

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud Mammeri
FACULTE DE MEDECINE
TIZI OUZOU



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

†.⊙%∧∧.∪ξ†∫%∥%∧.†∫†%∫∫%∫

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté sous forme d'article et soutenu publiquement
En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Le : 29/06/2024

Sous le Thème

THEME

PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE DU PALUDISME AU NIVEAU
DE LA WILAYA DE DE TIZI-OUZOU

Réalisé par :
DERRIDJ Belinda
BOURAI Sana

Encadrées par : Dr SAIDI Fazilet

Membres du jury :

Dr SEKLAOUI Nacera
Dr KITOUS Nadia

MAHU en Parasitologie
MAHU en Epidémiologie

Présidente
Examinatrice

ANNEE UNIVERSITAIRE :

2023/2024

PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE DU PALUDISME AU NIVEAU DE LA WILAYA DE TIZI-OUZOU

DERRIDJ Belinda¹, BOURAI Sana¹, SAIDI Fazilet²

Etudiante en 6^{ème} année pharmacie¹

MAHU en Epidémiologie

Abstract

Malaria is a vector-borne infectious disease caused by the *Plasmodium* parasite, transmitted by the bite of the female Anopheles mosquito. In Algeria, significant progress has been made in the fight against this disease, culminating in a malaria-free certification on May 19, 2019, and reinforced by the WHO on April 25, 2021. The country continues to strive to maintain this status.

This is a retrospective descriptive study aimed at describing the epidemiological profile of malaria in Tizi-Ouzou. It includes 149 samples (blood smears and thick drops) sent to the Parasitology Laboratory of the University Hospital of Tizi-Ouzou over an eleven-year period (January 2013 to December 2023).

The results were collected using Excel and analyzed using SPSS21. Of the cases, 20.1% were confirmed, with a median age of 36 years, a sex ratio of 7, and *P. falciparum* accounting for 66.6% of cases. 80% of the cases were imported.

Keywords

Plasmodial species, endemic area, travel, monitoring, certification.

Résumé

Le paludisme est une maladie infectieuse vectorielle due au parasite du genre *Plasmodium* transmis par piqure d'insecte « l'anophèle femelle ».

En Algérie, un progrès majeur a été réalisé dans la lutte contre cette maladie, couronné par un certificat d'exemption du paludisme le 19 mai 2019 et consolidée le 25 avril 2021 par l'OMS et lutte encore à ce jour pour sa préservation.

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, visant à décrire le profil épidémiologique du paludisme à Tizi-Ouzou. Elle porte sur 149 prélèvements (Frottis sanguin et Goutte épaisse) adressés au Laboratoire de Parasitologie du CHU de Tizi-Ouzou sur une période de onze ans (Janvier 2013 à Décembre 2023).

Les résultats recueillis sur logiciel « Excel » et ont été analysés sur SPSS21.

20,1% des cas ont été confirmés, avec un âge médian 36 ans, un sex-ratio de 7, *P.falciparum* (66,6%), cas importés (80%), cas introduits (20%).

Mots-clés

Espèces plasmodiales, zone d'endémie, voyage, surveillance, certification.

I. Introduction

Le paludisme, ou malaria, est une parasitose à transmission vectorielle due à des protozoaires hématozoaires du genre *Plasmodium*, transmise à l'homme par piqûres de moustiques femelles du genre Anophèles. Sur les 123 espèces connues du genre *Plasmodium*, Cinq sont habituellement retrouvées en pathologie humaine : *P.falciparum* espèce la plus répandue et responsable des formes cliniques graves, et de la grande majorité des décès, et quatre autres qui provoquent des formes de paludisme plus bénignes et généralement non mortelles *P.vivax*, *P.ovale*, *P.malariae* et *P.knowlesi*. Ces cinq espèces diffèrent par des critères biologiques et cliniques, par leur répartition géographique liée aux exigences des anophèles vecteurs et par leur capacité à développer des résistances aux antipaludéens.

Présent principalement dans les régions tropicales et subtropicales, le paludisme reste une menace majeure pour la santé publique mondiale et la première endémie parasitaire mondiale, affectant des millions de personnes chaque année.

Cette maladie représente également une menace pour les voyageurs se rendant dans les régions impaludées. On estime que près de la moitié de la population mondiale vit en zone d'endémie.

Selon le dernier Rapport sur le paludisme dans le monde, on comptait 249 millions de cas de paludisme en 2022, le nombre estimé de décès imputables s'est élevé à 608 000, soit une augmentation de près de 6% par rapport à 2019 [1].

Ces estimations donnent une idée de l'ampleur du problème de santé publique. Le paludisme représente une charge financière très lourde et, par conséquent, la maladie constitue un obstacle au développement des pays concernés, notamment en Afrique.

En Algérie, la lutte contre le paludisme est une priorité du programme nationale ; Depuis 2014, aucun cas autochtone n'a été signalé.

Au cours de l'année 2020, le centre de référence du paludisme de l'INSP a enregistré 2725 cas de paludisme importés et 1 cas de paludisme à *Plasmodium vivax* classé rechute [2].

