P. vivax* est sa tolérance pour les milieux tempérés. La présence du vecteur associée à l'importation du parasite par les réfugiés pourrait conduire à l'apparition de cas autochtones, soit sous forme d'épidémies sporadiques comme en Grèce depuis 2009, soit sous forme de présence permanente (5). Ce facteur pourrait être un frein à l'élimination du paludisme dans le monde.

4.2/ Autres pathologies infectieuses des réfugiés en Suisse

L'exemple du *P. vivax* en Suisse illustre le problème de résurgence de certaines maladies tropicales négligées ou rares, importées par les réfugiés avec leurs conséquences sanitaires pour le pays hôte, mais aussi pour les réfugiés eux-mêmes.

Avec la crise des migrants, le nombre de réfugiés a augmenté de 80% en Europe entre 2014 et 2015. En Suisse le nombre de nouveaux demandeurs d'asile a connu un pic de 39.500 en 2015 et rechute à 15.255 en 2018. Malgré cette chute, le nombre total de demandeurs d'asile en 2018 reste relativement élevé à 62.000 en 2018, contre 66.300 en 2015, alors qu'il oscillait autour 40.000 avant 2015 (9).

L'augmentation du nombre de réfugiés en Suisse au cours de la dernière décennie amène à de nouveaux défis en matière de santé publique, avec une hausse de l'incidence des pathologies infectieuses et négligées.

Une étude rétrospective comparative entre 2005 et 2015, faite dans une des structures médicales d'accueil en hospitalisation des réfugiés à leur arrivée en Suisse, a révélé une

augmentation de 70% de l'incidence des pathologies infectieuses des réfugiés sur cette période (11).

Le profil de ces pathologies a aussi évolué, et dépend du pays d'origine.

- Alors qu'en 2005, les principales causes infectieuses d'hospitalisation chez les réfugiés, étaient liées à la tuberculose, aux infections cutanées bactériennes, au paludisme à *P. falciparum*, aux pneumopathies, à la varicelle, et autres viroses ; en 2015, on retrouve de nouvelles pathologies telle que : le paludisme à *P. vivax*, la diphtérie cutanée, la fièvre récurrente à poux, et la gale. La tuberculose reste présente, mais en moindre proportion.

Tableau VI. Diagnostics des patients hospitalisés pour pathologies infectieuses Bale

Table 2. Diagnosis of all hospitalized patients with infectious diseases and their region of origin during the two study periods.

Diagnoses	n*	% of all hospitalized patients [§]	% of hospitalized patients with infection	Regions of origin
2004/05	n = 15			
Tuberculosis	4	8.9%	50.0%	EMR (n = 1), EUR (n = 2), unknown (n = 1)
Bacterial skin infection	2	4.4%	25.0%	EMR (n = 1), unknown (n = 1)
Atypical pulmonary mycobacteriosis	1	2.2%	12.5%	EUR (n = 1)
Viral pulmonary infection	1	2.2%	12.5%	unknown (n = 1)
Exclusion of tuberculosis	7	15.6%	-	EMR (n = 1), EUR (n = 5), WPR (n = 1)
2014/15	n = 45			
Malaria (8 M. vivax, 1 M. falciparum)	9	11.1%	20.4%	AFR (n = 9)
Bacterial pulmonary infection	6	7.4%	13.6%	AFR (n = 4), EMR (n = 1), EUR (n = 1)
Chickenpox	5	6.2%	11.4%	AFR (n = 4), EMR (n = 1)
Viral infection not otherwise specified	5	6.2%	11.4%	AFR (n = 5)
Bacterial skin- and soft tissue infection	5	6.2%	11.4%	AFR (n = 5)
ENT infection	4	4.9%	9.1%	AFR (n = 2), EUR (n = 1), SEAR (n = 1)
Influenza	3	3.7%	6.9%	AFR (n = 1), EUR (n = 1), SEAR (n = 1)
Active tuberculosis	2	2.5%	4.5%	WPR (n = 2)
Louseborne relapsing fever	2	2.5%	4.5%	AFR (n = 2)
Septic arthritis	1	1.3%	2.3%	EUR (n = 1)
Meningococcal meningitis	1	1.3%	2.3%	SEAR (n = 1)
Fungal pulmonary infection	1	1.3%	2.3%	AFR (n = 1)
Exclusion of tuberculosis	1	1.3%	-	WPR (n = 1)

AFR: African Region; AMR: Region of the Americas; EMR: Eastern Mediterranean Region; EUR: European Region; SEAR: South-East Asia Region; WPR: Western Pacific Region; ENT: ear nose throat infection
* number of hospitalized patients with infection;
[§] 45 patients hospitalized in 2004/05 and 81 patients hospitalized in 2014/15

Cette résurgence d'infections disparues, liée à l'afflux de réfugiés en Suisse et en Europe, a été constatée aussi bien en milieu ambulatoire qu'hospitalier (12).

