

*UNIVERSITE MOHAMMED V*  
*FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-*

*ANNEE : 2011*

*THESE N° : 40*

**PALUDISME TRANSFUSIONNEL**  
**\_ À PROPOS D'UN CAS \_**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

*Mlle Loubna Maâchi Idrissi*

*Née le 5 Mai 1986 à Casablanca*

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE**

**MOTS CLES:** Paludisme- transfusion sanguine- sérologie- législation.

JURY

**Mme. W. EL MELLOUKI**

Professeur de parasitologie

**Mr. B. E. LMIMOUNI**

Professeur de parasitologie

**Mr. M. BENKIRANE**

Professeur d'hématologie

**Mr. A. BELMEKKI**

Professeur d'hématologie

**Mr. R. MOUTAJ**

Professeur agrégé de parasitologie

**PRESIDENTE**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

- 1962 - 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ  
1969 - 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 - 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 - 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 - 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 - 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT  
PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie  
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie  
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie  
7. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie  
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie - Réanimation  
10. Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

11. Mai et Novembre 1982

- |                                  |                             |
|----------------------------------|-----------------------------|
| 12. Pr. ABROUQ Ali*              | Oto-Rhino-Laryngologie      |
| 13. Pr. BENOMAR M'hammed         | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 14. Pr. BENSOUA Mohamed          | Anatomie                    |
| 15. Pr. BENOSMAN Abdellatif      | Chirurgie Thoracique        |
| 16. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie                 |

Novembre 1983

- |                                   |                     |
|-----------------------------------|---------------------|
| 17. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*      | Pneumo-phtisiologie |
| 18. Pr. BALAFREJ Amina            | Pédiatrie           |
| 19. Pr. BELLAKHDAR Fouad          | Neurochirurgie      |
| 20. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie        |
| 21. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine       | Cardiologie         |

Décembre 1984

- |                                      |                         |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 22. Pr. BOUCETTA Mohamed*            | Neurochirurgie          |
| 23. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie           |
| 24. Pr. MAAOUNI Abdelaziz            | Médecine Interne        |
| 25. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi         | Anesthésie -Réanimation |
| 26. Pr. NAJI M'Barek *               | Immuno-Hématologie      |
| 27. Pr. SETTAF Abdellatif            | Chirurgie               |

Novembre et Décembre 1985

- |   |   |
|---|---|
| 28. Pr. BENJELLOUN Halima                 | Cardiologie                               |
| 29. Pr. BENS Aid Younes                   | Pathologie Chirurgicale                   |
| 30. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie                                |
| 31. Pr. IHRAI Hssain *                    | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 32. Pr. IRAQI Ghali                       | Pneumo-phtisiologie                       |
| 33. Pr. KZADRI Mohamed                    | Oto-Rhino-laryngologie                    |

Janvier, Février et Décembre 1987

- |  |                              |
|--|------------------------------|
| 34. Pr. AJANA Ali                        | Radiologie                   |
| 35. Pr. AMMAR Fanid                      | Pathologie Chirurgicale      |
| 36. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie           |
| 37. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq   | Pneumo-phtisiologie          |
| 38. Pr. EL HAITEM Naïma                  | Cardiologie                  |
| 39. Pr. EL MANSOURI Abdellah*            | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 40. Pr. EL YAACOUBI Moradh               | Traumatologie Orthopédie     |
| 41. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah         | Gastro-Entérologie           |
| 42. Pr. LACHKAR Hassan                   | Médecine Interne             |
| 43. Pr. OHAYON Victor*                   | Médecine Interne             |
| 44. Pr. YAHYAOUI Mohamed                 | Neurologie                   |

45. Décembre 1988

- |                                     |                       |
|-------------------------------------|-----------------------|
| 46. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 47. Pr. DAFIRI Rachida              | Radiologie            |
| 48. Pr. FAIK Mohamed                | Urologie              |

49. Pr. HERMAS Mohamed Traumatologie Orthopédie  
 50. Pr. TOLOUNE Farida\* Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

51. Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne  
 52. Pr. AOUNI Mohamed Médecine Interne  
 53. Pr. BENAMEUR Mohamed\* Radiologie  
 54. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali Cardiologie  
 55. Pr. CHAD Bouziane Pathologie Chirurgicale  
 56. Pr. CHKOFF Rachid Pathologie Chirurgicale  
 57. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH Pédiatrique  
 58. Pr. HACHIM Mohammed\* Médecine-Interne  
 59. Pr. HACHIMI Mohamed Urologie  
 60. Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique  
 61. Pr. MANSOURI Fatima Anatomie-Pathologique  
 62. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie  
 63. Pr. SEDRATI Omar\* Dermatologie  
 64. Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

65. Pr. AL HAMANY Zaïtounia Anatomie-Pathologique  
 66. Pr. ATMANI Mohamed\* Anesthésie Réanimation  
 67. Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation  
 68. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM Néphrologie  
 69. Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale  
 70. Pr. BENABDELLAH Chahrazad Hématologie  
 71. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif Chirurgie Générale  
 72. Pr. BENSOU DA Yahia Pharmacie galénique  
 73. Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie  
 74. Pr. BEZZAD Rachid Gynécologie Obstétrique  
 75. Pr. CHABRAOUI Layachi Biochimie et Chimie  
 76. Pr. CHANA El Houssaine\* Ophtalmologie  
 77. Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie  
 78. Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie  
 79. Pr. FAJRI Ahmed\* Psychiatrie  
 80. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\* Chirurgie Générale  
 81. Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie  
 82. Pr. NEJMI Maati Anesthésie-Réanimation  
 83. Pr. OUAALINE Mohammed\* Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
 84. Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH Pharmacologie  
 85. Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique

Décembre 1992

86. Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale  
 87. Pr. BENOUDA Amina Microbiologie  
 88. Pr. BENSOU DA Adil Anesthésie Réanimation  
 89. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib Radiologie

- |      |                                      |                         |
|------|--------------------------------------|-------------------------|
| 91.  | Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza          | Gastro-Entérologie      |
| 92.  | Pr. CHRAIBI Chafiq                   | Gynécologie Obstétrique |
| 93.  | Pr. DAOUDI Rajae                     | Ophtalmologie           |
| 94.  | Pr. DEHAYNI Mohamed*                 | Gynécologie Obstétrique |
| 95.  | Pr. EL HADDOURY Mohamed              | Anesthésie Réanimation  |
| 96.  | Pr. EL OUAHABI Abdessamad            | Neurochirurgie          |
| 97.  | Pr. FELLAT Rokaya                    | Cardiologie             |
| 98.  | Pr. GHAFIR Driss*                    | Médecine Interne        |
| 99.  | Pr. JIDDANE Mohamed                  | Anatomie                |
| 100. | Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 101. | Pr. TAGHY Ahmed                      | Chirurgie Générale      |
| 102. | Pr. ZOUHDI Mimoun                    | Microbiologie           |

Mars 1994

- |      |                                     |   |
|------|-------------------------------------|---|
| 103. | Pr. AGNAOU Lahcen                   | Ophtalmologie                           |
| 104. | Pr. AL BAROUDI Saad                 | Chirurgie Générale                      |
| 105. | Pr. BENCHERIFA Fatiha               | Ophtalmologie                           |
| 106. | Pr. BENJAAFAR Nouredine             | Radiothérapie                           |
| 107. | Pr. BENJELLOUN Samir                | Chirurgie Générale                      |
| 108. | Pr. BEN RAIS Nozha                  | Biophysique                             |
| 109. | Pr. CAOUI Malika                    | Biophysique                             |
| 110. | Pr. CHRAIBI Abdelmjid               | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 111. | Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT     | Gynécologie Obstétrique                 |
| 112. | Pr. EL AOUAD Rajae                  | Immunologie                             |
| 113. | Pr. EL BARDOUNI Ahmed               | Traumato-Orthopédie                     |
| 114. | Pr. EL HASSANI My Rachid            | Radiologie                              |
| 115. | Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne                        |
| 116. | Pr. EL KIRAT Abdelmajid*            | Chirurgie Cardio- Vasculaire            |
| 117. | Pr. ERROUGANI Abdelkader            | Chirurgie Générale                      |
| 118. | Pr. ESSAKALI Malika                 | Immunologie                             |
| 119. | Pr. ETTAYEBI Fouad                  | Chirurgie Pédiatrique                   |
| 120. | Pr. HADRI Larbi*                    | Médecine Interne                        |
| 121. | Pr. HASSAM Badredine                | Dermatologie                            |
| 122. | Pr. IFRINE Lahssan                  | Chirurgie Générale                      |
| 123. | Pr. JELTHI Ahmed                    | Anatomie Pathologique                   |
| 124. | Pr. MAHFOUD Mustapha                | Traumatologie – Orthopédie              |
| 125. | Pr. MOUDENE Ahmed*                  | Traumatologie- Orthopédie               |
| 126. | Pr. OULBACHA Said                   | Chirurgie Générale                      |
| 127. | Pr. RHRAB Brahim                    | Gynécologie –Obstétrique                |
| 128. | Pr. SENOUCCI Karima ép. BELKHADIR   | Dermatologie                            |
| 129. | Pr. SLAOUI Anas                     | Chirurgie Cardio-Vasculaire             |

Mars 1994

- |      |                         |                         |
|------|-------------------------|-------------------------|
| 130. | Pr. ABBAR Mohamed*      | Urologie                |
| 131. | Pr. ABDELHAK M'barek    | Chirurgie – Pédiatrique |
| 132. | Pr. BELAIDI Halima      | Neurologie              |
| 133. | Pr. BRAHMI Rida Slimane | Gynécologie Obstétrique |

134. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
135. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
136. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
137. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
138. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
139. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
140. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
141. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
142. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
143. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie
144. <u>Mars 1995</u>	
145. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
146. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
147. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
148. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
149. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*	Urologie
150. Pr. BENAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
151. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
152. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
153. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
154. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
155. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
156. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
157. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
158. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
159. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
160. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
161. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
162. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
163. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
164. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
165. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale
<u>Décembre 1996</u>	
166. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
167. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
168. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
169. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
170. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
171. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
172. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
173. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
174. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
175. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
176. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
177. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie

178. Pr. OUZEDDOUN Naima Néphrologie  
179. Pr. ZBIR EL Mehdi\* Cardiologie

Novembre 1997

180. Pr. ALAMI Mohamed Hassan Gynécologie-Obstétrique  
181. Pr. BEN AMAR Abdesselem Chirurgie Générale  
182. Pr. BEN SLIMANE Lounis Urologie  
183. Pr. BIROUK Nazha Neurologie  
184. Pr. BOULAICH Mohamed O.RL.  
185. Pr. CHAOUIR Souad\* Radiologie  
186. Pr. DERRAZ Said Neurochirurgie  
187. Pr. ERREIMI Naima Pédiatrie  
188. Pr. FELLAT Nadia Cardiologie  
189. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra Radiologie  
190. Pr. HAIMEUR Charki\* Anesthésie Réanimation  
191. Pr. KANOUNI NAWAL Physiologie  
192. Pr. KOUTANI Abdellatif Urologie  
193. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid Chirurgie Générale  
194. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ Pédiatrie  
195. Pr. NAZI M'barek\* Cardiologie  
196. Pr. OUAHABI Hamid\* Neurologie  
197. Pr. SAFI Lahcen\* Anesthésie Réanimation  
198. Pr. TAOUFIQ Jallal Psychiatrie  
199. Pr. YOUSFI MALKI Mounia Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

200. Pr. AFIFI RAJAA Gastro-Entérologie  
201. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\* Pneumo-phtisiologie  
202. Pr. ALOUANE Mohammed\* Oto-Rhino-Laryngologie  
203. Pr. BENOMAR ALI Neurologie  
204. Pr. BOUGTAB Abdesslam Chirurgie Générale  
205. Pr. ER RIHANI Hassan Oncologie Médicale  
206. Pr. EZZAITOUNI Fatima Néphrologie  
207. Pr. KABBAJ Najat Radiologie  
208. Pr. LAZRAK Khalid ( M) Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

209. Pr. BENKIRANE Majid\* Hématologie  
210. Pr. KHATOURI ALI\* Cardiologie  
211. Pr. LABRAIMI Ahmed\* Anatomie Pathologique



### Janvier 2000

212. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
213. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
214. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
215. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
216. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
217. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
218. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
219. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
220. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
221. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
222. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
223. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
224. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
225. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
226. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
227. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
228. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
229. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
230. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

### Novembre 2000

231. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
232. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
233. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
234. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
235. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
236. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
237. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
238. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
239. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
240. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
241. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
242. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
243. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
244. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
245. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
246. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
247. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
248. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
249. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
250. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

251. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
252. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
253. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
254. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
255. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
256. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
257. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
258. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
259. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
260. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
261. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
262. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
263. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
264. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
265. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
266. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
267. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
268. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
269. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
270. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
271. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
272. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
273. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
274. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
275. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
276. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
277. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
278. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
279. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
280. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
281. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
282. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
283. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
284. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
285. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
286. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
287. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
288. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
289. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
290. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
291. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
292. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
293. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
294. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
295. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

296. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Urologie

Décembre 2002

297. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*

Anatomie Pathologique

298. Pr. AMEUR Ahmed \*

Urologie

299. Pr. AMRI Rachida

Cardiologie

300. Pr. AOURARH Aziz\*

Gastro-Entérologie

301. Pr. BAMOU Youssef \*

Biochimie-Chimie

302. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

303. Pr. BENBOUAZZA Karima

Rhumatologie

304. Pr. BENZEKRI Laila

Dermatologie

305. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*

Gastro-Entérologie

306. Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique

307. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya

Psychiatrie

308. Pr. CHOHO Abdelkrim \*

Chirurgie Générale

309. Pr. CHKIRATE Bouchra

Pédiatrie

310. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair

Chirurgie Pédiatrique

311. Pr. EL ALJ Haj Ahmed

Urologie

312. Pr. EL BARNOUSSI Leila

Gynécologie Obstétrique

313. Pr. EL HAOURI Mohamed \*

Dermatologie

314. Pr. EL MANSARI Omar\*

Chirurgie Générale

315. Pr. ES-SADEL Abdelhamid

Chirurgie Générale

316. Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Gynécologie Obstétrique

317. Pr. HADDOUR Leila

Cardiologie

318. Pr. HAJJI Zakia

Ophtalmologie

319. Pr. IKEN Ali

Urologie

320. Pr. ISMAEL Farid

Traumatologie Orthopédie

321. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*

Traumatologie Orthopédie

322. Pr. KRIOULE Yamina

Pédiatrie

323. Pr. LAGHMARI Mina

Ophtalmologie

324. Pr. MABROUK Hfid\*

Traumatologie Orthopédie

325. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*

Gynécologie Obstétrique

326. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*

Cardiologie

327. Pr. MOUSTAINE My Rachid

Traumatologie Orthopédie

328. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*

Médecine Interne

329. Pr. OUJILAL Abdelilah

Oto-Rhino-Laryngologie

330. Pr. RACHID Khalid \*

Traumatologie Orthopédie

331. Pr. RAISS Mohamed

Chirurgie Générale

332. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*

Pneumophtisiologie

333. Pr. RHOU Hakima

Néphrologie

334. Pr. SIAH Samir \*

Anesthésie Réanimation

335. Pr. THIMOU Amal

Pédiatrie

336. Pr. ZENTAR Aziz\*

Chirurgie Générale

337. Pr. ZRARA Ibtisam\*

Anatomie Pathologique

## PROFESSEURS AGREGES :

### Janvier 2004

338. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
339. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
340. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
341. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
342. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
343. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
344. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
345. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
346. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
347. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
348. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
349. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
350. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
351. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
352. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
353. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
354. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
355. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
356. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
357. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
358. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
359. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
360. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
361. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
362. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
363. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
364. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

### Janvier 2005

365. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
366. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
367. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
368. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
369. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
370. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
371. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
372. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
373. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
374. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
375. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
377. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
378. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie

379. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
380. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
381. Pr. EL HAMZAoui Sakina	Microbiologie
382. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
383. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
384. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
385. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
386. Pr. KENDOSSI Mohamed*	Cardiologie
387. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
388. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
389. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
390. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
391. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
392. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam	Ophtalmologie
393. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

#### AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio - Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAoui Younes	Chirurgie Cardio - Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie - Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L

452. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 453. Pr. SAFI Soumaya\*  
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 455. Pr. SEFIANI Sana  
 456. Pr. SOUALHI Mouna  
 457. Pr. TELLAL Saida\*  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo - Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila  
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
 462. Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 463. Pr. TOUATI Zakia  
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 466. Pr. SELKANE Chakir \*  
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 469. Pr. EL ABSI Mohamed  
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad \*  
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq \*  
 473. Pr. GHARIB Noureddine  
 474. Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 475. Pr. ISMAILI Nadia  
 476. Pr. MASRAR Azlarab  
 477. Pr. RABHI Monsef \*  
 478. Pr. MRABET Mustapha \*  
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 480. Pr. SEFFAR Myriame  
 481. Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 482. Pr. MRANI Saad \*  
 483. Pr. GANA Rachid  
 484. Pr. ICHOU Mohamed \*  
 485. Pr. TACHFOUTI Samira  
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 487. Pr. MELLAL Zakaria  
 488. Pr. AMMAR Haddou \*  
 489. Pr. AOUI Sarra  
 490. Pr. TLIGUI Houssain  
 491. Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 492. Pr. ACHACHI Leila  
 493. Pr. MARC Karima  
 494. Pr. BENZIANE Hamid \*  
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual \*

Anatomie pathologique  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésier réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Cardiologie  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie plastique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Dermatologie  
 Hématologie biologique  
 Médecine interne  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Virologie  
 Neuro chirurgie  
 Oncologie médicale  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 ORL  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Pharmacie clinique  
 Pharmacie galénique

496. Pr. EL OMARI Fatima		Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *		Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib	*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb		Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *		Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *		Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid		Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel		Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *		Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *		Traumatologie orthopédie

### Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes		Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *		Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen	*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *		Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa		Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *		Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADÉ Lahcen		Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim	*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *		Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *		Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar		Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal		Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *		Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *		Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal		Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid		Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *		Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *		Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *		Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *		Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *		Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha		Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*		Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*		Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *		Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia		Neurologie
Pr. AGADR Aomar *		Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya		Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik		Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem		Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *		Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *		Radiologie
Pr. ALLALI Nazik		Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade		Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *		Rhumatologie

Pr. AMINE Bouchra  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. KADI Said \*

Rhumatologie  
Traumatologie orthopédique  
Traumatologie orthopédique

### Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. CHERRADI Ghizlan  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. KANOUNI Lamyra  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. BOUSSIF Mohamed\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. RAISSOUNI Zakaria\*  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. ZOUAIDIA Fouad  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. CHADLI Mariama\*

Médecine interne  
Gastro entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie réanimation  
Radiothérapie  
Radiologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Médecine aérologique  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Chirurgie pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Ophtalmologie  
Hématologie  
Anatomie pathologique  
Anatomie pathologique  
Physiologie  
Biochimie chimie  
Microbiologie

### ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader

### **PROFESSEURS**

Physiologie  
Biochimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Applications Pharmaceutiques  
Génétique Humaine  
Microbiologie  
Biochimie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie



14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

**\* \* \* *Enseignants Militaires***



**DEDICACE**

***A mes parents Milani Assia et Maachi Idrissi My brahim.***

Vous vous êtes dépensés pour moi sans compter. En reconnaissance de tous les sacrifices consentis par tous et chacun pour me permettre d'atteindre cette étape de ma vie, je vous dédie ce travail.

***A mes sœurs Btissam, Lamiaa, Zineb et mon frère Youness.***

Je vous remercie pour le soutien moral durant mes études, ainsi que les moments agréables et ceux les plus difficiles. Vous avez toujours été présents, merci de tout mon cœur.

***A mon oncle Mohamed Rawi et ma tante Ilham Milani.***

Vous avez de près ou de loin contribué à ma formation. Je suis Affectueusement reconnaissante.

***A mes cousins et cousines.***

Merci pour la sympathie et l'amour que vous portiez pour moi. Meilleurs vœux de succès dans vos vies personnelles et professionnelles.

***A mes chères amies Sara Fejry, Meriem Elfennouni, Loubna Benhafoun, Khadija kaid Salim et Nadia Ou-kheda.***

Vous qui êtes toujours là, je vous remercie de votre patience et pour m'avoir aidé, chaque jour à avancer.

Merci de m'avoir appris ce que je sais aujourd'hui, vous êtes toutes de grandes amies si gentilles, c'est grâce à vous que je grandis dans la vie.

*A Wiam Louafi, Zohra Skouri, Safaa Elmedkouri, Fatima-Zahra Benfouila, Houda Alaim, Ikhlass Hajji, Leila Lgarch, Hasnaa Mahtar, Siham Elfilali Mouhim, Ghalloun Imane, Dchira Fatima-Zahra, Asmaa Meziane, Jebri Meriem et à toute ma promotion.*

Je Vous remercie pour les moments inoubliables.

***A tous mes professeurs.  
A tous les membres du service des affaires  
estudiantines.  
A l'ensemble du personnel du service de  
Parasitologie \_ Mycologie de l'hôpital Militaire  
d'Instruction Mohammed V.  
A tous les membres de la bibliothèque de la faculté  
de médecine et de pharmacie de Rabat.  
A tous ceux qui me sont chers et que je n'ai pas cité  
mais l'oubli des mots n'est pas celui du cœur.***



**REMERCIEMENTS**

*A NOTRE MAITRE ET PRESIDENTE DE THESE  
MADAME LE PROFESSEUR WAFI EL MELLOUKI*

*Professeur de Parasitologie et Chef de pôle des Laboratoires de l'Hôpital  
Militaire d'Instruction Mohammed V*

Nous ne savons comment exprimer notre gratitude envers votre personne de bien vouloir accepter la présidence de notre jury.

Nous sommes reconnaissants de la qualité de l'enseignement que vous nous avez apporté durant nos études universitaires et nous avons été sensibles à votre amabilité et bon cœur.

Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre vive reconnaissance, de notre haute considération et nos sincères remerciements.

*A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR BADRE EDDINE  
LMIMOUNI*

*Professeur de Parasitologie et Chef de service de Parasitologie à l'Hôpital  
Militaire d'Instruction Mohammed V*

Permettez-nous Monsieur le professeur d'exprimer nos profonds remerciements pour l'aide compétente que vous nous avez apporté, pour votre encouragement, pour vos conseils et la confiance que vous nous avez fait pour nous proposer un sujet d'une telle importance. Votre œil critique nous a été très précieux pour structurer le travail et pour améliorer la qualité des différentes sections.

Nous sommes vraiment impressionnés par votre gentillesse, hospitalité, bonne humeur, disponibilité et par un ensemble de qualités dont l'espace ne nous suffirait pas pour les citer toutes.

Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre vive reconnaissance, de notre haute considération et nos sincères remerciements.



*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR MAJID BENKIRANE*

*Professeur d'Hématologie et Chef de service de Transfusion Sanguine à l'Hôpital  
Militaire d'Instruction Mohammed V*

Nous sommes très honorés et très touchés, que vous ayez accepté de siéger parmi les membres du jury de notre thèse.

Nous vous exprimons notre profonde admiration pour la gentillesse, la sympathie et la modestie émanant de votre personne.

Veillez trouver cher maitre dans ce travail, le témoignage de nos sentiments respectueux, de notre estime et de notre profonde gratitude.

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR ABDELKADER  
BELMEKKI.*

*Professeur d'hématologie et Chef de la Division Transfusion Sanguine à  
l'Inspection du Service de Santé des Forces Armées Royales.*

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger dans notre jury de thèse.

Vous avez toujours suscité notre admiration par vos qualités humaines et professionnelles et nous vous remercions de la solide formation en hématologie que nous avons reçue grâce à vous de par votre enthousiasme à transmettre votre savoir.

Veillez trouvez dans ce travail, l'expression de notre sincère estime et notre profond respect.

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR REDOUANE MOUTAJ.*

*Professeur agrégé de Parasitologie et Chef de service de Parasitologie à l'Hôpital  
Militaire Avicenne de Marrakech.*

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger  
parmi les membres du jury de cette thèse.

Nous tenons à vous adresser les remerciements les plus vifs  
pour votre présence et veuillez trouver ici l'expression de  
notre gratitude, notre profonde estime et de nos sentiments  
les plus distingués.

## SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>2</b>
<b>II. OBSERVATION.....</b>	<b>4</b>
<b>III. DISCUSSION.....</b>	<b>8</b>
III.1 Quelques rappels sur le paludisme.....	9
III.2 Différents types de paludisme.....	11
III.2.1 Paludisme des zones d'endémie.....	11
III.2.2 Paludisme des zones non endémiques (cas du Maroc).....	11
III.3 Données épidémiologiques sur le paludisme nosocomial.....	17
III.3.1 Paludisme transfusionnel.....	17
III.3.2 Autres types de paludisme nosocomial.....	24
III.3.2.1 Paludisme et transplantation d'organe.....	25
III.3.2.2 Paludisme et greffe de moelle.....	25
III.3.2.3 Accidents d'exposition au sang.....	25
III.3.2.4 Paludisme congénital.....	25
III.4 Aspects législatifs du don de sang.....	27
III.5 Démarche diagnostique du paludisme transfusionnel.....	48
III.6 Recommandations.....	64
<b>IV. CONCLUSION.....</b>	<b>68</b>

## RESUMES

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

# **I. INTRODUCTION**

Actuellement première endémie parasitaire mondiale, le paludisme reste un problème majeur de santé publique. Il est responsable chaque année de 300 à 500 millions d'infections aiguës dont environ 90 % se produisent en Afrique sub-saharienne.

Cependant, les zones endémiques ne sont pas les seules touchées et concernées par ce fléau. Il concerne également nombre de pays pourtant situés géographiquement hors zones d'endémie. Le paludisme est alors le plus souvent lié au voyage (paludisme d'importation). De façon plus exceptionnelle, on identifie des cas de paludisme autochtone pour lesquels la transmission a lieu sur le sol national de manière accidentelle (Accidents d'Exposition au Sang « AES », greffe de moelle, transplantation d'organes, transfusion sanguine, paludisme congénital) ou par l'intermédiaire d'un anophèle importé (aéroports, ports, colis postal) [18, 37, 45, 52].

Au Maroc, depuis la neutralisation du dernier foyer de *Plasmodium vivax* en 2004, sont enregistrés chaque année une centaine de cas de paludisme d'importation, provenant dans la majorité des cas d'Afrique subsaharienne. Par conséquent, on peut craindre une augmentation du chiffre des dons sanguins contaminés présentant une source potentielle d'un éventuel paludisme transfusionnel en l'absence d'une législation régissant le dépistage des donneurs de sang [39, 45]. Cependant, à notre connaissance aucun cas de paludisme transfusionnel n'a été décrit à nos jours dans notre pays.

La problématique de ce paludisme post-transfusionnel est liée à l'incapacité à évoquer et à réaliser un diagnostic précoce de l'infection palustre en raison d'une symptomatologie tronquée ou masquée et par conséquent sera responsable d'un retard thérapeutique.

Nous rapportons la première observation d'un paludisme transfusionnel diagnostiqué au Maroc chez un patient transfusé en dehors du territoire national. Le but est d'interpeller les différents intervenants dans le circuit de la transfusion sanguine à mettre en place des directives permettant la sélection et le dépistage des donneurs à risque palustre.

Nous allons, par ce travail, aborder la législation régissant la sécurité microbiologique des produits sanguins labiles quant au paludisme et les méthodes de dépistage des donneurs de sang à risque palustre au Maroc et à l'étranger. La démarche diagnostique du paludisme transfusionnel va être traitée tout en insistant sur les forces et les faiblesses des différents moyens disponibles et sur la stratégie optimale qu'on peut adopter.

## **II. OBSERVATION**

Il s'agit d'un patient de 65 ans, d'origine française, n'habitant pas près d'un aéroport et n'ayant pas séjourné en zone d'endémie palustre durant les dix dernières années, consultant initialement aux urgences (en France) pour hémorragie digestive, où il a été hospitalisé et transfusé de quatre culots globulaires provenant de 4 donneurs différents. Une semaine après le patient quitte l'hôpital avec des suites simples.

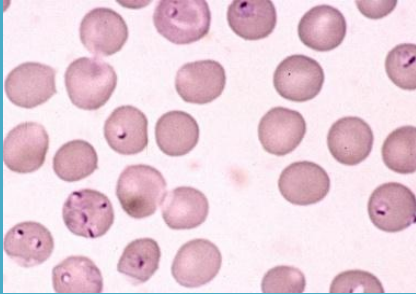
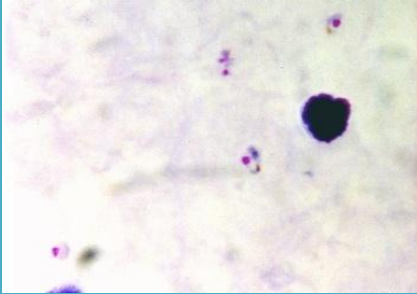
Au cours d'un séjour professionnel au Maroc un mois après son hospitalisation, Il consulte dans une clinique privée pour fièvre brutale à 39°C suscitant une nouvelle hospitalisation, au cours de laquelle le patient est resté pyrétique malgré un traitement antibiotique empirique (Amoxicilline + Acide clavulanique, Ceftriaxone, Aciclovir). Les hémocultures demandées sont restées négatives. Un frottis sanguin/Goutte épaisse sont demandés dans le cadre d'un diagnostic d'exclusion et reviennent positifs à *Plasmodium falciparum* avec une parasitémie à 12%, ce qui a aussitôt initié un traitement à base de quinine intraveineuse. Devant la détérioration de son état de santé marquée par des complications neurologiques, un rapatriement sanitaire en France est demandé par sa famille où il décèdera au bout de 10 jours malgré le traitement antipaludique.

Une enquête portant sur l'origine des quatre culots globulaires transfusés a montré que ces derniers provenaient de quatre donneurs dont un d'origine africaine. La sérologie demandée chez ce donneur est revenue positive pour le paludisme. La sélection des donneurs s'est faite sur la base d'un entretien. La donneuse avec sérologie positive est d'origine gabonaise, elle est âgée de 20 ans, elle est née et a vécu 15 ans au Gabon, avant son arrivée en France où elle vit depuis 5 ans. Elle n'a par ailleurs jamais quitté la France depuis son arrivée. Elle est asymptomatique au moment du don et ne se souvient pas d'avoir fait une crise de paludisme auparavant. Un contrôle effectué à postériori chez elle montre une goutte épaisse positive avec une parasitémie à moins de 1% (3 trophozoïtes/ 2 µl).



**Examens réalisés :**

**Examen parasitologique du sang:**

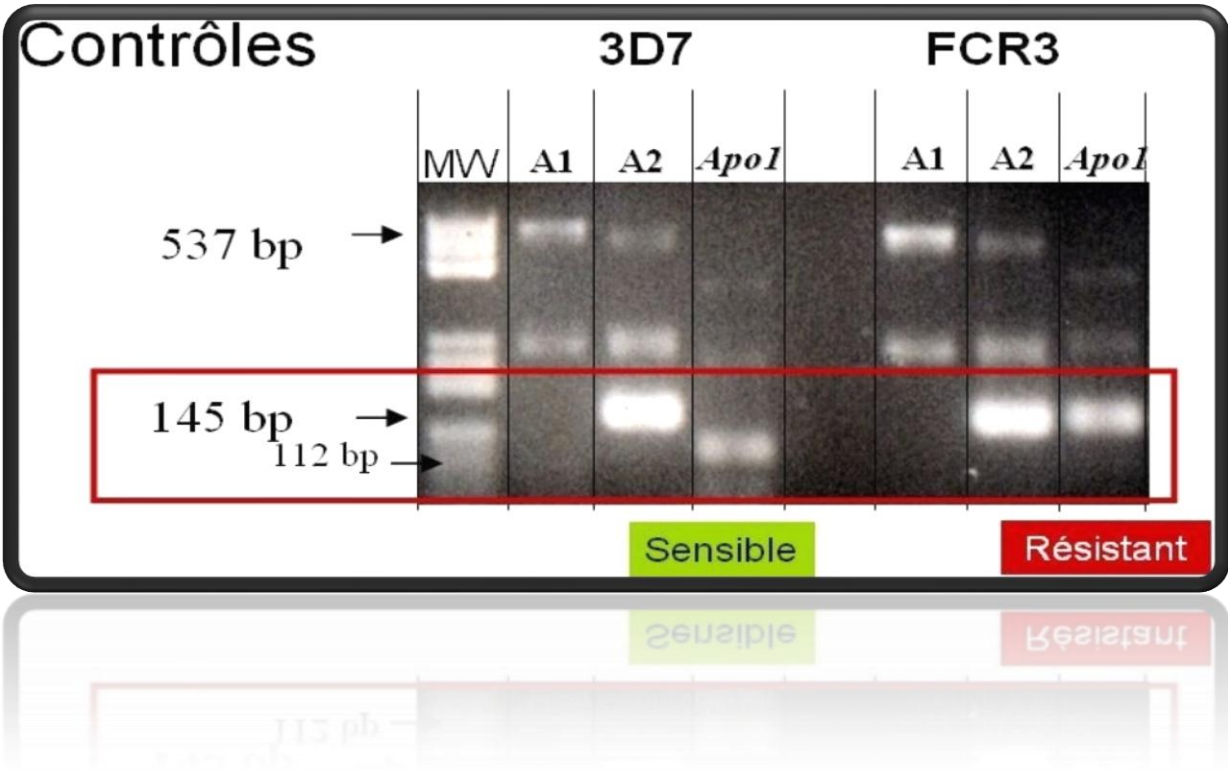
	Receveur	Donneuse
Goutte épaisse	+	+
Espèce plasmodiale	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
Parasitémie	12%	< 1%
Microscopie : aspect du frottis sanguin (à gauche) et de la goutte épaisse rapide (à droite)		

**Hémogramme de la donneuse :**

La Numération Formule Sanguine (NFS) a montré une anémie à 9,5 g/dl.