Un progrès majeur a été réalisé dans la lutte contre cette maladie, couronné par un certificat d'exemption du paludisme le 19 mai 2019 et consolidée le 25 avril 2021 par l'OMS [3].

Cette stratégie repose sur une approche intégrée des services de santé publics et privés pour assurer des soins et une prévention efficace pour toutes les populations à risque.

Pour maintenir le statut exempt de paludisme, l'Algérie doit renforcer son système de surveillance et gérer les informations épidémiologiques et entomologiques. La mise à jour des supports d'information, tels que les registres et les outils d'évaluation, reste une priorité.

Dans cette optique, Cette étude vise à dresser le profil épidémiologique du paludisme dans la wilaya de Tizi-Ouzou.

Objectif principal

Décrire le profil épidémiologique du paludisme dans la wilaya de Tizi-Ouzou.

II. Matériels et méthodes

1) Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective portant sur les cas suspects et ou confirmés de paludisme analysés au niveau du Laboratoire de Parasitologie du CHU de Tizi-Ouzou.

2) Population cible

Sont concernés par l'étude, tout patient ayant bénéficié d'une recherche du plasmodium (Frottis sanguin et Goutte épaisse) devant un tableau évocateur de paludisme ou d'exploration diagnostique, adressé par les établissements de santé (EPH-CHU de Tizi-Ouzou).

3) Lieu et Durée de l'étude

Les données ont été recueillies sur la base du registre de prélèvements du service de Parasitologie du CHU de Tizi-Ouzou et complétés à partir des registres d'hospitalisation des services demandeurs et ceux sur une durée de onze (11) ans (01/01/2013 jusqu'au 31/12/2023).

4) Déroulement de l'étude

La collecte des données s'est effectuée durant une période de huit mois, allant du 30/09/2023 au 08/05/2024 (Jours ouvrables) à partir des registres des prélèvements du service de Parasitologie ; elle a concerné tous les patients suspects d'être atteints de paludisme ;

En cas de nécessité, un complément d'informations est requis auprès des médecins traitants et des services hospitaliers du CHU de Tizi-Ouzou.

Pendant toute la période de la collecte des données, un contact permanent est maintenu entre les enquêteurs avec les médecins et pharmaciens des unités concernées afin d'identifier les éventuelles contraintes susceptibles d'entraver le bon déroulement de l'étude et d'y parer

Article scientifique

Des évaluations périodiques ont eu lieu entre encadreurs et enquêteurs pour vérifier l'état d'avancement, la réception et la qualité de la collecte de données (qualité, lisibilité, données manquantes, omissions de paramètres et les incohérences).

5) La collecte des données

La collecte des données s'est faite sur la base d'un questionnaire préétabli à partir de l'objectif fixé de l'étude, individuel et standardisé.

Les données ont été recueillies par administration indirecte à partir des registres de prélèvements de Laboratoire de Parasitologie et des dossiers colligés des patients hospitalisés, traitant des caractéristiques sociodémographiques (sexe, âge), les antécédents personnels (Notion de voyage en zone d'endémie, antécédents d'accès palustre), des caractéristiques clinico-biologiques (les symptômes cliniques, motifs de consultation, espèces plasmodiales).

Les variables d'intérêt ont été préalablement définies

- **Variables qualitatives**

- Sexe (Masculin, Féminin).
- Age (Adulte, Enfant)
- Nationalité (Algérienne, étrangère)
- Zone d'endémie selon la classification de l'OMS (zone 0, zone 01, zone 02, zone 03) [4].
- Classification des cas du paludisme [5].
- Taux de Parasitémie (< 4% accès simple, ≥ 4% accès palustre).
- Espèces plasmodiales (5 espèces) [6].

- **Variable quantitatives**

- Moyenne d'âge (ans), âge médian.

6) Saisie et analyse des données

La saisie des données est réalisée sur le logiciel Excel, puis analysées sur le logiciel le SPSS.21.

Les résultats de l'analyse descriptive sont exprimés sous forme de fréquences (proportions) pour les variables qualitatives de l'ensemble de l'échantillon, pour les variables quantitatives, ils sont exprimés en moyenne et écart-type ($m \pm s$).

La recherche d'associations entre différentes variables sont réalisées en utilisant le **test de « khi-deux »** ou **« khi carré »**, de **Pearson (test du χ^2)** pour les variables qualitatives, la comparaison des moyennes, le test de **test de Student (test t)** pour les variables quantitatives, le seuil de signification statistique retenue est $\alpha = 5\%$.

Les graphes sont réalisés sur le logiciel « Excel ».

7) Moyens humains et matériels

Cette étude est menée par deux étudiantes en 6^{ème} année Pharmacie en fin de cycle, encadrées par une Maitre Assistante en Epidémiologie et Médecine préventive.

Utilisation d'un micro-ordinateur doté de logiciels sus cités et de consommables (papier).