On a ainsi pu notifier, en plus des pathologies évoquées, la présence, chez les réfugiés en Suisse, de schistosomoses, d'hépatite B, de syphilis, d'infections cutanées à *Staphylococcus aureus* producteur de la toxine de Pantone-Valentine, et d'helminthiases tropicales.

Dans ce contexte nous pouvons illustrer certains risques et problèmes liés à ces pathologies potentiellement sévères par ces exemples :

- **Fièvre récurrente à poux** : En 2015, plusieurs cas ont été décrits en Europe, où cette maladie avait disparue depuis la seconde guerre mondiale. On notifie 34 cas en Europe dont

23 en Allemagne, 3 en Italie, 2 en Hollande, 2 en Finlande, 4 en Suisse. Tous sont des migrants originaires d'Afrique de l'Est. L'Ethiopie, l'Erythrée, le Soudan et la Somalie sont des foyers endémiques de fièvre recourent à poux.

La clinique très peu spécifique peut conduire à des impasses diagnostiques dans les pays non endémiques. La mortalité sans traitement est supérieure 70 %. En plus du traitement par doxycycline, des mesures d'hygiène sont recommandées afin d'éviter la transmission interhumaine. La promiscuité lors du parcours migratoire et dans les centres d'accueil favorise la diffusion de l'épidémie en cas de non diagnostic.

- **Diphtérie** : Cette maladie est devenue très rare en occident grâce aux programmes de vaccination. Mais suite aux migrations, l'incidence pourrait s'accroître en Europe, d'autant que la couverture vaccinale a baissé, en Europe de l'Est, et en Afrique où la diphtérie est encore largement répandue.

Durant le premier semestre 2015, la Suisse a signalé 5 cas de diphtérie chez des jeunes immigrés, dont 4 cutanées ; alors qu'il n'y avait avant que des cas sporadiques. Le Danemark, l'Allemagne et la Suède ont également recensé de plus nombreux cas. La transmission interhumaine se fait par aérosol ou contact avec les lésions infectées. En cas de présence de souche toxine positive, la mortalité reste élevée.

Pour les souches tox+, le traitement, à base de sérum antidiphtérique et d'antibiotiques doit être administré très rapidement, car une fois la toxine fixée sur les cellules souches, celui-ci est inefficace. D'où la nécessité d'un diagnostic très précoce.

La contagiosité et potentielle gravité des souches tox+ nécessitent un dépistage et une antibioprophylaxie ainsi qu'un rappel vaccinal des contacts récents.

- La présence de **la gale** amène elle deux problèmes : tout d'abord son extrême contagiosité. La promiscuité lors du parcours migratoire, le défaut d'hygiène, et la surpopulation dans les centres d'accueil favorise son développement et complique son élimination. Par ailleurs, sa présence nécessite, un nettoyage et traitement des vêtements, de la literie, linge de toilette du patient, mais aussi de l'entourage proche, difficile à mettre en œuvre.

De plus le traitement n'est pas commercialisé en Suisse, donc difficile à acquérir.

Les problèmes soulevés par la résurgence de pathologies infectieuses en Suisse du fait de la migration, comme illustrés ci dessus, sont les suivants :

- Les difficultés diagnostiques, car ces pathologies sont méconnues en Suisse, et leur clinique est aspécifique.

- Le fort risque épidémique car le contexte migratoire et la promiscuité sont favorables à la dissémination de ces pathologies.
- La gravité potentielle de ces pathologies en l'absence de diagnostic.
- Les difficultés d'accès aux traitements de ces infections en Suisse.

Au total : En Suisse et en Europe, l'évolution de la démographie des réfugiés conduit à une augmentation de l'incidence des maladies infectieuses et à la réémergence de maladies négligées. Une majeure partie de ces pathologies sont liées aux conditions d'hygiène lors du parcours migratoire. Les médecins doivent faire face à ces nouveaux défis (13).

Les politiques de santé et la formation des médecins doivent s'adapter afin de garantir un diagnostic précoce, une thérapie adéquate, des mesures d'hygiène, et des vaccinations pour réduire les risques de transmission d'infections telles que la tuberculose, varicelle, diphtérie ou gale.