**PCR nichée et restriction enzymatique ApoI:**

Ce test a confirmé que les modèles moléculaires de *P.falciparum* sont identiques par la détection de la même mutation chez le donneur et le receveur (la mutation PfCRTK76T, marqueur moléculaire de résistance à la chloroquine). Ceci a permis de confirmer le diagnostic de paludisme transfusionnel.



### Sérologie de la donneuse :

Une sérologie (faite à postériori) positive vis-à-vis d'antigènes totaux de *P. falciparum* en technique d'immunofluorescence indirecte a été observée chez la donneuse (Titre 1/600).

Au total, il s'agit du premier cas de paludisme transfusionnel diagnostiqué au Maroc à partir d'une transfusion sanguine effectuée en dehors du territoire national. La donneuse est asymptomatique au moment du don. L'interrogatoire est « normal », les consignes sont respectées *stricto sensu*. Il s'agit d'une infestation palustre ancienne ( $\geq 4$  ans); avec un portage prolongé asymptomatique démontré ( $\geq 1$  mois)

Il s'agit donc d'un paludisme transfusionnel, secondaire à une situation non prise en compte par les dispositions législatives françaises de prévention du risque de transmission du paludisme par les produits sanguins labiles (acceptation du don de sang au delà de 3 ans après le départ de la zone d'endémie, sans dépistage sérologique, si aucune manifestation clinique).

### **III. DISCUSSION**

### III.1 Quelques rappels sur le paludisme :

Etant l'une des maladies endémo-épidémiques les plus répandues dans le monde, le paludisme demeure un grand fléau des pays tropicaux et subtropicaux surtout d'Afrique subsaharienne.

C'est une affection parasitaire qui occupe la première place des maladies infectieuses sur le plan mondial. Chaque année, plus de 300 millions de nouveaux cas apparaissent et plus de deux millions de personnes en meurent. Neuf cas sur dix concernent la région africaine où un million de décès sont enregistrés chaque année. Dans les pays endémiques, le paludisme contribue pour plus de 25 % des causes d'anémie maternelle sévère chez la femme enceinte, et pour 10 à 20 % des causes de faible poids à la naissance <sup>[4, 15, 18]</sup>.

Cette parasitose est due à un hématozoaire du genre *Plasmodium* transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique femelle infestant du genre *Anophèles* <sup>[18, 76,83]</sup>. Les anophèles hématophages, piquent essentiellement la nuit, du crépuscule à l'aube.

Le paludisme humain est provoqué par quatre espèces plasmodiales pathogènes pour l'homme <sup>[18, 37, 76, 83]</sup> :

- ✓ ***Plasmodium falciparum*** : Responsable de la fièvre tierce maligne, de l'accès pernicieux et, indirectement, de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. C'est l'espèce la plus répandue et la plus meurtrière. Actuellement, il existe une aggravation du risque de cette infection, liée au changement climatique mondial, à la dégradation des services sanitaires, aux conflits armés, au déplacement massif des populations et à l'apparition de souches plasmodiales multi-résistantes.
- ✓ ***Plasmodium vivax*** : Réputé être moins grave que *P. falciparum*, il est responsable de la fièvre tierce bénigne. Cette espèce parasitaire est cependant responsable d'un grand nombre de cas, dont des accès de reviviscence ou des portages chroniques très longs. Certains auteurs considèrent que la morbidité de ce parasite est largement sous-estimée.
- ✓ ***Plasmodium malariae*** : responsable de la fièvre quarte bénigne, l'infection est fréquemment chronique et peut être associée à une autre espèce plasmodiale. Des accès de reviviscence tardive, jusqu'à 20 ans après la primo-infection, peuvent s'observer avec cette espèce.

- ✓ ***Plasmodium ovale*** : agent de la fièvre tierce bénigne, cette espèce peut entraîner des rechutes 4 à 5 ans après la primo-infection.

Une cinquième espèce, ***Plasmodium knowlesi***, responsable du paludisme du singe, a été reconnue comme nouvelle espèce de *Plasmodium* responsable de paludisme chez l'Homme. Ce *Plasmodium* simien présent en Asie du Sud-est est connu depuis les années 60 pour avoir infecté l'Homme, mais de façon rarissime. À partir des années 2000, il a pris de l'importance puisqu'à Kalimantan (Ile de Bornéo), il a été mis en évidence dans plus de 80 % des infections humaines (fièvre quarte). Il a été aussi retrouvé aux Philippines, en Thaïlande, en Chine et à Singapour. En 2008, 3 cas de paludisme d'importation à *P.knowlesi* ont été diagnostiqués en Suède, Grande-Bretagne et aux États-Unis. Deux points caractérisent l'importance de ce type de paludisme : il peut être grave puisque plusieurs cas mortels ont été décrits <sup>[11]</sup>.

La persistance du parasite dans l'organisme est estimée à moins d'un an pour *P.falciparum*, de 3 à 5 ans pour *P.vivax* et *P.ovale* et jusqu'à 20 ans pour *P.malariae* <sup>[12]</sup>.

Actuellement, près de deux milliards de personnes (soit 40% de la population mondiale) vivent dans des zones impaludées situées essentiellement dans la ceinture tropicale et subtropicale du globe. Ces régions endémiques concernent plus de 100 pays qui sont socio-économiquement les plus pauvres du monde. Dans beaucoup de ces pays, les zones urbaines des grandes villes sont exemptes de transmission. Cependant, le paludisme peut s'acquérir dans des zones urbaines, essentiellement en Afrique et en Inde <sup>[18,21]</sup>.

Pour ce qui est de la répartition géographique du parasite, *P. falciparum* prédomine en Afrique subsaharienne, en Amérique Latine et du sud et en Asie du Sud-est. *P. vivax* reste le parasite dont la répartition est la plus étendue, responsable en très large part de la morbidité du paludisme en Asie centrale, du Sud et du Sud-est, et au Moyen-Orient. *P. ovale* est principalement trouvé en Afrique de l'Ouest mais aussi en Afrique centrale. *P. malariae* a une distribution mondiale large mais très inégale <sup>[37]</sup>.

## III.2 Différents types de paludisme :

### III.2.1 Paludisme des zones d'endémie:

Dans les pays endémiques, la transmission de *Plasmodium* à l'homme est assurée par des vecteurs compétents locaux. Un événement qui nécessite la rencontre et la compatibilité de trois partenaires : l'homme, le vecteur et le parasite <sup>[57]</sup>.

Cette occurrence ne se produit que lorsque les conditions environnementales, avec ses composantes biologiques, physiques, climatiques et humaines, sont favorables. Concernant les vecteurs, sur près d'un million d'espèces d'insectes déjà répertoriées, et parmi plus de 3 000 espèces de moustiques décrites dans le monde, seule une soixantaine, appartenant au genre *Anophèles*, est responsable de la transmission des *Plasmodium* à l'homme.

L'étude des vecteurs et de la transmission vectorielle est un préalable indispensable non seulement à un contrôle efficace et ciblé des moustiques, mais également lors de recherches épidémiologiques sur la mortalité, la morbidité, l'efficacité thérapeutique, les essais vaccinaux, etc.

C'est en Afrique que l'impact du paludisme sur le développement est le plus grand. C'est sur ce continent que la transmission est la plus intense et que les cycles palustres sont les plus diversifiés.

De plus, les principaux vecteurs africains appartiennent tous à des complexes ou groupes d'espèces. Un complexe est un ensemble d'espèces différentes génétiquement, non interfécondes dans la nature, mais identiques morphologiquement. À l'intérieur d'un groupe d'espèces de petites différences morphologiques peuvent être observées à un stade donné du développement de l'insecte. Le complexe *A. gambiae*, les groupes *Funestus*, *Nili* et *Moucheti* sont les plus importants <sup>[40]</sup>.

### III.2.2 Paludisme des zones non endémiques:

Paludisme d'importation (touristes, voyageurs, expatriés...): Le développement considérable du tourisme, du voyage, des relations d'affaires et des interventions humanitaires ou militaires entraîne une augmentation des déplacements de population. Nous notons également une augmentation des voyages vers une destination « exotique ». Quelle que soit la durée du séjour, cette population entre en contact avec l'environnement d'accueil, avec un

risque potentiel de développer à court, moyen ou long terme des pathologies d'importation. L'accès palustre fait payer un lourd tribut aux voyageurs se rendant en zone tropicale [8, 21, 39].

Le paludisme d'importation survient chez des voyageurs n'ayant pas observé ou ayant mal suivi les deux groupes de mesures préventives efficaces et complémentaires qui sont la chimioprophylaxie et la protection contre les piqûres de moustiques [21, 23, 24].

La chimioprophylaxie est considérée comme inadéquate en cas de prise irrégulière du médicament, d'arrêt trop précoce du traitement ou d'utilisation de molécules non recommandées pour le pays visité.

Cependant, le problème est néanmoins sérieux car, dans ce type de paludisme, le diagnostic n'est souvent pas évoqué. Une telle absence de diagnostic (surtout à *P. falciparum*) produit une forte mortalité chez les voyageurs non-immuns alors que le questionnaire des patients devrait identifier un historique de voyage récent en zone endémique [23].

Certains individus porteurs de paludisme et entrant dans une zone où la maladie n'est pas endémique peuvent théoriquement donner lieu à une transmission locale. Il s'agit, dans ce cas, en général d'une petite épidémie comportant au maximum quelques dizaines de cas en quelques semaines ou mois.

Ceci ne peut se faire que si les conditions environnementales locales sont satisfaisantes : présence de nombreux patients impaludés porteurs de gamétocytes, température extérieure supérieure à 16°C permettant la réalisation du cycle parasitaire, pullulation d'espèce locale d'anophèle capable de servir comme vecteur compétent [47].

Pour minimiser le risque potentiel, le paludisme d'importation incite à la vigilance et souligne la nécessité du dépistage et du traitement systématique des sujets parasités originaires ou ayant séjourné dans les zones endémiques ainsi que l'actualisation des protocoles thérapeutiques et chimioprophylactiques. A ceci, s'ajoute une sensibilisation des voyageurs se rendant dans les régions impaludées aux mesures prophylactiques, en particulier une chimioprophylaxie adéquate et bien suivie [8, 24].

**Paludisme portuaire / aéroportuaire :** C'est une infection transmise par les piqûres de moustiques infectants transportés à bord d'un avion ou un bateau ou avec un colis. Cela résulte du fait que l'anophèle peut survivre le temps d'un vol, même dans les logements de roues non pressurisées d'un avion <sup>[47]</sup>.

Cette transmission peut avoir lieu au cours d'un trajet aérien, d'une escale, ou lors de l'ouverture des containers et des bagages dans les aéroports ou leurs dépendances. Il peut être observé également en dehors de professions à risque, chez des sujets vivant à proximité d'un aéroport <sup>[59, 63, 72]</sup>.

Plusieurs cas sont survenus dans un périmètre aéroportuaire de 2 km, mais cela peut aussi se produire plus loin lorsque les vecteurs sont transportés sur une plus grande distance, par exemple dans une automobile ou encore dans les bagages.

Des *Anophèles* infectés peuvent aussi être importés par des navires et être à l'origine de paludisme des ports <sup>[72]</sup>.

Etant une éventualité rare, le paludisme d'aéroport peut être dangereux parce que son diagnostic, difficile, n'est fait que de façon tardive (en l'absence d'un historique de voyage). La nette prédominance de *P. falciparum* lui confère une gravité potentielle <sup>[59]</sup>.

Il entraîne souvent des troubles nécessitant l'hospitalisation dont l'issue peut-être fatale <sup>[63]</sup>. Le diagnostic repose d'une part sur l'exclusion de tout autre mode de contamination (séjour en zone d'endémie, transfusion, profession médicale, toxicomanie, tatouage, etc), et d'autre part sur la possibilité d'exposition à des piqûres d'*Anophèles* infectés importés (profession liée à l'aéronautique, visites à l'aéroport ou domicile proche d'un aéroport ayant des relations avec des pays à haut niveau d'anophélisme et d'endémie palustre, d'Afrique notamment).

Ce type de paludisme est principalement observé durant les étés chauds, probablement plus favorables à la survie des *Anophèles*. Les mois d'été correspondent à la saison des pluies dans les régions d'Afrique situées entre le tropique du cancer et l'équateur, période de forte transmission palustre. Par ailleurs, le trafic aérien est intense en été du fait des vacances <sup>[59]</sup>.

La prévention du paludisme aéroportuaire repose sur le respect du règlement sanitaire international concernant la désinsectisation des aéronefs en provenance des zones d'endémie palustre. Les modalités de cette désinsectisation sont fondées sur les recommandations de l'OMS (Organisation Mondiale pour la Santé) qui rappelle l'importance du respect des



consignes de désinsectisation des avions venant de zone d'endémie, d'instaurer une désinsectisation des navettes de transport des employés de l'aéroport et ayant accès aux pistes, et enfin d'alerter les médecins exerçant dans la région <sup>[72]</sup>.

Des procédures de désinsectisation avec des produits non toxiques pour l'homme et les mammifères ont été proposées. Elles sont en général bien appliquées par les compagnies aériennes. Des résistances au pyréthrianoïde, l'insecticide le plus généralement utilisé pour la désinsectisation des aéronefs, ont été observées en Afrique de l'Ouest mais jusqu'ici elles n'ont pas entraîné la remise en cause des méthodes actuellement en usage <sup>[63, 72]</sup>.

**Paludisme nosocomial:** Le paludisme nosocomial correspond à une transmission plasmodiale autochtone acquise sur le sol national de manière accidentelle. Il s'observe dans les hôpitaux lors d'un accident d'exposition au sang (AES), d'une transplantation (organe ou moelle) ou d'une transfusion d'un produit dérivé du sang. Il peut également se transmettre de façon congénitale.

Le retard du diagnostic est fréquent dans ces situations et lorsque l'accès survient chez des sujets fragilisés (greffe, transfusion), la létalité est élevée.

Etant rare, ce diagnostic qui engage le pronostic vital du patient, doit être évoqué rapidement chez un patient transfusé ou greffé, en cas de pathologie fébrile non expliquée survenant dans le premier mois suivant le geste thérapeutique <sup>[12,26, 32]</sup>. C'est le cas de notre patient qui a fait son accès palustre 1 mois après la transfusion sanguine.

Cependant, bien que confidentiel, le paludisme nosocomial ne doit pas être négligé, il présente en effet plusieurs cas de figure :

#### **✚ Paludisme transfusionnel :**

La transfusion sanguine est une voie potentielle de transmission du *Plasmodium*. Tous les produits sanguins labiles (PSL) peuvent être incriminés dans cette transmission, à savoir les concentrés érythrocytaires en majorité, le plasma (y compris d'aphérèse), les concentrés leuco-plaquettaires et les concentrés de leucocytes. En effet, il suffit de quelques hématies résiduelles parasitées pour que la transmission ait lieu.

La conservation des produits à + 4°C pendant les périodes autorisées n'altère pas la viabilité et l'infectivité des parasites. En revanche, la transmission du paludisme par les médicaments dérivés du sang n'a jamais été décrite.

Les principales particularités du paludisme chez les receveurs sont un retard au diagnostic et une létalité élevée (10 – 12%), vingt fois supérieure à la létalité du paludisme du voyageur, notamment chez le sujet âgé. Les particularités des donneurs sont une notion de séjour prolongé en zone d'endémie et un portage asymptomatique de longue durée allant d'un à trois ans selon les espèces [2,34, 35, 64]. Dans notre cas, il s'agissait d'un portage asymptomatique de plus de 4 ans.