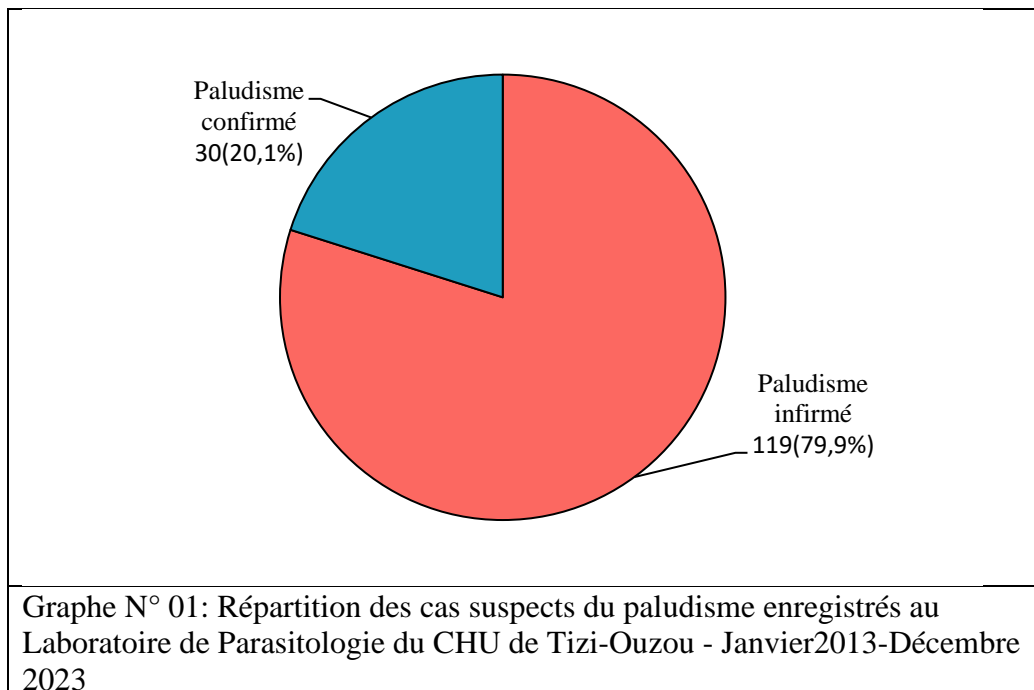
8) Considérations éthiques

Les données sont recueillies et traitées dans le strict respect du secret professionnel.

III. Résultats

Description de la population d'étude

Sur une période de 11ans (2013-2023),149 prélèvements (Frottis sanguin et Goutte épaisse) ont été adressés au laboratoire de Parasitologie du CHU de Tizi-Ouzou par les Etablissements Hospitaliers de la wilaya de Tizi-Ouzou (EPH-CHU) pour le diagnostic du paludisme, soit un pourcentage de 20,1% de cas positifs contre 79,9% négatifs (Graphe N°1).



1) Selon le service de provenance

Il y a significativement plus de cas de paludisme confirmé au niveau du service de maladies infectieuses (40,4%), par rapport aux autres services (DS ; $p < 0,002$) (Tableau N°1).

Tableau N°1: Répartition des cas du Paludisme enregistrés au Laboratoire de Parasitologie du CHU de Tizi-Ouzou, selon le service de provenance -Janvier2013-Décembre 2023				
Service de provenance	Total	Paludisme confirmé		p value
		Effectifs	%	
Maladies Infectieuses	47	19	40,4	DS ; $p < 0,002$
Externe CHU	37	05	13,5	
Pédiatrie	32	00	00,0	
UMC	12	03	25,0	
Médecine Interne	10	02	20,0	
Pneumo-physiologie	03	01	33,3	
Hématologie	02	00	00,0	
CTS	01	00	00,0	
Non précisé	05	00	00,0	
Total	149	30	20,1	

2) Selon le genre

Sur les 30 cas de paludisme confirmés, le sexe masculin était plus atteint (22,6%) par rapport au sexe féminin avec un sex-ratio de 6,5 (soit 7♂/1♀), sans différence significative (DNS ; $p = 0,17$) (Tableau N°2).