CHAPITRE 5 :

DISCUSSION

Quelle est la situation et quelles sont les réponses des pays d'Europe et en particulier de la Suisse face aux défis portés par les flux migratoires à l'évolution de leur paysage sanitaire?

5.1/ Mesures sanitaires face au défis des infections importées par les réfugiés en Suisse

Les conditions d'accueil des réfugiés plutôt favorables au plan sanitaire en Suisse ont déjà été exposées supra. Un médecin de premiers recours, dès l'arrivée dans les centres d'accueil, joue le rôle de gardien de porte. Il examine chaque nouvel arrivant ayant un problème de santé, et dispose de matériel électronique traduit en 28 langues ainsi que d'un accès au centre de référence de Basel Hospital si nécessaire.

Bien que ces procédures permettent le diagnostic, la prise en charge et le traitement d'un grand nombre de pathologies infectieuses importées par les réfugiés, des marges de progression demeurent sur certains aspects.

- L'autonomie de chaque canton induit de grandes disparités sur la qualité de prise en charge. Dès 2018, une nouvelle loi de santé visant à uniformiser, optimiser et rendre encore plus précoce la prise en charge médicale des réfugiés est mise en place.
- Le manque de connaissances des pathologies en cause par les médecins de premiers recours, conduit à des problèmes de diagnostic.
- Le bilan pratiqué chez les réfugiés à leur arrivée en Suisse, reste relativement standardisé et ne prend pas en compte l'épidémiologie du pays d'origine et des pays traversés lors du parcours migratoire.
- La surpopulation dans les centres de premiers recours, est propice à la diffusion des maladies transmissibles.
- Les dépistages obligatoires à l'arrivée restent inadaptés : la tuberculose fait l'objet d'un dépistage systématique, mais basé uniquement sur l'anamnèse. La spécificité et sensibilité de ce dépistage restent donc limitées.
- La communication entre le milieu hospitalier et la médecine de ville concernant les patients est assez limitée avec peu d'informations transmises au médecin traitant, ce qui altère la continuité de la prise en charge de ces pathologies.

- La non commercialisation ou le non remboursement du traitement de certaines ces pathologies, comme la gale et le paludisme à *P. vivax*.
- L'accès impossible aux soins pour les migrants sans statut, lié aux coûts de santé très élevés en Suisse.

Cette prise en charge pourrait être améliorée en amont, par un bilan de santé à l'arrivée avec un tronc commun, et une partie contextualisée tenant compte de l'épidémiologie du pays d'origine et du parcours migratoire (14).

Elle pourrait par ailleurs être rendue plus efficiente en aval :

- Par la formation des médecins de premiers recours sur ces pathologies.
- Par le développement du partenariat entre les consultations de ville et les services hospitaliers de santé communautaire ou de santé des voyages afin faciliter les diagnostics: il est plus aisé d'avoir rendez-vous avec son médecin traitant que dans les hôpitaux.
- Par un accès aux soins plus rapide pour ces populations .
- Par la commercialisation en Suisse des traitements de ces pathologies et leur remboursement: déjà mis en oeuvre pour le VIH, le Paludisme à *P. falciparum*, la tuberculose ciblés par les grands programmes sanitaires internationaux, mais pas pour les autres maladies négligées, ou plus rares telles que le paludisme à *P. vivax*, les schistosomoses ou la gale.

De telles mesures ont un coût en ce qu'elles nécessitent la mobilisation de personnel compétent, et d'importants moyens logistiques, avec la nécessité d'étudier la balance bénéfices-risques pour chacune de ces pathologies.

La Suisse dispose d'atouts pour lui permettre de mieux faire face à ces problématiques de santé publique :

- Son système de santé moderne et performant.
- Un accès aux soins facilité par la prise en charge de l'assurance maladie pour les réfugiés qui ont un statut officiel.
- Un système politique interne culturellement ouvert à la concertation, avec les professionnels « présents sur le terrain », permettant la mise en place et l'adaptation de mesures de santé publique sur des bases pratiques et objectives, ainsi qu'une écoute des besoins et demandes des minorités. Le système de recueil de données

statistiques épidémiologiques est assez performant.

- Un système de formation continue obligatoire pour les médecins, assez pertinent et performant, permettant d'améliorer les connaissances concernant ces pathologies.

Pour la Suisse nous pouvons donc être relativement optimistes quant à l'issue et la gestion de ces problématiques.

5.2/ Paysage sanitaire de l'Europe suite aux flux migratoires

Nous pouvons élargir la problématique de *P. vivax* en Suisse et ses risques, aux autres pathologies transmissibles importées par les réfugiés et aux autres pays européens touchés par la crise des migrants (13). Les pays de l'Europe sont ils prêts à faire face ?