#### **✚ Paludisme des transplantés d'organes:**

Toutes les transplantations sont en théorie concernées, cependant l'analyse de la littérature internationale montre qu'ils font suite à une transplantation rénale dans la plupart des cas et rarement de cœur ou de foie. Les 4 espèces parasites de l'homme sont impliquées [5,25].

*P. falciparum* est responsable de la majorité des cas suivi de *P. vivax*. Le délai de survenue des symptômes chez le receveur est de l'ordre de 4 à 10 jours.

Dans le cas de transplantation hépatique, le parasite peut être transmis par les hépatocytes infectés ou les hématies parasitées. Dans les transplantations rénales et cardiaques, la transmission du parasite peut être due à des hématies parasitées dans l'organe [12].

Le pronostic du paludisme post greffe est influencé par le type d'organe, l'espèce de *Plasmodium*, les traitements immunosuppresseurs et la précocité du traitement. La plus grande fréquence des greffes rénales, le nombre d'organes disponibles et les méthodes de conservation et de lavage des organes greffés pourraient expliquer ce phénomène.

Une des particularités du paludisme en transplantation d'organe est la possibilité de survenue des cas de manière simultanée dans des localisations géographiquement éloignées.

Deux difficultés majeures et incontournables dans la prévention du paludisme dans le contexte d'une transplantation d'organe sont la difficulté de recueil de l'anamnèse (patient ininterrogeable, famille absente ou choquée) et des temps de décisions réduits au minimum pour préserver les greffons [25].

#### **✚ Paludisme des greffés de moelle:**

Les maladies infectieuses sont une cause majeure de mortalité et morbidité chez les receveurs de moelle à cause du déficit immunitaire et de la neutropénie observés en post-greffe. Les infections bactériennes, virales ou fongiques sont fréquentes à la différence des infections parasitaires, notamment le paludisme. L'analyse de la littérature mondiale nous a permis

cependant de retrouver des cas de transmission du paludisme après greffe de moelle dus à *P. falciparum* et *P. vivax*. Une pancytopenie résultante peut poser un problème de diagnostic différentiel. Par ailleurs, on peut observer une transmission du paludisme après greffe de moelle provenant d'un donneur sans aucun lien de parenté avec le receveur. Ainsi, il faut penser au paludisme chez tout patient greffé développant une fièvre inexplicée et résistant à tout traitement conventionnel. Un diagnostic rapide et un traitement précoce sont obligatoires et permettent la guérison. La recherche du parasite sur frottis avant toute greffe de moelle chez les donneurs n'élimine pas le risque de transmission. Par contre une sérologie systématique aussi bien chez le donneur que chez le receveur permet de traiter avant le geste thérapeutique en cas de positivité [35, 57, 69, 85].

#### **Accidents d'exposition au sang :**

Cette situation fait suite le plus souvent à une blessure d'un personnel hospitalier avec un instrument contaminé, aiguille, instrument chirurgical. La contamination est possible pour des blessures peu profondes et avec de faibles quantités de sang. Un simple contact sur une zone cutanée lésée peut suffire. La transmission d'un personnel soignant à un malade hospitalisé ou malade – malade est plus rare. Les cas rapportés sont tous des cas individuels isolés, cependant, ailleurs, de petites épidémies locales ont été décrites, secondaires à des défauts graves d'hygiène de soin. Le matériel incriminé a été un flacon d'héparine (pour verrouiller les cathéters périphériques) contaminé par une seringue ou de gants non changés avant des manipulations de flacons de perfusions, et de dispositifs intraveineux en unité de soin et un produit de contraste utilisé en tomographie en radiographie exploratrice. Le délai de survenue des symptômes est de 7 à 20 jours [1, 20, 41, 49, 63, 71, 74].

#### **Paludisme congénital :**

Découvert lors d'un examen systématique après prise en charge d'un accès palustre en fin de grossesse, ou à distance de l'accouchement après apparition des signes cliniques chez le nouveau-né (jusqu'à plusieurs mois), le contexte est souvent évocateur et la prise en charge est peu problématique [22].

La réalité de l'infection transplacentaire du nouveau-né est admise, liée au passage de globules rouges parasités du placenta. Le paludisme congénital-maladie est rare. Il apparaît après un délai variable de 5 à 60 jours et le signe clinique constant est la fièvre.

La grossesse peut rendre la femme susceptible au paludisme surtout pendant le 3<sup>e</sup> trimestre et à l'accouchement. Des complications aiguës et graves sont notées : mortalité foeto-maternelle, accès pernicieux dans les régions d'endémie instable. En zone de paludisme stable, ce sont surtout les problèmes d'anémie chez la mère et le retard de croissance fœtale responsable d'un déficit pondéral à la naissance, qui sont notés [6,13, 14, 19, 49].

Pour toutes les femmes enceintes à risque, il faut un interrogatoire précis concernant des voyages récents en zone d'endémie et des éventuelles transfusions sanguines et même en cas d'absence de voyage récent ou en cas d'intervalle très long entre l'immigration et la naissance, il faut penser au paludisme congénital. Par ailleurs, la sérologie doit être réalisée, un résultat négatif élimine le diagnostic [22].

### **III.3 Données épidémiologiques sur le paludisme nosocomial :**

#### **III.3.1 Paludisme transfusionnel :**

Le risque de la transmission du paludisme par transfusion a longtemps été méconnu et sous-estimé. Mais c'est un fait réel qui constitue une nouvelle menace à la fois dans les pays endémiques où les femmes enceintes et les enfants sont les plus touchés mais également dans les pays non endémiques dans lesquels la population n'est pas prémunie vis-à-vis du parasite [18,77].

C'est en 1911 que Woosley a décrit le premier cas de paludisme post-transfusionnel aux États-Unis dû à une transfusion de bras à bras. L'agent responsable s'avéra être un *P. vivax*. En 1946, en Chine, Chen rapporte 21 cas de paludisme post transfusionnel et décide de mettre tous les patients receveurs sous quinine avant la transfusion. Cela a constitué la première méthode de prévention véritable du paludisme post-transfusionnel [18].

**Le terrain du paludisme transfusionnel :** Dans les pays où la pathologie n'est pas endémique, le paludisme transfusionnel est essentiellement lié au flux des voyageurs et des immigrants provenant des zones intertropicales, entraînant une diffusion rapide de l'agent pathogène et une augmentation de la proportion des donneurs de sang ayant potentiellement été en contact avec le parasite [18,67].

Deux cas documentés de paludisme post-transfusionnel survenant en Angleterre, enregistrés en 1986 et 1997, impliquaient des donneurs ghanéens comme source de transmission [51].

Dans les zones d'endémie mixte, où il existe une intrication de zones endémiques et non endémiques, le paludisme post-transfusionnel est le résultat de deux phénomènes : résidents porteurs asymptomatiques et voyageurs provenant de zones endémiques [18,67].

Les modalités de transmission post-transfusionnelle: Les quatre espèces plasmodiales pathogènes pour l'homme peuvent être transmises par transfusion, et la contamination peut se produire avec un très faible nombre de parasites. La transmission peut avoir lieu non seulement à partir de la transfusion de culots globulaires, mais serait également possible à partir des autres produits sanguins labiles (plasma frais, concentrés leucocytaires et plaquettaires...) [18, 45].

Aux USA suite aux renseignements provenant du Système National de Surveillance du paludisme, l'élément infectieux était du sang entier dans 63% des cas, des concentrés de globules rouges dans 31% des cas et des plaquettes (qui peuvent être contaminées par des résidus globulaires) dans 6 % des cas [65].

Parallèlement au Canada, un homme a développé une fièvre 16 jours après avoir reçu une transfusion de plaquettes d'un donneur originaire du Cameroun qui avait déjà souffert de paludisme dans son pays 13 ans auparavant. Ce donneur n'avait pas eu de symptômes de la maladie pendant plus de 3 ans et avait une très faible parasitémie [79].

En revanche le risque de transmission du paludisme ne concerne pas les produits dérivés du plasma qui subissent des transformations en vue de leur conditionnement, rendant la survie d'éléments parasitaires quasiment impossible.

La viabilité des parasites dans les poches transfusionnelles est directement dépendante de la viabilité des hématies. Les techniques actuelles employant des solutions de conservation de type SAG-Mannitol (Saline Adénine Glucose) permettent une conservation des poches de trois à six semaines et donc des parasites, puisque ces derniers peuvent survivre à une température de + 4 °C pendant plusieurs jours voire plusieurs semaines [18, 45, 64,67].

La période d'incubation après la transfusion infectante est de 12 à 14 jours pour *P. falciparum*, de 3 à 4 semaines pour *P. vivax* et de plusieurs mois pour *P. malariae* [18, 64, 77].

En Angleterre, une femme de 81 ans, ne s'étant jamais rendue dans une zone impaludée, a reçu 3 unités de sang après la chirurgie de la hanche. Devenue fébrile 14 jours plus tard, les frottis sanguins ont montré *P. falciparum* dans 4% de ses globules rouges [51].

Les risques de transmission d'agent plasmodial en fonction de l'origine du donneur : En

termes de risque de transmission possible de parasites d'un donneur de sang à un receveur, il existe plusieurs cas de figure de donneurs potentiellement infectieux ou dangereux :

– Donneurs ne vivant pas en zone d'endémie : concerne les sujets en phase d'incubation clinique et phase biologique muette. Ils sont non prémunis et ne présentent aucun signe clinique apparent favorisant leur auto-exclusion ou ajournement et sans notion d'un séjour récent en zone d'endémie palustre ou d'une résidence auprès d'une région portuaire/aéroportuaire conditions posées systématiquement aux candidats au don de sang [37, 43, 67].

Parmi les caractéristiques des donneurs impliqués dans des cas de paludisme transfusionnels aux Etats-Unis entre 1963 et 1999, on distingue les voyageurs civils et le personnel militaire américains : deux cas de paludisme à *P. vivax* étaient dus à des donneurs d'origine américaine, qui avaient séjourné dans des zones impaludées avant de revenir aux États-Unis et faire un don un an après le retour pour l'un et deux ans pour l'autre. Un autre cas causé par *P. ovale* a été associé à un donneur américain qui a vécu au Libéria pendant plusieurs années mais qui aurait quitté cette zone impaludée quatre ans avant le don de sang [65].

– Donneurs ayant vécu en zone d'endémie : concerne les donneurs vivant en zone d'endémie, en l'occurrence en zone d'hyperendémie et n'ayant quitté cette zone que très récemment. Ils ont pu alors développer, au fur et à mesure des infections répétées et régulières aux différentes espèces plasmodiales et principalement à *P. falciparum*, un état solide d'immunité relative « la prémunition ». Ils ne présentent alors plus de symptômes de paludisme clinique mais ils peuvent néanmoins avoir une parasitémie très basse car contrôlée et limitée par la présence d'anticorps rémanents. Ces ex-résidents ou immigrants peuvent être considérés comme porteurs asymptomatiques, capables cependant de transmettre l'infection d'homme à homme selon l'un des trois modes suivants : transmission via une piqûre vectorielle intermédiaire (le donneur est alors source de parasites pour les anophèles) ; transmission par transfusion sanguine ou par accident d'exposition au sang ; transmission par greffe d'organe [37, 43, 67].

Au Royaume Uni, une donneuse de 38 ans ghanéenne, qui avait grandi au Ghana, était une émigrante qui s'est rendue dernièrement à son pays natal. Elle n'avait pas voyagé à l'extérieur

du Royaume-Uni depuis cette visite et aucun antécédent de paludisme n'a été évoqué dans le questionnaire [53]. Une autre donneuse de 19 ans originaire du Ghana est arrivée au Canada en 1993 et en était à son premier don de sang. Selon le père, elle n'avait pas souffert de paludisme depuis son arrivée au Canada [79]. Ces 2 patientes ont été à l'origine de cas de paludisme transfusionnel.

Il est important de noter que les expatriés pour de longues périodes dans des zones impaludées peuvent aussi devenir prémunis. C'est le cas d'un homme, né en Angleterre, mais travaillant en Afrique pendant 10 ans et revenant à son pays pendant ses vacances. Il avait des antécédents de paludisme et a manqué de le signaler ainsi que la notion de résidence à l'étranger au moment du don [51,52].

L'infection asymptomatique dure au moins 4 ans principalement chez des résidents nés à l'étranger. La Société canadienne de la Croix-Rouge a signalé le cas d'un homme originaire du Mali qui avait souffert du paludisme en 1991 et avait été traité avec de la chloroquine. Il habitait le Canada depuis 4 ans et n'avait montré aucun symptôme de paludisme pendant toute cette période [79].

– Donneurs originaires d'une zone d'endémie : concerne les donneurs, en particulier natifs d'un pays d'endémie palustre mais vivant actuellement en dehors d'une zone à risque, peuvent avoir un faible degré de prémunition antipalustre «individus semi-immuns» [37,43].

Un cas français relevant de ce profil de donneur a été récemment rapporté. Le donneur est une femme africaine de 19 ans qui a vécu en France pendant 4 ans. Elle n'est pas retournée chez elle au cours de ces quatre années et a été asymptomatique. Au moment du don, elle avait été considérée comme un donneur de sang non contaminé ne nécessitant pas de tests de laboratoire supplémentaires car elle n'a signalé aucun cas de paludisme clinique au cours de sa vie et avait été asymptomatique pendant plus de trois années passées de façon continue en France [17].

**L'ampleur du paludisme transfusionnel dans les pays non endémiques :** Le paludisme post-transfusionnel est grave. Sa gravité tient compte de trois paramètres :

**✚ L'état du receveur :**

Le pouvoir infestant des parasites transmis par un produit sanguin est très élevé chez des hôtes receveurs habituellement en situation clinique de fragilité et parfois d'immunodépression. Le

sang, contenant des hématies parasitées ou des parasites libres, va être injecté directement au contact de nouvelles cibles cellulaires sanguines pour le parasite et ce, en quasi absence d'immunité naturelle. La phase d'incubation hépatique étant ainsi évitée, l'infection post-transfusionnelle est d'emblée érythrocytaire se manifestant dès que le nombre d'érythrocytes parasités sera suffisamment important [37].

En effet, une femme de 72 ans atteinte de leucémie aiguë; ne s'étant jamais rendue dans une zone impaludée et ayant reçu 31 composantes de sang pour soutenir son traitement. Elle a développé une fièvre aiguë résistante aux antibiotiques. Au 12<sup>ème</sup> jour de la fièvre, des trophozoïtes de *P. falciparum* ont été observés dans 35% des globules rouges [51].

Un autre cas représenté par un homme diabétique avec un lymphome non-hodgkinien; sous chimiothérapie avec soutien transfusionnel. Il recevait régulièrement un certain nombre de transfusions, la plus récente a été de 3 unités (culots globulaires). Un mois après, il a développé une forte fièvre avec du *P. falciparum* identifié sur le frottis sanguin [51].

Etant alors difficile, le diagnostic est tardif, ignoré et sous-estimé car non suspecté. De plus, la forme clinique post-transfusionnelle peut être atypique, l'ensemble entraînant un retard au traitement avec des conséquences cliniques graves [18, 37, 67].

Ceci est illustré par une femme et un homme d'origine canadienne qui ont été diagnostiqués environ 6 semaines et 3 semaines respectivement après l'apparition des symptômes [79].

Cette infection complique fréquemment une pathologie sous-jacente sérieuse ayant nécessité la transfusion, et elle est redoutable chez un patient ayant été préalablement splénectomisé, greffé ou transplanté. Elle peut être sévère voire fatale par accès pernicieux si l'espèce incriminée est *P. falciparum* [18, 77].

Un cas anglais mortel d'un homme de 50 ans atteint de drépanocytose et d'insuffisance rénale chronique a été rapporté. Le patient a reçu 7 unités de sang et est devenu symptomatique avec fièvre, tachycardie et chute soudaine d'hémoglobine à 2,7 g / dl. L'examen des frottis sanguins a révélé des trophozoïtes de *P. falciparum*; la parasitémie a été chiffrée à 5 %. Bien que le traitement ait éradiqué les parasites, le patient est décédé suite à une défaillance multiviscérale [51,53].