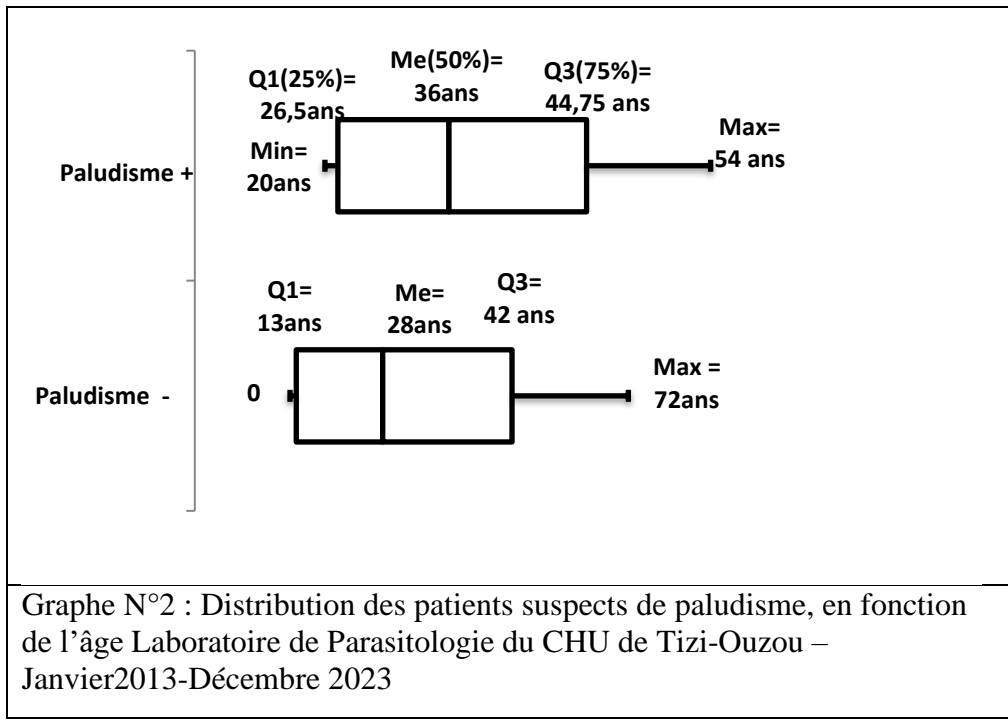
Tableau N°2 : Répartition des cas du Paludisme enregistrés au Laboratoire de Parasitologie du CHU de Tizi-Ouzou, selon le genre -Janvier2013-Décembre 2023				
Genre	Total	Paludisme confirmé		p value
		Effectifs	%	
Masculin	115	26	22,6	DNS ; $p = 0,17$
Féminin	34	04	11,8	
Total	149	30	20,1	

3) Selon l'âge

L'ensemble des cas confirmés de Paludisme (n=30) étaient des adultes, avec une moyenne d'âge de $35,04 \pm 9,8$ ans (20 ans - 54 ans) et un âge médian de 36ans.

Contrairement aux cas négatifs qui avaient été analysés au Laboratoire de parasitologie où l'âge moyen était de $30,4 \pm 19,2$ ans allant de 00ans à 72 ans (Tableau N°3 et Graphe N°2).

Tableau N°3 : Répartition des cas du Paludisme enregistrés au Laboratoire de Parasitologie du CHU de Tizi-Ouzou, selon l'âge -Janvier2013-Décembre 2023				
Age	Total	Paludisme confirmé		p value
		Effectifs	%	
Adulte	115	30	26,1	DS ; p=0,0001
Enfant	34	00	00,0	
Total	149	30	20,1	



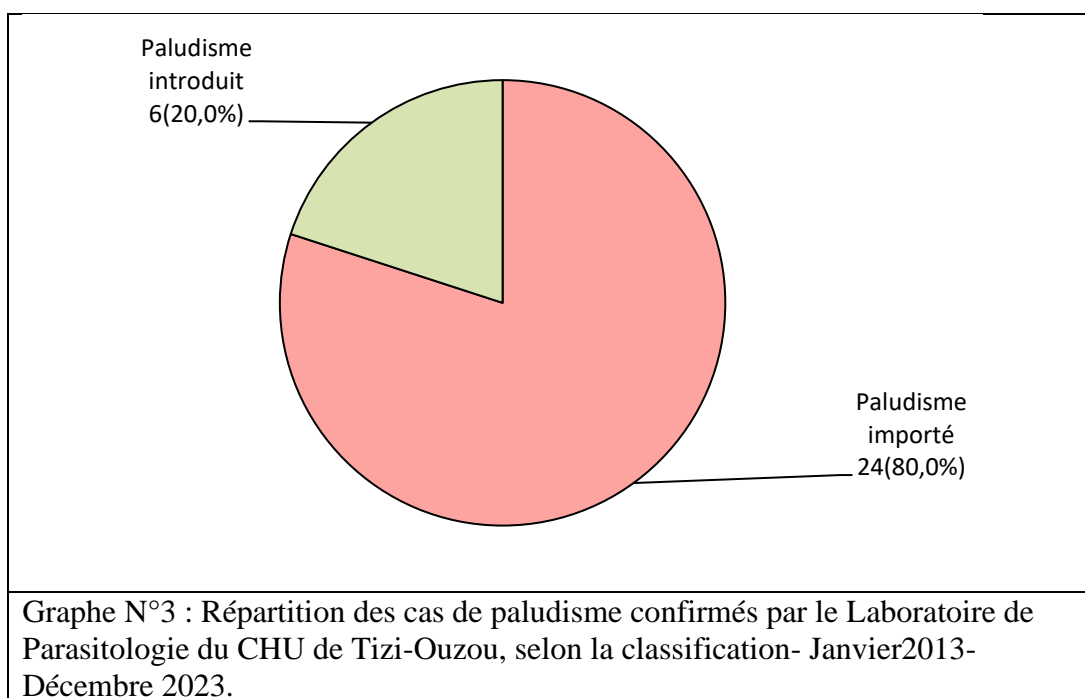
4) Selon la nationalité

Le paludisme a touché aussi bien le patient d'origine Algérienne avec notion de séjour qu'étrangère (DNS, $p=0,31$) (Tableau N°4)