Les études rétrospectives des dix dernières années à l'échelle mondiale révèlent que les principales pathologies des réfugiés sont les maladies chroniques, les pathologies psychiatriques telles que le stress post traumatique et les pathologies infectieuses. Leur prévalence dépend de la région d'origine des réfugiés, de leurs conditions de vie, et de leur parcours migratoire.

D'autres études révèlent plutôt une résurgence de maladies infectieuses négligées, identiques à celles observées en Suisse.

En France, les données récoltées dans les campements de réfugiés de Calais, Grande-Synthe et dans des centres d'accueil franciliens en 2015 et 2016, mettent en exergue la prépondérance des pathologies infectieuses comme principaux motifs de consultations de premier recours. Les premières causes sont les infections ORL et respiratoires hautes, ainsi que la gale. On note l'absence d'épidémie de fièvre récurrente à poux, de diphtérie et de malaria à *P. vivax*. On y retrouve en revanche des épidémies de varicelle et de rougeole, non relevées en Suisse car les vaccinations y sont faites dès l'arrivée sur le territoire.

Les réfugiés recensés entre octobre 2015 et mars 2016 sont pour l'essentiel originaires du Soudan: 40%, d'Afghanistan: 32% et d'Erythrée: 12% (14).

Le profil des infections chez les réfugiés en France diffère donc de celui de la Suisse. Cette disparité peut s'expliquer en observant que :

-d'une part, les pays d'origine ne sont pas les mêmes. En France nous retrouvons une plus

faible proportion d'érythréens et une plus forte proportion de soudanais et d'afghans qu'en Suisse.

-d'autre part, l'accès au soin est organisé différemment. Par rapport à la Suisse, les vaccinations pour les réfugiés sont moins précoces en France et la mise en oeuvre de l'assurance maladie y est administrativement plus complexe.

Ces différentes études, montrent une variabilité de résultats selon le lieu, la date et le type de structure pour le recueil des données :

- Au fil des années, les parcours migratoires, l'origine, le contexte se modifient et font évoluer le profil des pathologies d'importation.
- A l'arrivée les pathologies transmissibles et infectieuses seront plus fréquentes. Après plusieurs mois, les pathologies psychiatriques et chroniques émergeront.
- Si le recueil des données se fait à l'hôpital, les pathologies sévères et infectieuses ou nécessitant un isolement seront surreprésentées. Les pathologies chroniques et psychiatriques, traitées par les médecins de premier recours seront elles, sous estimées dans les statistiques hospitalières.

Cette variabilité dans les données statistiques peut aussi compliquer la prise en charge de ces pathologies, leur prévention, le diagnostic et *in fine* la mise en oeuvre de mesures de santé publique adaptées.

5.3/ Au total

A l'image de la Suisse, la croissance significative des flux migratoires conduit les autres pays hôtes d'Europe à une modification de leur paysage sanitaire. Ils doivent donc adapter la prise en charge médicale de ces populations, et prendre des mesures afin de limiter la progression de ces nouvelles pathologies importées.

Pour être efficaces et pertinentes, les mesures prises pour faire face aux problématiques de santé publique liées aux flux migratoires actuels, doivent être adoptées (en plus de la politique intérieure de chaque pays) dans le cadre de consensus internationaux. Ces consensus sont déjà largement mis en oeuvre, notamment à travers les ODD 2030 (objectifs pour le développement durable), pour la tuberculose, le paludisme et le VIH. Cela étant des lacunes demeurent pour les pathologies négligées et résurgences en matière de mesures préventives, de dépistages, de financements, ou de données épidémiologiques.

CONCLUSION

L'étude des statistiques sanitaires nous ont permis d'observer en Suisse, une forte augmentation des cas de paludisme à *P. vivax* d'importation par les réfugiés entre 2005 et 2015, puis une décroissance de ces cas de 2015 à 2018. Cette variation du taux d'incidence est directement liées au flux des réfugiés, ainsi qu'à l'épidémiologie dans leur pays d'origine (l'Erythrée pour la majorité).

Ces mouvements de population transportant le parasite, associés à ses spécificités biologiques et à la présence ubiquitaire du vecteur, peuvent faire craindre la résurgence de foyers autochtones de paludisme à *P. vivax* dans les zones tempérées.

La tendance mondiale à la recrudescence du paludisme à *P. vivax* est notamment liée aux difficultés de diagnostic et de traitement des hypnozoïtes. A cet égard, les mesures internationales de lutte contre le paludisme sont essentiellement focalisées sur le *P. falciparum* et sont donc inefficaces sur le *P. vivax*, ce qui pourrait de facto entraver l'élimination du paludisme à l'échelle mondiale.