### L'état du donneur :

Il est très vraisemblable que, bien qu'ils n'aient pas tous été mis en évidence jusqu'alors, des facteurs associés à l'infection palustre asymptomatique, portant plus sur l'immunité naturelle, ou innée, que sur l'immunité acquise, ou spécifique ont été mis en évidence. Ils incluent les hémoglobinopathies (drépanocytose, déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase) et d'autres facteurs de résistance de l'hôte menant vraisemblablement à l'inhibition de la croissance du parasite (les polymorphismes dans la région promotrice du gène du TNF «Tumor necrosis factor», mutation dans la région du promoteur de l'oxyde nitrique synthase 2, mutation dans le gène ICAM-1 «Inter-Cellular Adhesion Molecule-1», le système Duffy et les antigènes du groupe HLA «Human Leucocyte Antigen») [17, 43].

Le problème des résistances possibles du parasite à certains produits utilisés en prophylaxie antipaludique permettent de laisser évoluer une très faible parasitémie chez les donneurs. Il n'est pas exclu, en effet, qu'une chimiothérapie mal adaptée ou mal suivie laisse évoluer une parasitémie à bas bruit [43, 45].

Un tel traitement inadéquat peut favoriser la persistance de l'infection, ce qui accroît le risque de paludisme post-transfusionnel dans la population, en particulier si les personnes infectées deviennent partiellement immunes (très peu de symptômes mais parasitémie persistante) [79].

Deux cas ont été notifiés à cet égard. Le 1<sup>er</sup> est représenté par une femme nigérienne, émigrante au Royaume-Uni depuis 4 ans. Elle a visité le Ghana en 1988, 1990 et 1993. Elle a pris une prophylaxie durant son dernier voyage et 1 semaine après le retour sans signaler de fièvre. La donneuse a omis de rapporter la notion de voyage en zone d'endémie au moment du don. Suite à la transmission du paludisme chez un receveur, une sérologie par IFI (immunofluorescence indirecte) revient positive dans le cadre de l'enquête menée pour expliquer le cas de transmission suite à une transfusion [51].

Le second est un cas exceptionnel d'une double infestation à *P.falciparum* et *P. malariae*. La personne soupçonnée était un officier parachutiste français ayant séjourné 8 jours en République démocratique du Congo (Ex Zaïre) en 1979 à l'occasion de manœuvres militaires franco-congolaises. Il assure avoir suivi les consignes de chimioprophylaxie par chloroquine durant le séjour et 4 semaines après son retour. Deux mois après, il signale la survenue, de plusieurs pics fébriles avec frissons et sueurs. L'examen clinique et l'hémogramme sont

normaux. La recherche de parasites sur frottis et goutte épaisse est restée négative. La recherche en immunofluorescence d'anticorps spécifiques de *P. falciparum* est faiblement positive. Notre observation est originale par plusieurs points et d'abord par la double infestation, qui est très rare. La transmission par un donneur sous chimioprophylaxie constitue un deuxième point original. Elle peut avoir diverses explications: négligences non avouées dans la prise quotidienne de chloroquine, souche résistante à la chloroquine, ou libération de formes tissulaires du parasite au moment du prélèvement [4].

Certaines observations ont rapporté des durées d'incubation de plusieurs années, même si aucune forme dite « hypnozoïte » n'a été décrite pour *P. falciparum*, au contraire de *P. vivax* et de *P. ovale*, qui ont des formes dormantes dans le foie, à l'origine de reviviscence parasitaire et d'accès palustres retardés, à distance du retour. C'est ce risque qui est à l'origine de l'ajournement définitif des donneurs de sang de produits cellulaires ayant des antécédents de crises de paludisme, que celles-ci soient avérées ou non [37].

#### **L'espèce plasmodiale en cause :**

Elle intervient dans la gravité du paludisme transmis : les différentes études rapportant des cas de paludisme post-transfusionnel dans les pays de faible prévalence ainsi que les études référant les cas des paludismes d'importation démontrent la gravité des cas dus à *P. falciparum*. En France, par exemple, plus de 80 % des cas d'importation recensés sont dus à cette espèce et les décès sont exclusivement liés à *P. falciparum* [37].

Dans une étude américaine répertoriant 93 cas de paludisme transfusionnel survenus entre 1963 et 1999, 35% des cas étaient dus à *P. falciparum*, 27 % à *P. vivax*, 27 % à *P. malariae*, 5 % à *P. ovale*, 3 % étaient des infections mixtes, et 2 % dus à des espèces non identifiées. Il y a eu 10 décès dont 6 étaient causés par *P. falciparum* [65]. L'Agence de la Santé Publique du Canada a rapporté 3 cas de paludisme post-transfusionnel à *P. falciparum* diagnostiqué par frottis mince [79]. En France, en 2002, l'espèce plasmodiale à l'origine du décès d'un patient était aussi *P. falciparum*. En Grande-Bretagne, les 5 cas de paludisme transfusionnel signalés depuis 1986 étaient causés par *P. falciparum* (avec 2 décès sur 5), alors que le paludisme d'importation dans ce pays se partage plus largement qu'en France entre *P. falciparum* et *P. vivax* [37,52].

### III.3.2 Autres types de paludisme nosocomial :

#### **III.3.2.1 Paludisme et transplantation d'organe:**

Le paludisme représente une complication rare de la transplantation d'organes solides dans les pays non endémiques [25]. L'infection palustre peut-être acquise de 3 façons: transmission avec le greffon, infection de novo, ou réactivation d'infection dormante ou latente connue sous le nom de recrudescence résultante de l'immunosuppression. L'infection de novo par le paludisme peut se produire chez les transplantés immunodéprimés se rendant dans les zones endémiques [7]. Les hématies parasitées constituent un évident moyen potentiel de transmission de la maladie avec une transplantation d'organe [7,12].

De nombreux cas de transmissions du paludisme par des greffes de rein de donneurs non apparentés vivants en zone d'infection palustre (Inde, Turquie, etc.) ont été observés. Des contaminations via des greffes de cœur, de foie, de rein ont été aussi décrites en Allemagne, au Royaume-Uni, en France, en Hollande, entraînant le décès du ou des receveurs [69]. Le délai de survenue des symptômes chez le receveur de la transplantation est de l'ordre de 4 à 10 jours [9, 12, 25].

Le pronostic du paludisme après transplantation peut être influencée par ce qui suit: type d'organe transplanté, les espèces de *Plasmodium*, le traitement immunosuppresseur, et le retard du début du traitement [25].

#### **III.3.2.2 Le paludisme et greffe de moelle:**

L'analyse de la littérature mondiale nous a permis de retrouver 7 cas de transmission du paludisme après greffe de moelle : 4 cas dus à *P.falciparum* et 3 cas à *P.vivax* [35, 57, 69, 74,85]. Le premier cas de transmission de paludisme par greffe de moelle osseuse a été rapporté en 1986 chez une jeune nigérienne avec anémie aplasique. Elle a vécu un épisode fébrile 6 jours après la greffe qui s'est clôturé par un décès avant le début du traitement. L'agent causal était un *P. falciparum* observé par frottis sanguin [35, 57, 69, 74, 84, 85].

#### **III.3.2.3 Paludisme et accidents d'exposition au sang:**

La menace de «piqûre septique» a amené une prise de conscience du risque de contamination palustre après un accident exposant au sang (AES) dans les hôpitaux. En effet, les personnels de santé sont quotidiennement exposés à ce danger professionnel qui peut se produire

notamment à l'occasion de contact avec du sang ou un liquide biologique contenant du sang [58].

Ce type de transmission est devenu plus fréquent vu que le paludisme se propage et que l'augmentation de voyages internationaux, dans les pays d'endémie palustre, apporte des malades sources aux hôpitaux [82].

Tout patient impaludé en phase parasitémique peut potentiellement transmettre l'agent pathogène à un soignant par [58]:

- accident percutané (piqûre par aiguille, coupure par lame de bistouri ou autre objet vulnérant souillé) ;
- contact cutanéomuqueux (sur une peau lésée ou sur une muqueuse de l'œil, de la bouche...).

#### **III.3.2.4 Paludisme congénital :**

Le paludisme et la grossesse sont deux situations qui s'aggravent mutuellement. Cette éventualité fréquente peut avoir des répercussions graves chez le fœtus et la femme gestante qu'il s'agisse d'une autochtone exposée depuis son enfance aux piqûres de moustiques ou d'une touriste non immunisée récemment arrivée en zone d'endémie. La grossesse s'accompagne d'une certaine diminution de l'immunité, surtout chez la primigeste, entraînant donc une augmentation de la prévalence du paludisme et de l'intensité de la parasitémie. En échange, le taux des anticorps est un peu modifié. Les besoins élevés en protéines, associés parfois à une carence nutritionnelle, expliquent une insuffisance de production des gammaglobulines [13, 14, 49].

Ce taux d'immunité est variable selon qu'il s'agit d'une femme immunisée ou non. En effet, les stimulations antigéniques répétées dues aux piqûres continues de moustiques entraînent un certain degré d'immunité dû aux IgG, ayant une spécificité pour des antigènes variants de surface. Ainsi, les effets du paludisme seront différents [14].

Le fœtus est en général protégé par les anticorps maternels, expliquant le taux relativement faible de paludisme congénital [13,14].

Le diagnostic du paludisme congénital est classiquement évoqué chez une femme enceinte à risque sur la notion de voyage récent en pays d'endémie en cas de symptomatologie clinique évocatrice et souvent bruyante et en cas d'éventuelle transfusion sanguine. L'absence de

séjour récent et une symptomatologie peu évocatrice (absence de fièvre, notamment) ne permettent pas d'exclure ce diagnostic en présence d'une anémie. La recherche de paludisme de façon systématique chez les femmes enceintes anémiques primomigrantes à partir de zones d'endémie paraît dès lors essentielle même en l'absence de séjour récent en zone d'endémie [22, 71].

À ce qui précède, nous recommandons de détecter systématiquement le paludisme maladie par la pratique systématique de la goutte épaisse ou frottis sanguin devant toute suspicion chez la gestante au cours du dernier trimestre de la grossesse. Une étude immunologique et anatomopathologique des placentas à l'accouchement et une recherche des IgM antipalustres chez le nouveau-né, doivent être préconisées permettant peut-être de clarifier la pathogénie du paludisme congénital [6].

### **III.4 Aspects législatifs du don de sang :**

La transfusion sanguine, première des thérapies cellulaires, n'a toujours pas d'alternative. Les risques inhérents à cette biothérapie ne sauraient donc être nuls, même si différentes étapes de sécurisation sont superposées pour les limiter. Un risque associé à la transfusion sanguine de produits sanguins labiles, est le risque palustre, directement lié à l'infectiosité d'un ou de plusieurs composants sanguins du donneur [42].

Le risque de paludisme transfusionnel est représenté par la probabilité de développement d'une parasitémie, toujours dangereuse et souvent mortelle, chez un receveur de produits sanguins labiles (PSL) affaibli et immunodéficient [43].

L'incidence croissante des donneurs de sang, ayant potentiellement été en contact avec le parasite, justifie la mise en place de moyens de prévention au niveau des centres de transfusion sanguine dans le but d'assurer un maximum de sécurité transfusionnelle [18].

Toutefois, de nombreux obstacles se posent :

- celui de l'éviction des donneurs qui seraient porteurs asymptomatiques ou paucisymptomatiques mal identifiés et non reconnus ;
- celui de la qualification biologique des dons pour lesquels il manque de tests sérologiques de mesure de l'antigénémie et de biologie moléculaire efficaces, tant sur le plan de la spécificité que de la sensibilité ;
- celui de l'Hémovigilance ;

• celui, enfin, de la prévention, dont on espère qu'elle sera opérationnelle par les techniques de réduction de pathogènes (inactivation) prochainement en Europe occidentale et en Amérique du Nord, mais probablement pas avant un grand laps de temps dans les pays en voie de développement, pour des raisons organisationnelles et économiques [42].

#### III.4.1 Stratégies de réduction du risque post-transfusionnel :

Dans le domaine de la santé public et tout particulièrement dans celui de la transfusion, nous sommes confrontés à un événement dans lequel la transfusion d'un seul élément pathogène (soit une hématie parasitée dans une poche de sang de 500 ml ou une hématie pour  $2,5 \times 10^{12}$  hématies) pourrait en théorie aboutir à une infection du receveur [18].

Ainsi, deux principaux aspects doivent-êtr e garder à l'esprit lorsque l'on considère le risque de paludisme et de la transfusion. D'abord, le risque de paludisme associé avec tous les donneurs individuels, et, d'autre part, la capacité des systèmes permettant d'identifier et de gérer les donneurs et tout don [52].

La tâche du transfuseur consiste à rechercher le microorganisme ou à écarter les donneurs potentiellement dangereux, en tentant d'éviter deux écueils : d'une part la sensibilité imparfaite des techniques de détection avec pour corollaire le risque d'un accident transfusionnel et, d'autre part le risque d'un rejet inconsidéré de donneurs précieux dans une situation de carence transfusionnelle.

C'est ici que différentes approches sont fondamentalement adoptées et les enjeux de la prévention du paludisme post transfusionnel sont variables selon la localisation géographique des centres de transfusions sanguines (zone endémique et zone non endémique) [18, 52].

Pays endémiques : Le risque plasmodial est, pour la transfusion africaine, une réalité justifiant la prise de mesures préventives efficaces. Il y a une vingtaine d'années, des médecins africains s'interrogeaient déjà sur l'ampleur du problème, sur ses caractéristiques et sur les moyens de son éviction [83].

Cependant, la différenciation des cas de paludisme transfusionnel des infections naturelles est très difficile dans les zones endémiques vue que le paludisme survenant en post-transfusion peut être le résultat d'une infection naturelle par une piqûre de moustique, plutôt que de la transfusion reçue [52].

Les mesures préventives reposent sur un entretien pré-don permettant l'exclusion du don de tout candidat infesté ayant présenté un syndrome infectieux dans les trois mois précédents [35,83].

La limite de la sélection médicale est surtout due au fait que ces données résultent d'un interrogatoire et il est très difficile de s'assurer de la véracité des informations collectées. Certains donneurs de sang pourraient fournir de fausses informations, de façon intentionnelle ou pas, soit parce qu'ils n'ont pas compris le sens des questions ou les méconnaissent, soit parce qu'ils ont oublié les antécédents de paludisme. C'est ainsi que plusieurs cas de paludisme transfusionnel ont été rapportés dans la littérature, alors que les donneurs avaient validé les critères de sélection [35].

Ceci dit de telles mesures sont inefficaces et ne permettent pas d'éliminer les porteurs chroniques et asymptomatiques du parasite et seule la mise en évidence d'une parasitémie aurait une valeur diagnostique, mais elle est peu réalisable en systématique [83].

#### **La sélection clinique du donneur :**

Sur le continent africain, la prévalence des donneurs de sang impaludés varie de 7 à 30 %. Ces chiffres traduisent l'intensité de la transmission du parasite par cette voie [18,83]. Effectivement, de nombreux donneurs sont déjà infectés ou à risque élevé d'infection palustre [52].

Une sélection stricte des candidats au don réduirait d'au moins un tiers la quantité de sang disponible, déjà très inférieure aux besoins estimés. Dans le questionnaire de nombreuses banques de sang africaines, figure cependant en bonne place la notion d'épisode fébrile récent ou en cours. On tente ainsi d'écarter du don les sujets se situant dans la phase aiguë du paludisme, dans laquelle l'intensité des manifestations cliniques est fonction de l'espèce plasmodiale, du taux de parasitémie et de l'état général du sujet. L'anémie est le deuxième signe important qui élimine le don de sang. Elle résulte de la destruction des globules parasités mais aussi des globules sains par un mécanisme immunologique. Quant aux autres formes cliniques de paludisme, qu'il s'agisse de l'accès palustre pernicieux (qui se caractérise par sa sévérité symptomatique et ses manifestations neurologiques), de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, de la splénomégalie tropicale idiopathique et du paludisme viscéral

évolutif, elles constituent des critères d'exclusion à travers l'entretien médical pré-don, et surtout par l'auto-exclusion à laquelle est sensibilisé le donneur africain.

On ne peut en revanche tabler sur cette notion d'auto-exclusion chez le sujet impaludé asymptomatique (parasitémie faible) et aucun élément du questionnaire précédant le don ne permet son identification. La phase d'incubation cliniquement silencieuse est pourtant l'une des périodes pendant lesquelles le sujet peut se présenter pour effectuer un don de sang. Apparemment sain, un tel donneur est contaminant pour le receveur pendant cet intervalle qui sépare la contamination et les premières manifestations cliniques, et varie de neuf à vingt jours selon les espèces plasmodiales (avec *P. malariae*, il pourrait même durer quelques années). Face à de telles situations, l'entretien et l'examen médical sont inopérants et le dépistage de l'infection ne peut reposer que sur des tests biologiques <sup>[83]</sup>.