Tableau N°4 : Répartition des cas du Paludisme enregistrés au Laboratoire de Parasitologie du CHU de Tizi-Ouzou, selon la nationalité - Janvier2013-Décembre 2023				
Nationalité	Total	Paludisme confirmé		p value
		Effectifs	%	
Algérienne	128	24	18,75	DNS, $p=0,31$
Étrangère	21	06	28,57	
Total	149	30	20,1	

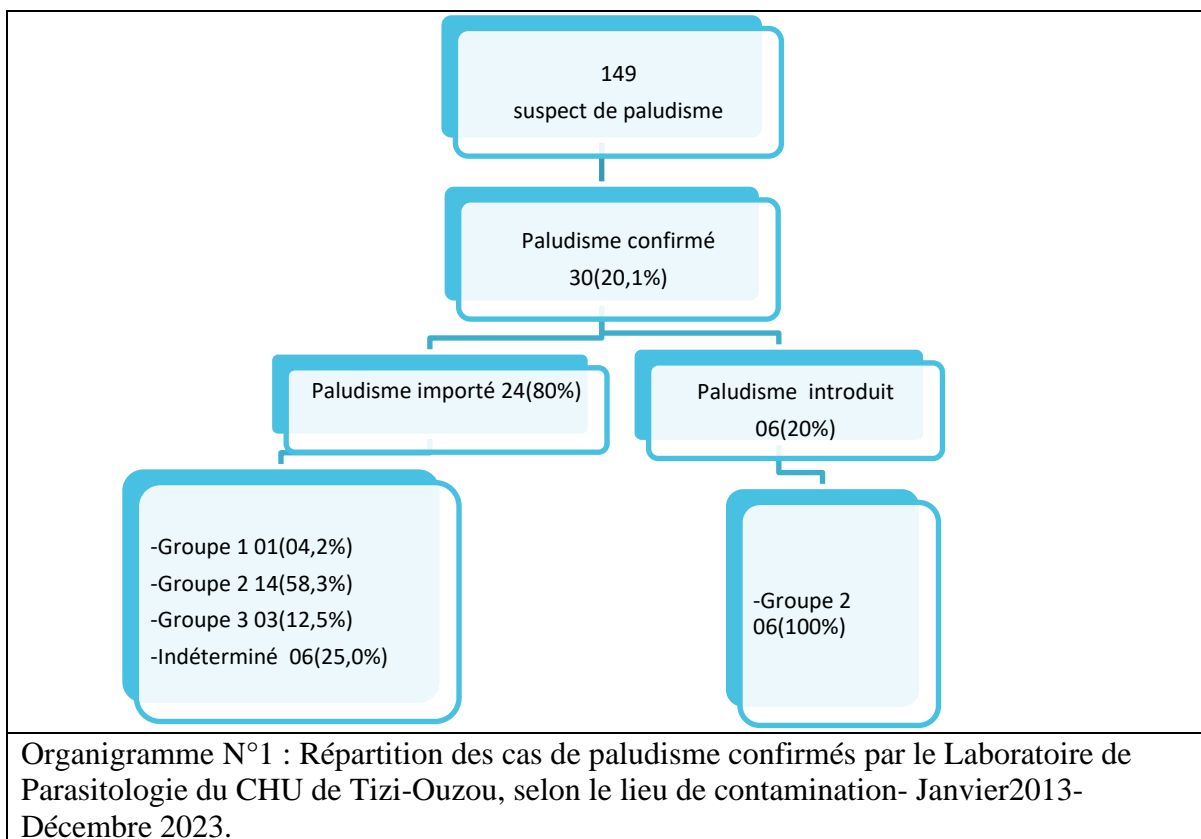
5) Selon la classification des cas de Paludisme

Sur le total des cas de Paludisme confirmé, 80,0% ont été des cas de Paludisme importé, contre 20,0% des cas de Paludisme introduit. (Graphe N°3)



6) Selon le lieu de contamination

Les patients ayant contracté le paludisme ont séjourné en zone d'endémie ; il s'agit essentiellement de pays où les mesures de prévention sont préconisées, à savoir moustiquaires et chimioprophylaxies (Groupe 2 et 3) (Organigramme N°1).



7) Selon les motifs de consultation

Il n'existe pas de signes spécifiques au paludisme, la fièvre constitue le principal motif de consultation et ou d'hospitalisation (22,4%) ;

Il est associé à une notion de voyage en zone d'endémie dont 41,3%, qu'il s'agisse de cas importé ou introduit.

On y a rapporté également des céphalées et des troubles digestifs ainsi que des convulsions (Tableau N°5).