Du fait de ces mêmes mouvements de populations, il a par ailleurs été observé en Suisse et en Europe une résurgence d'infections pratiquement disparues. En Suisse, ont ainsi été identifiés chez les réfugiés, cette dernière décennie en plus de paludisme à *P. vivax*, des cas de fièvre récurrente à poux, de diphtérie, d'infections cutanées à *staphylococcus aureus* producteur de Panton-Valentine, et de gale. On y relève aussi de façon plus prévisible, la présence de tuberculose, schistosomose, hépatite B, et syphilis. Dans les autres pays de l'Europe, plus particulièrement en France, les infections prédominantes chez les réfugiés, selon les études en 2015 et 2016, sont les infections respiratoires hautes, la gale, la varicelle, et la rougeole.

Ces données révèlent que les pathologies importées par les réfugiés sont liées aux pays d'origine et leur parcours migratoire, mais aussi à la prise en charge médicale initiale des pays hôtes.

Les flux migratoires de cette dernière décennie engendrent une modification du paysage sanitaire des pays d'accueil. Pour y faire face, les pays hôtes devraient optimiser la prise en charge des réfugiés, par des bilans de santé contextualisés dès l'arrivée, selon le pays d'origine et le parcours migratoire, par une meilleure information des médecins de premiers recours, par une amélioration des conditions d'accueil initial limitant la diffusion de ces infections et par une accès aux soins facilité pour ces populations.

Références

- 1 - World Health Organization World Malaria Report 2018
- 2- Baird J.K., Price R. *Non-falciparum malaria: Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, and Plasmodium malaria* ,UpToDate, Literature review current through: dec 2018 www.uptodate.com
- 3 - Aubry P., Gaüzère B-A. *Paludisme, Actualités 2018. Mise à jour le 21/12/2018. Disponible en accès libre sur www.medicinetropicale.free*
- 4- Allgower A, Taylor WR, Chappuis F, Eperon G. *Plasmodium vivax, a parasite coming out of the shadows. Rev Med Suisse. 2016;12(517):876, 878–81*
- 5- Danis K., Lenglet A., Tseroni M., Baka A., Tsiodras S., Bonovas S. *Malaria in Greece: Historical and current reflections on a re-emerging vector borne disease Travel Medicine and Infectious Disease January–February 2013*
- 6- Andrew A., Lover J., Baird K., Gosling R., and Price R. *Perspective Piece Malaria Elimination: Time to Target All Species Am. J. Trop. Med. Hyg., 99(1), 2018, pp. 17–23*
- 7- Twohig K., Pfeffer D., Baird J., Price R., Zimmerman P., Hay S., et al. (2019) *Growing evidence of Plasmodium vivax across malaria- endemic Africa. PLoS Negl Trop Dis 13(1)*
- 8- Eperon G., Durieux S., Mauris A. *Malaria incidence in Switzerland from 2005 to 2015 and recent outbreak of imported Plasmodium vivax malaria S.M.W. 2017;147*
- 9- *Secrétariat d'état aux migrations, Confédération suisse. Statistiques en matière d'asile 2018 [Internet].*
- 10- Howes R., Battle K., Mendis K., Smith D., Cibulskis R., Baird J.K., and Hay S. *Global Epidemiology of Plasmodium vivax Am. J. Trop. Med. Hyg., 95(Suppl 6), 2016, pp. 15–34*
- 11- Bloch-Infanger C., Battig V., Kremo J., Widmer AF., Egli A., Bingisser R., et al. (2017) *Increasing prevalence of infectious diseases in asylum seekers at a tertiary care hospital in Switzerland. PLoS one 12(6)*
- 12- Jaton L., Kritikos A., Bodenmann P. , Greub G. et Merz L., *Crise migratoire et résurgence d'infections en Suisse, Rev Med Suisse 2016 ; 12 : 749-53*
- 13- Durieux-Paillard S. *Risques sanitaires liés aux récents phénomènes migratoires : mythe ou réalité ? Rev Med Suisse 2016 ; 12 : 869-72*
- 14- F.Lot F., Quelet S., Rey S., Hamers F. et Verrier A. *La santé et l'accès aux soins des migrants : un enjeu de santé publique BEH N°19-20, 5 septembre 2017, -invs.santepubliquefrance.fr*
- 15- OFSP Division des des maladies transmissibles Gysin N. www.bag.admin.ch