#### **La qualification biologique du don de sang :**

Malgré le caractère endémique de la maladie, le diagnostic biologique du paludisme effectué en pré-don reste embryonnaire en Afrique. Il n'est adopté qu'en cas de syndrome clinique évocateur. La problématique de son instauration inclut les habituels obstacles financiers des dépistages biologiques systématiques <sup>[64, 82, 83]</sup>.

Nombreuses sont encore les organisations transfusionnelles africaines qui ne fonctionnent pas avec une autonomie financière leur permettant de répondre aux objectifs d'équipement et de développement. Cette dépendance financière et/ou technique, de certains programmes transfusionnels nationaux vis-à-vis d'une aide étrangère, ne doit pas pour autant ralentir la mise en place de la nécessaire autonomie des centres de transfusion africains en matière d'approvisionnement en PSL et de sécurité de ces produits <sup>[82]</sup>.

Donc, en raison de la forte prévalence du portage parasitaire chez les donneurs, il est logique de proposer l'introduction d'un dépistage des dons de sang selon une stratégie à étudier. A part le coût, les difficultés à mettre en place une telle politique sont liées au choix de l'outil technique à utiliser pour ce dépistage. Un bon outil de dépistage chez les donneurs de sang doit avoir une forte sensibilité, une forte valeur prédictive positive, être rapide et de moindre coût. Ce dépistage devrait permettre de réduire le risque de paludisme transfusionnel et le nombre de donneurs faussement éliminés <sup>[35, 61]</sup>.



Les examens morphologiques « goutte épaisse et frottis sanguin » sont peu sensibles (cas de faible parasitémie), peu reproductibles en matière de temps et fastidieux à mettre en place dans un laboratoire de qualification biologique des dons de sang. Les tests de dépistage des anticorps anti-*Plasmodium* ne peuvent être proposés comme outil de dépistage puisque la plupart des résidents en zone d'endémie en sont porteurs, d'où un fort taux d'exclusion des donneurs, en présence ou en absence de parasites [35,61, 83].

Le test de l'antigène plasmodial semble être prometteur. La détection de l'antigène du *Plasmodium* pLDH (pLDH : lactate déshydrogénase) par une technique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) s'intègre facilement dans un plateau de qualification biologique des dons de sang. Elle pourrait être une alternative aux examens morphologiques, au dépistage des anticorps par ELISA et au questionnaire de sélection médicale, même si leur bon niveau de sensibilité dans un contexte de dépistage est encore controversé. Le choix d'ELISA-pLDH est basé sur le fait que les faux positifs sont exceptionnels, à l'inverse des tests détectant l'antigène HRP2 (Histidine-rich protein 2) qui peuvent être présents deux semaines après la clearance des parasites [18, 35].

La polymérase chain reaction (PCR) a une légitimité dans la sécurité transfusionnelle vis-à-vis du risque de transmission de *Plasmodium*. Bien qu'elle soit la plus sensible, elle n'est pas économiquement faisable et non pratique en raison de sa durée prolongée [61].

Les tests de diagnostic rapides immunochromatographiques (TDR) sont plus adaptés en l'absence d'équipement et dans une situation de qualification insuffisante du personnel technique. De nombreux laboratoires de banques de sang, situés dans des pays en voie de développement, préfèrent recourir à cet outil diagnostique. Il s'agit d'une technique simple, rapide et de coût relativement bas. Elle détecte, soit directement des antigènes du *Plasmodium* contenus dans le sang du donneur, soit indirectement des anticorps sériques spécifiques. Sa faisabilité implique une seule goutte de sang prélevée au doigt du donneur. Pour évaluer ses capacités et son intérêt chez les donneurs de sang, une comparaison de la goutte épaisse standard avec l'immunochromatographie rapide sur bandelette, montre une sensibilité similaire mais une spécificité supérieure de la goutte épaisse. Récemment, des tests immunochromatographiques rapides, utilisant comme antigène le *P. falciparum* histidine rich

protein-2, ont amélioré la spécificité de la technique, même si quelques faux positifs en cas de maladie rhumatismale ont été observés [82,83].

### **La prévention du paludisme transfusionnel :**

Actuellement, aucune stratégie n'est parfaitement définie en zone d'endémie. Pour pallier à la transmission transfusionnelle chez le receveur, un traitement antipaludéen est administré de façon systématique, ou lorsqu'une fièvre inexplicquée apparaît après transfusion sanguine. Cette attitude est complétée dans quelques centres par la sélection médicale. Pour la renforcer, il existe d'autres stratégies qui peuvent être mises en œuvre. Elles se basent sur la périodicité du paludisme (la variation saisonnière), sur la répartition géographique du pays et sur un interrogatoire plus spécifique du donneur, permettant, ainsi, d'identifier la population de donneurs qui sont les plus susceptibles d'être infectés [35, 52, 64, 83].

Plusieurs facteurs associés au donneur peuvent orientés l'exclusion du don. A savoir la non-régularité des dons (donneurs occasionnels), le statut paludéen (le dernier épisode d'accès palustre supérieur ou inférieur à trois ans) et l'absence de traitement du dernier accès palustre [35,83].

Ces stratégies sont des approches pragmatiques qui ne sont pas absolues dans leur efficacité, mais peuvent contribuer à réduire le risque du paludisme transfusionnel dans de telles situations [52].

Il a été soutenu que de nombreux receveurs dans les zones endémiques seront immunisés des espèces plasmodiales présentes là où ils vivent, et donc moins susceptibles d'être affectés s'ils sont transfusés avec du sang d'un donneur infecté. Pourtant, il faut se rappeler que, paradoxalement, de nombreuses transfusions dans ces pays sont destinées aux enfants, femmes enceintes et immunodéprimés chez qui le paludisme transfusionnel est souvent fatal [18, 35, 52].

Cependant, il reste le fait que, malgré les différentes stratégies adoptées, il est pratiquement impossible de protéger l'approvisionnement en sang, et souvent la transfusion de sang contre le paludisme dans les pays endémiques. Ainsi, l'utilisation judicieuse des médicaments antipaludiques, est nécessaire pour minimiser l'apparition de paludisme post-transfusionnel chez le receveur [52].

Le dépistage systématique du paludisme sur tous les dons de sang serait très intéressant car il permettrait d'éliminer tous les cas qui ont pu échapper à la sélection médicale. La disponibilité d'un outil adéquat tel que le dépistage des antigènes s'impose à nous comme un argument de taille pour pouvoir proposer cette stratégie. Le surcoût d'une telle démarche sur les budgets des services de transfusion déjà très réduits dans les pays en zone d'endémie constitue cependant sa limite essentielle.

Pour ces raisons, le dépistage de l'antigène circulant par TDR en pré-don (test individuel immunochromatographique) est une stratégie susceptible de réduire le risque de prélèvement des sujets parasités asymptomatiques. Cette technique de dépistage par test rapide pourrait être appliquée dans des centres où le recrutement n'est pas important et éventuellement pendant les périodes de forte transmission durant lesquelles le risque est plus présent <sup>[35]</sup>.

*Pays non endémiques :* Veiller à ce que l'approvisionnement en sang soit exempt de paludisme, est une problématique d'autant plus que le voyage vers des zones impaludées ainsi que le phénomène d'immigration à partir de ces régions sont en augmentation perpétuelle. A ceci s'ajoute une propagation de la maladie dans de nouvelles localités, aussi bien qu'une réapparition du paludisme dans les zones où, auparavant, il avait été éradiqué <sup>[18, 52]</sup>.

Pour cela, l'exclusion des donneurs peut être efficace, mais des lignes directrices claires sont nécessaires. Le report simple des donneurs peut être inutile et peut finir par éroder la base des donneurs et par conséquent engendrer une perte de dons cumulative, d'année en année. Ainsi, d'autres stratégies sont nécessaires pour assurer une sécurité avec suffisance. Dans les pays non-endémiques, l'exclusion définitive ou temporaire des donneurs en combinaison avec le dépistage des immunoglobulines spécifiques antipaludéennes constitue un moyen efficace de réduire au minimum le risque de transmission <sup>[35, 51, 52]</sup>.

La majorité des pays industrialisés répartissent en deux groupes les donneurs à risque de paludisme : d'un côté, les individus ayant passé leurs premières années de vie en zone d'endémique et ceux qui y sont nés ; de l'autre, les individus vivant ordinairement en zone non endémique mais ayant séjourné, plus ou moins récemment, en zone impaludée. Le premier groupe est exclu du don pour en moyenne trois années ou même, selon les pays, définitivement. Les candidats au don appartenant au second groupe sont souvent exclus dès leur retour pour un délai allant de quatre mois à trois ans, sous réserve que leur test

sérologique antipalustre soit négatif après ce délai imposant ainsi leur réhabilitation. Certains pays excluent définitivement ces candidats s'ils ont résidé plus de six mois en zone à risque. Cette stratégie de sélection des donneurs, en fonction d'un facteur de risque individuel associé à des diagnostics sérologiques de plus en plus sensibles, a considérablement diminué le risque de paludisme transfusionnel dans divers pays développés ; mais, si ce risque est fortement réduit, il n'est pas totalement écarté. Grâce à la sélection rigoureuse, le taux d'exclusion des candidats au don après dépistage sérologique spécifique est dans une fourchette basse (0,003–0,43 %) pour les dons de sang effectués en Europe au cours de l'année 2005 [35, 83].

### En France :

En France métropolitaine, le seul risque de contamination parasitaire par transfusion est relatif au paludisme. Il est estimé entre 0,2 et 0,5 par million d'unités transfusées. Néanmoins, le don du sang, commandé par l'établissement français du sang « EFS » centralisé par la loi n°98-535 du 1<sup>er</sup> Juillet 1998, est encadré par des règles éthiques, médicales, réglementaires et techniques strictes. Par conséquent, La sécurité transfusionnelle a mis en place des moyens, régis par des textes de loi élaborés appelés bonnes pratiques transfusionnelles, visant à réduire au maximum ce risque sur l'ensemble de la chaîne du donneur au receveur [18,27, 64, 78].

Ces moyens de sécurisation des produits sanguins vis-à-vis du risque parasitaire sont *à priori* en tous points similaires à ceux applicables à la sécurisation de l'ensemble des risques infectieux. Ils se basent sur :

- l'information pré-don des candidats lors de la promotion du don ;
- la sensibilisation vers l'auto-exclusion et l'entretien médical ;
- l'hémovigilance « donneur » et l'information post-don ;
- la préparation des produits sanguins et le fractionnement ;
- la qualification biologique du donneur et du produit ;
- la traçabilité et l'hémovigilance « receveur » ;
- la veille scientifique et méthodologique.

Chacune de ces étapes, de façon quelque peu variable selon les systèmes transfusionnels, est réalisée de façon satisfaisante dans les pays industrialisés et en particulier en Europe [37, 42].

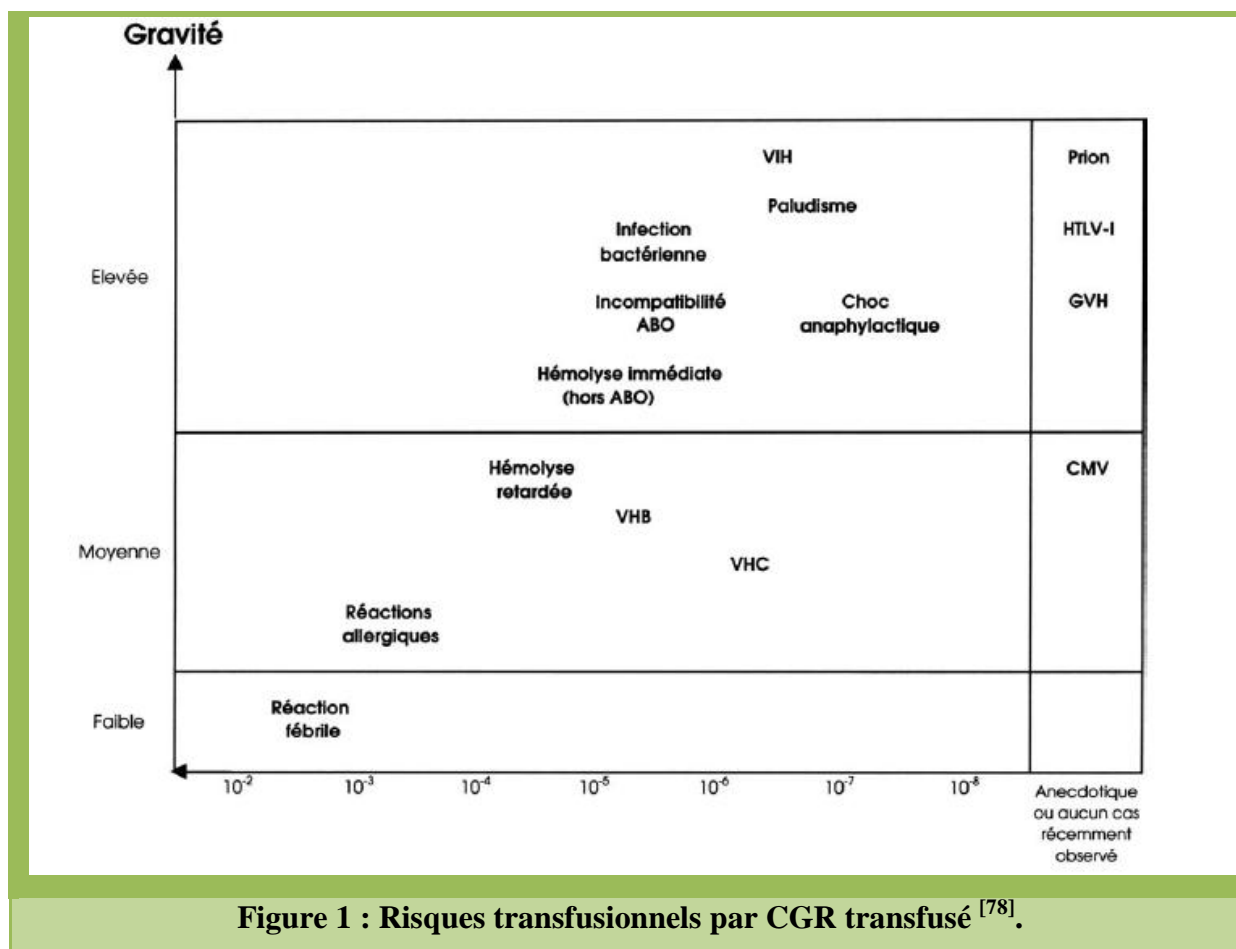


Figure 1 : Risques transfusionnels par CGR transfusé <sup>[78]</sup>.

***a) La sélection clinique et épidémiologique des candidats au don :***

Au cours des deux dernières décennies, la sélection des candidats à un don de sang s'est structurée et progressivement renforcée en fonction de l'évolution des connaissances épidémiologiques des infections transmissibles par le sang et des informations obtenues à partir du dispositif d'hémovigilance. L'agence française du sang (AFS) édite des documents types pour l'information pré-don, le questionnaire médical et informations post-don <sup>[28, 29]</sup>.

➤ **L'information pré-don :**

Selon les bonnes pratiques transfusionnelles, l'information pré-don a pour objectif d'attirer l'attention du candidat au don sur les principaux facteurs de risque associés aux maladies transmissibles par la transfusion sanguine et sur l'importance pour la sécurité transfusionnelle de la qualité de ses réponses lors de l'entretien pré-don. Cet objectif repose sur le postulat

suivant : un individu correctement informé se conformera au comportement attendu, en l'occurrence son auto-exclusion du don en cas de risque transfusionnel [28, 29, 55].

➤ **La sélection médicale et les contre-indications au don:**

Tout candidat au don doit préalablement rencontrer un médecin formé à la sélection des donneurs de sang. La préparation à cet entretien consiste en une rédaction d'un auto-questionnaire unique pour l'ensemble des établissements de l'EFS, qui permet d'évaluer rapidement les antécédents médico-chirurgicaux, le passé médical récent du candidat au don et les séjours à l'étranger susceptibles de l'avoir exposé à un risque palustre. L'entretien qui suit, est orienté vers la recherche d'une affection contre-indiquant le prélèvement pour la protection du donneur, et/ou de signes ou d'indices d'une exposition à une maladie transmissible par le sang pour la protection du receveur. En France, le taux d'ajournement des candidats à un don du sang est de l'ordre de 10,9 % : 8,6 % pour une contre-indication temporaire et 2,3 % pour une contre-indication définitive ; 7,9 % pour la sécurité du receveur et 3 % pour la sécurité du donneur [28, 29,30, 55].