Tableau N°5 : Répartition des cas de paludisme confirmés par le Laboratoire de Parasitologie du CHU de Tizi-Ouzou, selon le motif de consultation - Janvier2013-Décembre 2023.

Motif de consultation	Total	Paludisme confirmé		p value
		Effectifs	%	
ATCDS de paludisme	05	02	40,0	DNS ; p=0,26
Notion de séjour	63	26	41,3	DNS ; p=0,06
Fièvre	98	22	22,4	DNS ; p=0,33
Troubles hématologiques	12	03	25,0	DNS ; p=0,66
Troubles digestifs	04	04	100,0	DS ; p<5X10 ⁻⁵
Céphalées	02	02	100,0	DS ; p<4X10 ⁻³
Convulsion	01	01	100,0	DS ; p<0,04
Total	149	30	20,1	/

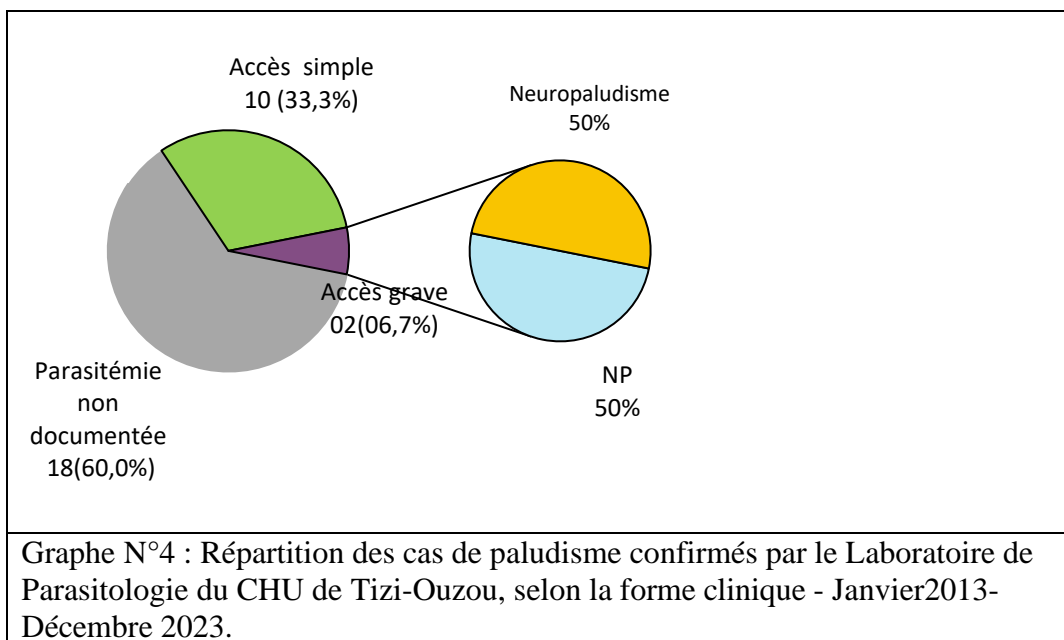
8) Selon les motifs de consultation et les services de provenance

Quel que soit le service demandeur, la fièvre avec ou sans notion de séjour en zone d'endémie a constitué le principal motif de consultation et ayant motivé la demande diagnostique (Tableau N°6).

Tableau N°6 : Répartition des cas de paludisme confirmés par le Laboratoire de Parasitologie du CHU de Tizi-Ouzou, selon le service de provenance et le motif de consultation - Janvier2013-Décembre 2023.				
Service de provenance	Motif de consultation	Total	Paludisme confirmé	
			Effectifs	%
Maladies infectieuses	Fièvre, notion de séjour	25	15	60,0
	Fièvre	22	04	18,2
Pédiatrie	Fièvre, notion de séjour	00	00	00,0
	Fièvre	32	00	00,0
Externe du CHU	Fièvre, notion de séjour	14	04	28,6
	Fièvre	22	01	04,5
PU de médecine	Fièvre, notion de séjour	06	03	50,0
	Fièvre	06	00	00,0
Médecine Interne	Fièvre, notion de séjour	02	01	50,0
	Fièvre	08	01	12,5
Les autres services	Fièvre, notion de séjour	04	01	25,0
	Fièvre	08	00	00,0
Total		149	30	20,1