Les motifs d'exclusion du don du sang sont définis sur la base d'un consensus professionnel national et international. Une annexe de la directive européenne 2004/33/CE définit les principaux critères d'exclusion du don (contre-indications) que doivent respecter les états membres dans le souci de garantir la sécurité transfusionnelle [27].

➤ **Les informations post-don (IPD) :**

Elles sont définies comme toute information communiquée à l'Etablissement Français du sang (EFS), après un don, concernant le donneur et mettant en cause la sécurité d'un ou de plusieurs de ses dons antérieurs [75].

Le donneur est invité à contacter l'EFS dans les plus brefs délais en cas de remise en cause des réponses apportées aux questions posées lors de l'entretien pré-don, de survenue de symptômes évoquant une maladie infectieuse, et d'une façon plus générale de toute information qu'il juge utile de transmettre au médecin de l'EFS [29, 55].

Les IPD représentent un élément important de la sécurité du receveur, permettant le blocage de PSL potentiellement à risque, et si la transfusion est déjà réalisée, une surveillance, voire un traitement préventif des patients. Une étroite collaboration entre les acteurs du prélèvement et de l'hémovigilance est essentielle, ainsi qu'une grande réactivité pour assurer l'alerte.

Parmi les risques infectieux déclarés en IPD, les risques palustres représentent 2,4% des IPD. Concernant les IPD, la première limite consiste dans la difficulté à interpréter cette information pour en faire un indicateur de qualité. Le taux d'informations reçues dépend de plusieurs critères : qualité de l'information et du dispositif de recueil au sein de l'établissement ; efficacité de l'organisation de la collecte et de la sélection des candidats au don ; critères épidémiologiques locaux et saisonniers, etc... [75].

***b) L'hémovigilance :***

L'évaluation des risques résiduels de la transfusion est le résultat d'une préoccupation permanente, organisée et systématisée depuis la mise en place de l'hémovigilance par la loi n°93-5 du 4 janvier 1993. Cette loi avec son décret d'application et le décret du 1<sup>er</sup> février 2006 définissent l'hémovigilance comme l'ensemble des procédures de surveillance maîtrisée depuis la collecte du sang et de ses composants jusqu'au suivi des receveurs, en vue de recueillir et d'évaluer les informations sur les effets inattendus ou indésirables résultant de l'utilisation thérapeutique des PSL et d'en prévenir l'apparition [38].

➤ **L'hémovigilance donneurs :**

Elle a trois fonctions : le recensement et la déclaration des effets indésirables graves survenus au cours ou au décours d'un don, la gestion des informations post-don et la surveillance épidémiologique des donneurs de sang. En élargissant son champ d'action, l'hémovigilance contribue ainsi, à partir d'informations obtenues en post-don en provenance du donneur lui-même ou de la qualification biologique des dons, à la qualité et à la sécurité des produits sanguins labiles (PSL), et donc à la sécurité du receveur [75].

L'Institut national de veille sanitaire (INVS) est chargé notamment de recueillir et de traiter les données pour établir une surveillance épidémiologique des donneurs de sang. Le décret du 1<sup>er</sup> février 2006 inscrit cette surveillance dans le champ de l'hémovigilance. Le recueil de ces informations doit s'intégrer d'une façon souple et efficace dans l'organisation des services, et nécessitera sans doute d'y associer plus étroitement les donneurs pour améliorer l'exhaustivité des déclarations. L'analyse des données fournies représente un potentiel très intéressant d'amélioration de la qualité dans le domaine de la sélection des candidats au don.

Enfin, l'hémovigilance donneurs, dans sa définition actuelle, vise à améliorer non seulement la sécurité du donneur et de son don, mais aussi, puisqu'elle y est liée, la sécurité du receveur de produits sanguins labiles <sup>[75]</sup>.

➤ **la traçabilité et l'hémovigilance « receveur » :**

La directive européenne 2005/6/CE du 30 septembre 2005 concerne les exigences en matière de traçabilité et de notification des effets indésirables receveurs (EIR). La décision du 5 Janvier 2007 fixe la forme, le contenu et les modalités de transmission de la déclaration d'effet indésirable survenu chez un receveur de produit sanguin labile. Cette déclaration est obligatoire et immédiate dans les 48 heures ou au maximum dans les quinze jours suivant le constat. Ces textes ont un triple objectif de traçabilité la plus complète possible des observations des EIR recueillis par les professionnels de santé d'une part, de notification de ceux-ci par les correspondants d'hémovigilance ensuite, et enfin d'évaluation épidémiologique. Ceci permet ainsi de dégager des attitudes et des précautions lors du prélèvement du donneur, et lors de l'acte transfusionnel lui-même pour améliorer la sécurité transfusionnelle des receveurs, mais aussi lors de la préparation des PSL et de la qualification biologique des dons <sup>[38]</sup>.

c) **La sélection biologique des dons :**

La qualification biologique des dons du sang repose sur des examens obligatoires, d'ordre immunohématologique et essentiellement sérologique (en France, arrêté du 4 janvier 1995 portant homologation du règlement de l'agence française du sang relatif aux bonnes pratiques de qualification biologique du don pris en application de l'article L.668-3 du code de la santé publique). D'une façon générale, Les outils de la prévention du paludisme transfusionnel sont ceux employés pour le diagnostic du paludisme dans un laboratoire d'analyses médicales en cas de fièvre au retour des tropiques. Toutefois si la considération de sensibilité et de spécificité est cruciale, le critère de faisabilité dans un contexte de dépistage sur une large quantité de dons devient prépondérant. Deux éléments sont détectés :



➤ **le parasite ou ses composants (antigènes, ADN) :**

⇒ **Tests parasitologiques directs :**

✓ L'examen microscopique d'étalements de sang.

L'examen microscopique d'un frottis de sang et d'une goutte épaisse (GE) colorés au May Grünwald Giemsa ou au RAL est la technique de référence mettant en évidence les parasites chez le donneur. Cependant, c'est beaucoup de travail et de compétences. La raison en est que les donneurs de sang asymptomatiques ont de très faibles niveaux de parasitémie et la sensibilité de la microscopie diminue en parallèle avec la densité des parasites dans le sang. Entre autre, la microscopie impliquant un grand nombre de donneurs de sang sur une base quotidienne semble être laborieuse et nécessite assez de temps (1 heure ou plus pour la préparation et l'examen détaillé).

✓ La détection de l'ADN de *Plasmodium*.

Au départ, fondée sur l'hybridation moléculaire de sondes ciblant des séquences spécifiques d'ADN parasite, elle est aujourd'hui remplacée par la PCR (polymerase chain reaction). Cette technique d'amplification génique in vitro, fondée sur la reconnaissance de matériel génétique parasite circulant, est en pleine expansion dans le diagnostic et les études épidémiologiques du paludisme.

⇒ **Tests parasitologiques indirects :**

✓ La recherche d'antigènes circulants de *Plasmodium*.

Ces tests peuvent être subdivisés en deux groupes selon l'antigène détecté : l'HRP2 (histidine-Rich Protein-2), spécifique de *P. falciparum* et la p-LDH (*Plasmodium*- Lactate Déshydrogénase) dont il existe des isoformes spécifiques de chaque espèce.

➤ Les anticorps antiplasmodiaux produits par l'hôte au cours de l'infection.

En pratique, ce test indirect fondé sur la sérologie permet le titrage des anticorps antiplasmodiaux. Il a fait son apparition au courant des années 1960 avec l'apparition des premières réactions d'hémagglutination indirecte mais elles ont pratiquement disparu aujourd'hui au profit de l'immunofluorescence indirecte (IFI) et des méthodes immunoenzymatiques (Elisa) <sup>[18, 42, 61]</sup>.

#### d) Comment la prévention est-elle organisée ?

Le risque de transmission palustre par les PSL a fait l'objet d'un rapport conjoint de l'Institut de veille sanitaire (InVS) et de l'EFS impliquant une veille scientifique et technique permanente. La prévention s'organise à plusieurs niveaux : au niveau du donneur, au niveau de la préparation des PSL, au niveau des tests de dépistage, au niveau des transports logistiques des PSL, mais aussi au niveau de la cession des PSL <sup>[38]</sup>.

La première étape essentielle nécessaire pour retracer l'histoire est l'interrogatoire évictif spécifique avec le donneur sur son lieu de naissance, sur les destinations de ces voyages ou sur ses lieux de résidences et sur la date de retour de la zone d'endémie parasitaire. Cet entretien médical permet de dépister les donneurs présentant un risque potentiel de paludisme notamment les ressortissants de pays d'endémie, les personnes ayant effectué un voyage dans une zone impaludée et les donneurs présentant des antécédents de paludisme. Cette étape palliative est relativement facile à réaliser, mais elle n'est en rien infaillible. Les anticorps anti-*plasmodium* sont dépistés après l'entretien. La conformité du don est liée à l'absence d'anticorps <sup>[18, 30, 38,42]</sup>.

En France, la prévention du paludisme transfusionnel repose sur des dispositions réglementaires arrêtées en 1994 et 1995 <sup>[45]</sup>.

La législation repose sur l'exclusion définitive du don de toute personne ayant présenté un antécédent de crise palustre. L'ajournement temporaire d'un donneur de sang dure quatre mois suivant son retour d'une zone d'endémie palustre, qu'une prophylaxie ait ou non été suivie. Entre quatre mois et trois ans après le retour, les dons sont systématiquement soumis à un criblage sérologique à la recherche d'anticorps antiplasmodiaux par immunofluorescence indirecte, en absence de manifestation clinique. Le don est accepté en cas de sérologie négative. Mais lorsqu'elle est positive, le donneur est exclu définitivement du don du sang <sup>[18, 27,64, 77, 78,80]</sup>.

Les bases épidémiologiques et scientifiques de l'exclusion provisoire de 4 mois et du dépistage sérologique sont basées sur la durée d'incubation et le délai de survenue des symptômes après le retour. Justement, il est admis que la séroconversion (apparition d'anticorps) intervient dans les 10 jours après le début des signes. La durée d'incubation de

*P.falciparum* est inférieure à 2 mois. Ce délai, au cours duquel la majorité des cas surviennent, a été multiplié par deux par précaution [45].

Tableau 1: variation du délai de survenue des signes cliniques après le retour d'une zone endémique selon l'espèce [45].		
Espèces plasmodiales	Durée de survenue des symptômes	
	Médiane	Maximum
<i>P.falciparum</i>	6 jours	Supérieur à 2 ans
<i>P.vivax</i>	76 jours	Supérieur à 2,5 ans
<i>P.ovale</i>	125 jours	4 ans
<i>P.malariae</i>	19 jours	Supérieur à 5 ans

Si le séjour en zone palustre est inférieur à 3 mois, le dépistage doit être réalisé à l'occasion de chaque don jusqu'à la fin de la 3<sup>ème</sup> année suivant le retour. Toutefois, en cas de séjour supérieur à 3 mois, la recherche d'anticorps est recommandée à l'occasion du 1<sup>er</sup> don suivant le séjour quelque soit le délai passé depuis le retour [28,29, 43].

Au-delà de 3 ans après le retour, une acceptation du don, sans dépistage sérologique associé, est prévue si aucune manifestation clinique n'est survenue [2,34].

Depuis la mise du dispositif d'hémovigilance, deux cas fatals de paludisme post transfusionnel, en août 2002 puis en décembre 2007, ont été liés à des donneurs originaires d'une zone endémique mais habitant en France depuis plus de 3 ans. Ceci a conduit à un renforcement immédiat des modalités de dépistage pour les donneurs originaires de zone d'endémie ou résidents, qui sont systématiquement dépistés à chaque don pendant 3 ans sans retour au pays, tout en maintenant la période d'éviction du don de 4 mois après le retour de zone d'endémie palustre pour tous les donneurs, voyageurs, originaires ou résidents [28, 38].

**Tableau 2: proposition d'une attitude concernant la prévention de transmission par la transfusion sanguine de plasmodies pouvant être responsable d'un paludisme transfusionnel <sup>[37]</sup>.**

Les 4 situations envisagées	Les contre indications	Les tests sérologiques
1 <sup>er</sup> cas : <b>Antécédents de paludisme (crises).</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contre-indication définitive pour la préparation de PSL.</li> <li>• Possibilité théorique pour le don de plasma de fractionnement 4 mois après la fin du traitement et en l'absence de symptômes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de test sérologique.</li> <li>• Pas de test sérologique.</li> </ul>
2 <sup>ème</sup> cas : <b>Voyage en zone d'endémie d'une durée &lt; 3 mois.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contre -indication de 4 mois pour la préparation de PSL.</li> <li>• Possibilité théorique pour le don de plasma de fractionnement en l'absence de symptômes dans l'intervalle.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test sérologique du 1<sup>er</sup> don dans la période 4 mois-3ans.</li> </ul>
3 <sup>ème</sup> cas : <b>Voyage en zone d'endémie d'une durée &gt; 3 mois et immigrant ; sujet originaire d'un pays d'endémie sans antécédents de paludisme ; asymptomatique.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contre-indication de 4 mois pour la préparation de PSL.</li> <li>• Possibilité théorique pour le don de plasma de fractionnement en l'absence de symptômes dans l'intervalle.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test sérologique sur chaque don dans la période de 4 mois -3 ans ; ou libération si sérologie négative après 3ans (1er don après 3 ans).</li> </ul>
4 <sup>ème</sup> cas : <b>symptômes évocateurs pendant un séjour exposé ou dans les 4 mois qui suivent le retour.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contre-indication de 4 mois (après la fin des symptômes) pour la préparation de PSL.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test sérologique sur chaque don dans la période de 4 mois -3 ans ; ou libération si sérologie négative après 3ans (1er don après 3 ans).</li> </ul>

La transposition de l'annexe de la directive européenne 2004/33/CE dans le dispositif réglementaire français s'est traduite par la définition des critères de sélection des donneurs de sang et en particulier des contre-indications au don, dans le cadre d'un arrêté ministériel du 12 janvier 2009. La principale évolution du texte concerne la possibilité de donner son sang trois

ans après une crise de paludisme ou une sérologie antipaludéenne positive en l'absence de signes cliniques dans l'intervalle et si la sérologie antipaludéenne est négative au premier don suivant ce délai. La notion de séjour prolongé nécessitant la prescription d'une sérologie antipaludéenne à chaque don pendant trois ans passe de trois à six mois <sup>[27,31]</sup>.

Cependant, dans le cadre de notre observation, le don est passé dans le respect de la législation en vigueur. Il s'agit d'une infestation palustre ancienne ( $\geq 4$  ans); avec un portage prolongé asymptomatique démontré ( $\geq 1$  mois).

Plusieurs problèmes sont soulevés par cette observation: Faut-il modifier la législation actuelle pour prendre en compte ce risque ?

Pour cette question, le risque est réel mais faible, de plus avec la législation actuelle, 4% des dons font l'objet d'un dépistage en IFI pour 0,4% d'exclusions temporaires ou définitives, en augmentant la durée de 3 à 5 ans pour le dépistage sérologique, cela ne pose pas de problème pour tester un peu plus de donneurs.

#### Aux USA :

En général, le paludisme transmis par transfusion reste rare aux États-Unis. Le taux de survenue est estimé à 0,25 par million d'unité de sang collecté et l'incidence signalée par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) est de un à trois cas par an. Les donneurs impliqués sont répartis entre ceux qui sont nés aux États-Unis et ceux qui sont nés dans d'autres pays (immigrants) <sup>[45,65, 79]</sup>.

Contrairement aux pays européens, la législation aux États-Unis se base uniquement sur l'exclusion des donneurs potentiellement infectés, identifiés au cours de l'entretien médical, selon des lignes directrices établies par l'AABB (American Association of Blood Banks) et la FDA (Food and Drug Administration). Il n'existe aucun test de laboratoire agréé par la FDA pour dépister le paludisme. Tous les tests de dépistage actuellement disponibles laissent un risque faible pour un résultat faussement négatif. La sensibilité d'un frottis sanguin négatif pour le paludisme transmis par transfusion n'a été que de 35%. La sensibilité du dépistage sérologique est beaucoup plus élevée, mais pas absolument à 100% <sup>[9, 18, 36,65]</sup>.

**a) L'histoire des donneurs:**

Un rapport préparé par l'OMS en 1998 a déclaré que le moyen le plus efficace de sélection des donneurs est de prendre l'histoire proprement dite du paludisme ou de la fièvre qui pourrait être due au paludisme. Les critères de sélection des donneurs doivent être conçus pour exclure, des individus potentiellement infectieux, du don de globules rouges [61].