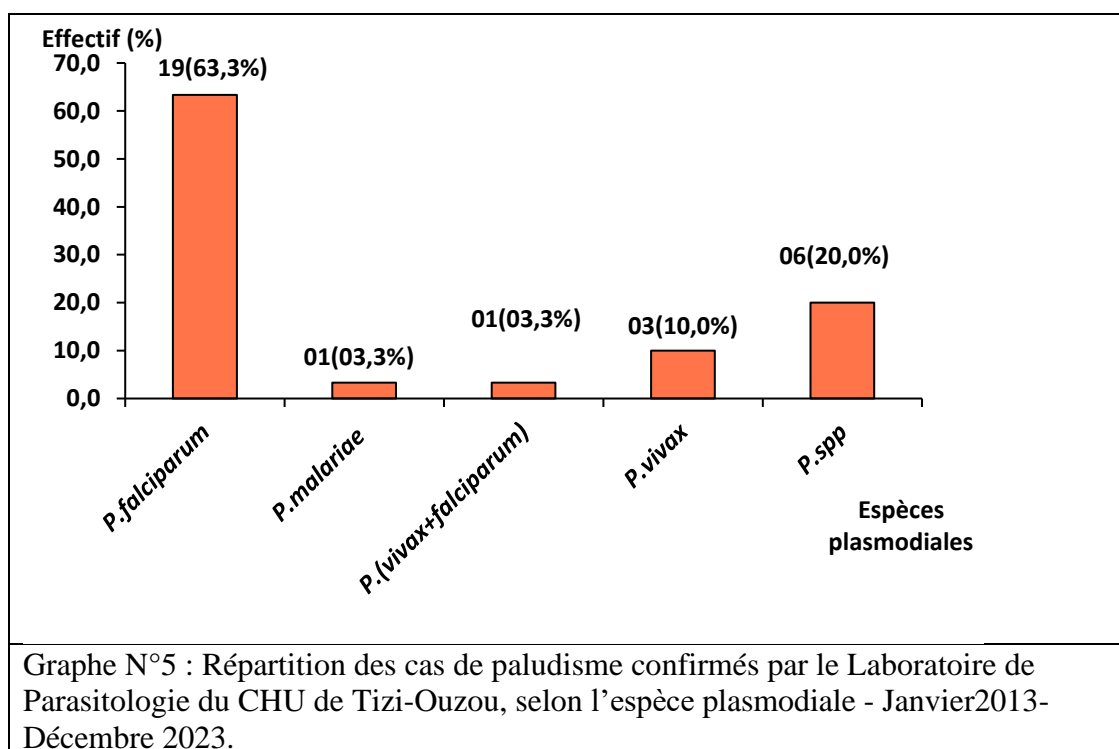
9) Selon la forme clinique

La forme clinique (accès simple, accès grave) n'a pas été renseignée dans 60,0% des cas (n=18) ; la charge parasitaire (Parasitémie) a été documentée dans 40% des cas (n=12), soit 33,3% (n=10) d'accès palustre simple et 06,7% (n=02) d'accès grave dont un cas de neuropaludisme. (GrapheN°4).



10) Selon l'espèce plasmodiale

L'espèce plasmodiale incriminée est le *P.falciparum* (63,3%), suivie du *P.spp* (20%) et du *P.vivax* (13,3%). (GrapheN°5)



IV. Discussion

1) Contraintes et biais

Des difficultés et des contraintes ont été rencontrées dans cette étude :

Biais d'information

Données manquantes pour certaines variables telles que l'âge, la notion de séjour, la fièvre, la parasitémie.

Biais de classement

L'étude n'a pas évalué la prise en charge clinique détaillée ni l'évolution clinique d'où l'absence d'exhaustivité quant à la classification des cas (formes cliniques, létalité).

2) Discussion

Au cours de onze années (2013-2023), 30 cas de paludisme ont été confirmés par le Laboratoire de Parasitologie du Chu de Tizi-Ouzou sur 149 lames adressées, soit une fréquence de 20,1% avec une moyenne annuelle de trois cas.

L'ensemble des cas confirmés de Paludisme (n=30) étaient des adultes, avec une moyenne d'âge de $35,04 \pm 9,8$ ans (20 ans - 54 ans) et un âge médian de 36ans, avec un sex-ratio de 7 (soit 7♂/1♀)

Les résultats montrent que les hommes sont plus susceptibles de contracter le paludisme que les femmes. Cette disparité peut être expliquée par le fait que les hommes sont souvent plus nombreux à voyager vers des régions endémiques pour des raisons professionnelles ; ce qui explique également l'âge médian de 36 ans, augmentant ainsi leur risque d'exposition [7].

Dans cette étude, le paludisme a touché aussi bien le citoyen Algérien qu'étranger ; en effet sur le total des cas de Paludisme confirmés, 80,0% ont été des cas de Paludisme importés, contre 20,0% des cas de Paludisme introduits.

La mobilité internationale accrue, en particulier vers et en provenance de régions endémiques, augmente le risque d'importation de la maladie (80% de cas importés) [8].

Il faut également tenir compte des facteurs événementiels que sont les catastrophes naturelles et les changements climatiques, les déplacements des travailleurs et des réfugiés politiques, ainsi que les traitements insecticides. Le développement rapide des transports a créé un risque d'importation de parasites et de vecteurs dans le monde entier [9].

Par ailleurs les patients ayant contracté le paludisme ont séjourné en zone d'endémie ; il s'agit essentiellement de pays où les mesures de prévention sont préconisées, à savoir moustiquaires et chimioprophylaxies ; des études ont montré que les hommes peuvent être moins enclins à

utiliser des mesures prophylactiques telles que les moustiquaires imprégnées d'insecticide et les médicaments antipaludiques préventifs [10].

De même qu'un manque de sensibilisation et d'accès à la prophylaxie antipaludique chez certains groupes de voyageurs et de migrants, pourrait contribuer à leur vulnérabilité qu'il s'agisse de cas importé ou introduit [11].

Ces résultats sont en accord avec les observations V de Schlagenhauf et al. (2020), qui ont également identifié la mobilité internationale et les lacunes dans la prophylaxie comme principaux facteurs de risque pour le paludisme importé dans les villes non endémiques [12].

Le diagnostic du paludisme repose sur la clinique et la parasitologie.

Concernant la symptomatologie, il n'existe pas de signes spécifiques au paludisme, la fièvre constitue le principal motif de consultation et ou d'hospitalisation (22,4%) ; On y a rapporté également des céphalées et des troubles digestifs ainsi que des convulsions, qu'il s'agisse de cas importés ou introduit.

Bien que la forme clinique (accès simple, accès grave) n'ait pas été renseignée dans 60,0% des cas (n=18), toute fois on a enregistré 33,3% d'accès palustre simple et 06,7% d'accès grave dont un cas de neuropaludisme.

Dans notre série, l'espèce plasmodiale incriminée est le *P.falciparum* (63,3%), est connue pour causer des formes plus sévères de la maladie, ce qui pourrait expliquer la surreprésentation des cas liés à celle-ci.

Bien que moins fréquent, le *P.vivax* (13,3%) représente une part significative des infections, nécessitant une attention particulière pour ses capacités de récives.

Par ailleurs, l'étude n'a pas exploré en profondeur les perceptions et les comportements des voyageurs concernant les mesures prophylactiques, qui permettraient d'asseoir des stratégies de prévention plus efficaces.

V. Conclusion

Le paludisme constitue une menace récurrente avec un risque potentiel de réintroduction favorisé notamment par les conditions climatiques et environnementales du sud du pays, c'est pourquoi la vigilance doit être de mise par le renforcement des mesures de prévention, de surveillance, d'alerte et de riposte précoce.

Les résultats de cette étude soulignent l'importance de renforcer les efforts de sensibilisation et de prévention, en particulier auprès des voyageurs et des migrants provenant de régions endémiques. Des stratégies multidisciplinaires, incluant des campagnes d'information, l'amélioration de l'accès

à la prophylaxie et des interventions ciblées, sont essentielles pour réduire le risque de paludisme importé.

Pour maintenir le statut exempt de paludisme, l'Algérie doit renforcer son système de surveillance et gérer les informations épidémiologiques et entomologiques. La mise à jour des supports d'informations, tels que les registres et les outils d'évaluation, reste une priorité.

La surveillance continue et les recherches futures permettront d'adapter et d'affiner ces stratégies, contribuant ainsi à la protection de la santé publique dans les zones non endémiques.

Références

1. WHO. World malaria report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023
2. INSP. Relevés Epidémiologiques Mensuels. Algerie: INSP; 2020
3. WHO. Algeria and Argentina certified malaria-free: World Health Organization; 2019
4. DANIS M. Le paludisme aujourd'hui. *Med Trop Sante Int.* 15 mai 2023;3(2):mtsi.v3i2.2023.375.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR* 1997; 46 (No. RR-10): 22-23.
6. Fikadu M, Ashenafi E. Malaria: An Overview. *Infection and Drug Resistance.* 31 déc 2023;16:3339-47.
7. Pathak S, Rege M, Gogtay NJ, Aigal U, Sharma SK, Valecha N, et al. Age-dependent sex bias in clinical malarial disease in hypoendemic regions. *PLoS One.* 2012;7(4):e35592.
8. Lu G, Zhang D, Chen J, Cao Y, Chai L, Liu K, et al. Predicting the risk of malaria re-introduction in countries certified malaria-free: a systematic review. *Malar J.* 6 juin 2023;22(1):175.
9. Beloconi A, Nyawanda BO, Bigogo G, Khagayi S, Obor D, Danquah I, et al. Malaria, climate variability, and interventions: modelling transmission dynamics. *Sci Rep.* 5 mai 2023;13(1):7367.
10. Briggs J, Teyssier N, Nankabirwa JI, Rek J, Jagannathan P, Arinaitwe E, et al. Sex-based differences in clearance of chronic *Plasmodium falciparum* infection. *eLife.* 9:e59872.
11. Garcia-Ruiz de Morales A, Morcate C, Isaba-Ares E, Perez-Tanoira R, Perez-Molina JA. High prevalence of malaria in a non-endemic setting among febrile episodes in travellers and migrants coming from endemic areas: a retrospective analysis of a 2013–2018 cohort. *Malaria Journal.* 27 nov 2021;20(1):449.
12. Mischlinger J, Rönnerberg C, Álvarez-Martínez MJ, Bühler S, Paul M, Schlagenhauf P, et al. Imported Malaria in Countries where Malaria Is Not Endemic: a Comparison of Semi-immune and Nonimmune Travelers. *Clin Microbiol Rev.* 18 mars 2020;33(2):e00104-19.