La Food and Drug Administration (FDA) et l'Association américaine des banques de sang ont des recommandations pour l'exclusion des donneurs potentiellement infectés (tableau 4).

<b>Tableau 4: Lignes directrices de l'association américaine des banques de sang et de la FDA pour l'exclusion des donneurs en raison de la possibilité de paludisme [10, 36, 45, 65].</b>		
<b><i>Donneurs impliqués</i></b>	<b><i>Recommandations de l'exercice</i></b>	
	<b>En 1994</b>	<b>En 2000</b>
<b>Les voyageurs dans des zones impaludées :</b>	Les voyageurs qui sont des résidents des zones non impaludées et qui ont été dans une zone impaludée peuvent être considérés comme donneurs 1 an après leur retour dans la zone non impaludée (indépendamment de l'utilisation de la chimioprophylaxie) s'ils n'ont pas eu de symptômes du paludisme.	i) peuvent être acceptés comme donneurs réguliers six mois après le retour aux États-Unis à condition qu'ils soient indemnes de symptômes et n'ont pas pris une prophylaxie antipaludique. ii) Les futurs donneurs qui ont pris une prophylaxie antipaludique ou qui ont été des militaires dans des zones où le paludisme est endémique doivent être différés pendant 3 ans après l'arrêt du traitement ou après le départ de la région d'endémie s'ils ont été asymptomatiques.
<b>Les immigrants ou réfugiés ou résidents de zones impaludées :</b>	Immigrants ou des visiteurs* des zones d'endémie peuvent être acceptés comme donneurs réguliers trois ans après avoir quitté la région s'ils ont été asymptomatiques dans l'intervalle.	Immigrants ou des visiteurs* de pays d'endémie peut être acceptée 3 ans après avoir quitté la région s'ils ont été asymptomatiques. Les anciens résidents des zones impaludées qui vivent maintenant aux États-Unis mais qui reviennent pour visiter une zone impaludée peuvent être acceptés 3 ans après leur dernière visite.

<b>Les personnes traitées contre le paludisme :</b>	Les futurs donneurs qui ont reçu un diagnostic de paludisme doivent être différés pendant 3 ans après être devenus asymptomatiques au lieu d'une exclusion définitive.	Les futurs donneurs qui ont reçu un diagnostic de paludisme doivent être différés pendant 3 ans après être devenus asymptomatiques au lieu d'une exclusion définitive.
*Un visiteur a été défini comme une personne qui avait vécu dans une zone impaludée avant de venir vivre aux États-Unis et qui a regagné le pays d'origine pour visiter des amis ou des parents.		

En 1994, la FDA continue de recommander un report de trois ans pour les personnes ayant eu le paludisme, tandis que l'American Association of Blood Banks a recommandé de reporter indéfiniment ces personnes. En 1996, l'American Association of Blood Banks a réintégré un report de trois ans pour ces personnes <sup>[65]</sup>.

Les lignes directrices proposées par la FDA en 2000 ont été sous forme de projet. Il y a eu des modifications quant aux voyageurs. Ainsi, selon le New England Journal of Medicine (2001), le Scandinavian journal of infectious diseases (2004) et le journal de la Transfusion Clinique et Biologique (2005), les voyageurs sont exclus du don pendant un an avec ou sans une chimioprophylaxie. Les personnes qui avaient le paludisme à *P.malariae* sont exclues en permanence du don de sang <sup>[9, 18, 45,65]</sup>.

Les critères d'exclusion des donneurs ont leur fondement scientifique sur le comportement biologique des différentes espèces plasmodiales. La limite de 3 ans a été établie parce que l'infection par les formes de reviviscence du paludisme (*P. vivax* et *P. ovale*) persistent rarement plus de 3 ans après une infection acquise naturellement. L'infection par le *P. falciparum* a généralement une phase clinique de trois mois, mais peut présenter une infection asymptomatique pendant un ou deux ans. *P. malariae* peut être indétectable dans le sang pendant plusieurs années <sup>[61, 65]</sup>.

Les données nationales de surveillance du paludisme ont inclut que les cas de paludisme rapportés par les citoyens d'origine américaine survenaient dans l'année qui suivait leur retour d'une zone impaludée (2,1% après un an). Parmi les cas des résidents nés à l'étranger, seulement 0,2% des cas apparaissaient plus de trois ans après que le patient ait quitté la zone endémique <sup>[45,65]</sup>.

**b) Dépistage en laboratoire du paludisme :**

Il n'est pas toujours possible d'obtenir l'histoire exacte du voyage et de l'immigration. Certains cas de paludisme transmis par transfusion se produiraient toujours en raison de la persistance asymptomatique occasionnelle des parasites. Au Etats-Unis, le plus long intervalle entre le voyage dans une région impaludée et la transmission du paludisme via à une transfusion sanguine était de 5 ans pour *P. falciparum*, 2 à 5 ans pour *P. vivax*, 7 ans pour *P. ovale* et 44 ans pour *P. malariae*.

Effectivement, le donneur infecté peut avoir une parasitémie de bas grade sans symptômes. Il peut ne pas avoir une histoire clinique du passé récent ou une histoire présente d'une maladie fébrile. Ainsi, il ya de fortes chances qu'il échappe au processus de sélection des donneurs et l'identification est difficile en se basant seulement sur l'histoire. De même, les pratiques d'exclusion actuelles des États-Unis engendrent la perte de nombreux donneurs précieux [52,61, 65].

La conférence du consensus de l'institut national de la santé (NIH) en 1995 exige que tous les donneurs de sang doivent être testés pour diverses infections, y compris le paludisme. Cependant, il n'existe aucun test approprié encore disponible pour le dépistage du paludisme chez les donneurs. Les différents tests de diagnostic disponibles pour le paludisme sont l'examen des frottis périphériques, différents tests sérologiques (ELISA, IFI), y compris la PCR. Cependant, tous ces tests ont leurs limites en termes de spécificité, de sensibilité et de rapport coût-efficacité.

Le frottis sanguin n'est pas assez sensible, puisque les donneurs qui ont transmis l'infection ont généralement un faible niveau de parasitémie qui ne peut être détecté, même par un examen attentif d'un frottis sanguin.

Dans leur stade actuel de développement, les tests de détection des antigènes ont une limite encore plus élevée de détection (en termes du nombre de parasites par millimètre cube) que l'examen du frottis et seraient d'une utilité limitée dans le dépistage.

Une autre option de dépistage est la détection d'ADN ou d'ARN de *Plasmodium* par la réaction en chaîne par polymérase (PCR), qui est plus sensible et plus spécifique que l'examen microscopique et a été utilisé sur des donneurs de sang. Enfin, les tests sérologiques



pourraient être appliqués, soit sélectivement (aux donneurs à haut risque) ou universellement. Comme la présence d'anticorps ne signifie pas nécessairement la présence d'une parasitémie, un dépistage sérologique se traduirait par l'exclusion de certains donneurs non infectés mais, dans l'ensemble, augmenterait probablement la quantité de sang disponible, comme cela a été noté dans plusieurs pays européens où les tests sérologiques ont été utilisés pour dépister les donneurs qui avaient voyagé dans des régions impaludées.

Par conséquent, c'est un challenge de la banque de sang de dépister correctement les dons de sang pour le paludisme par un test qui devrait être simple, sensible, rapide et en même temps économiquement faisable [61,65].

#### Au Canada :

Depuis juillet 1995, les directives d'exploitation au Canada, élaborées par le Bureau des produits biologiques et radio-pharmaceutiques de Santé et la Société canadienne de la Croix-Rouge, ont exigé que les donneurs rapportant une histoire de diagnostic ou de traitement du paludisme à n'importe quel moment dans le passé soient exclus en permanence du don des constituants sanguins pour transfusion directe [52, 79].

#### III.4.2 La situation au Maroc :

Bien que les cas palustres post-transfusionnels ne soient pas communs dans les pays non-endémiques, au Maroc, le paludisme est néanmoins un problème potentiel. C'est une maladie qui se répand progressivement en terme de nombre de donneurs porteurs du parasite. Et si des efforts sont réalisés vis-à-vis d'agents épidémiques tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les virus des hépatites virales B et C, les parasitoses de transmissibilité sanguine sont encore peu prises en compte dans les stratégies de sécurité transfusionnelle. Il n'existe aucun texte de loi ou réglementation qui pilote la sécurité microbiologique quant au paludisme.

Pour autant, une politique nationale efficace avec les lignes directrices exhaustives et efficaces tant pour la gestion des donneurs que pour le dépistage des dons doit être mise en place pour permettre à la fois une suffisance de l'approvisionnement en sang et une protection du receveur face à une menace toujours croissante. De même, une pression doit-être appliquée sur les équipes de collecte pour identifier correctement et efficacement toute personne «à risque palustre».

Les stratégies appropriées de report, à condition qu'elles soient correctement appliquées, associées à un dépistage de laboratoire adéquat, permettront de réduire ce risque au minimum. Certainement, l'approche du dépistage in vitro est spécifique pour chercher toutes les preuves d'infection paludéenne et permet alors la réintégration des donneurs qui ne présentent pas de motifs d'exclusion.

### **III .5 Démarche diagnostique du paludisme transfusionnel:**

Le diagnostic biologique du paludisme transfusionnel est une urgence médicale d'importance vitale, pour une mise en œuvre d'un traitement le plus précocement possible. Il s'appuie sur des techniques classiques de référence, notamment le frottis sanguin et la goutte épaisse colorés par le May-Grünwald Giemsa, exigeant une expérience personnelle dont ne disposent pas tous les biologistes praticiens. Or, depuis quelques années, sont proposées de nouvelles méthodes qui reposent sur l'immunohématologie ou sur la biologie moléculaire. Des tests d'immunochromatographie commerciaux sont faciles à réaliser mais ne permettent pas de quantifier la parasitémie. Les techniques basées sur l'amplification de l'ADN (PCR) ont une sensibilité et une spécificité élevée et permettent la détection de très faibles parasitémies ou des infections mixtes. Le principal inconvénient est le temps requis <sup>[12,15, 16,41]</sup>.

La sérologie, quelle que soit la technique, n'est qu'un moyen imparfait, pour apprécier l'éventuelle contamination d'un sujet <sup>[3]</sup>.

#### **III.5.1 Diagnostic biologique non spécifique :**

L'altération de l'hémogramme, du bilan rénal, hépatique ou cardiaque participe indirectement au diagnostic biologique et au pronostic du paludisme transfusionnel. Les profils hématologiques associés aux anomalies biologiques sont représentés par une thrombopénie, une anémie et une hyperleucocytose suivie d'une leuconéutropénie <sup>[41,84]</sup>.

La thrombopénie précoce est due probablement au relargage d'ADP (adénosine di-phosphate) lors de l'éclatement des hématies parasitées. Elle apparaît en 24 à 48 h et disparaît en 5 à 10 jours, en évoluant de façon parallèle avec la fièvre et la parasitémie. Cette perturbation de l'hémogramme est un signe biologique d'orientation qui a une bonne valeur prédictive positive. Elle est plus informative que l'anémie qui est peu fréquente au début de l'accès palustre <sup>[11, 13, 84]</sup>.

Effectivement, l'anémie est hémolytique, d'intensité extrêmement variable mais souvent modérée et retardée. L'hyperleucocytose, au début de l'accès palustre, est considérée comme un élément de mauvais pronostic lors d'une fièvre de primo-invasion à *P. falciparum*. Elle se caractérise par l'apparition de leucocytes mélanifères, contenant des grains jaune-verts, correspondant à des résidus d'hémoglobine phagocytée.

D'autres troubles biologiques sont souvent constatés en phase aiguë, comme une hypocholestérolémie, une hypertriglycéridémie et une augmentation des transaminases et parfois de la LDH (lactate déshydrogénase) [13,41].

### **III.5.2 Diagnostic biologique direct et indirect:**

#### **Examen microscopique :**

##### **+ Techniques classiques :**

Il s'agit d'un diagnostic direct d'étalement mince ou de goutte épaisse (GE) fixés et colorés (Giemsa). Elles sont sensibles et parfaitement spécifiques à condition que le microscopiste soit expérimenté. L'échantillon est constitué de quelques gouttes de sang recueillies par prélèvement veineux au pli du coude ou par piqûre au vaccinostyle au bout du doigt, au lobe de l'oreille ou, chez les jeunes enfants, au talon. Les avis diffèrent sur le moment le plus favorable à ce prélèvement (avant la survenue de l'accès, ou, au contraire, au moment du pic thermique) [15,16]. Si l'on excepte l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre un antigène parasitaire spécifique, la microscopie est la seule technique permettant la diagnose des quatre espèces de plasmodium et des infections mixtes, plus particulièrement le frottis en raison, entre autres, de certains caractères de l'hématie parasitée. Frottis et GE sont également les seules techniques qui permettent une quantification objective et précise de la parasitémie, soit en pourcentage de globules rouges (ou de globules blancs pour la GE), soit par ml ou mm<sup>3</sup>, à condition de connaître l'hématocrite et en utilisant la formule :

$$P = [H (0,085 X + 0,913) / 280N] \times 10^6$$

**P** : nombre de parasites par mm<sup>3</sup>,

**H** : nombre des hématies parasitées par champ microscopique,

**X** : l'hématocrite en pourcentage,

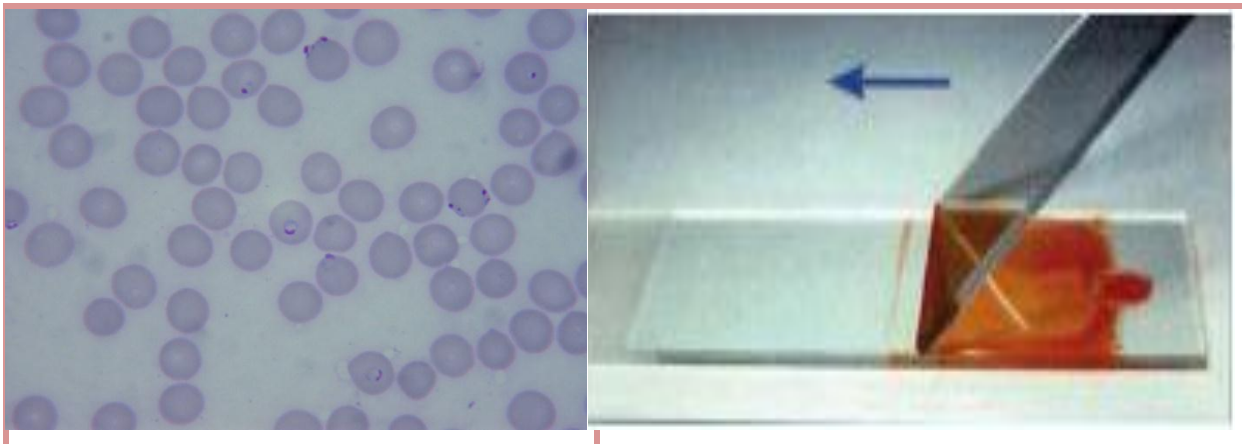
**N** : nombre de champs lus à l'immersion (objectif 100, avec 75 < N < 100) [41].

***a) Le frottis sanguin mince :***

Une goutte de sang calibrée à 2 $\mu$ l est étalée sur une lame porte-objet soigneusement dégraissée. Une fois séché, cet étalement est fixé au méthanol absolu, puis coloré par une solution de Giemsa. Le temps de réalisation est de 30 à 40 min, la qualité du frottis (étalement et séchage) et celle de la coloration sont deux éléments essentiels pour permettre une lecture correcte au microscope. Un étalement de mauvaise qualité, non monocellulaire, est «illisible». Un étalement mal coloré (trop clair, trop foncé ou avec des dépôts de colorants) est difficile à « lire » et peut être à l'origine de résultats erronés [16,41].

L'examen se fait à l'immersion avec un objectif 100 (grossissement x 1 000) par l'observation de 200 champs microscopiques, ce qui nécessite environ 30 min avant de pouvoir affirmer la négativité. Sa sensibilité se situe entre 100-300 parasites/ $\mu$ L.

L'examen du frottis mince est bien maîtrisé par l'ensemble des biologistes de part son utilisation pluriquotidienne en hématologie. C'est une technique d'identification d'espèce à partir de critères morphologiques précis mais permet également la quantification de la parasitémie [11,16, 41].



**Figure 2: Aspect d'un Frottis mince de *P.falciparum* [Photo du service de parasitologie, HMIM V].**

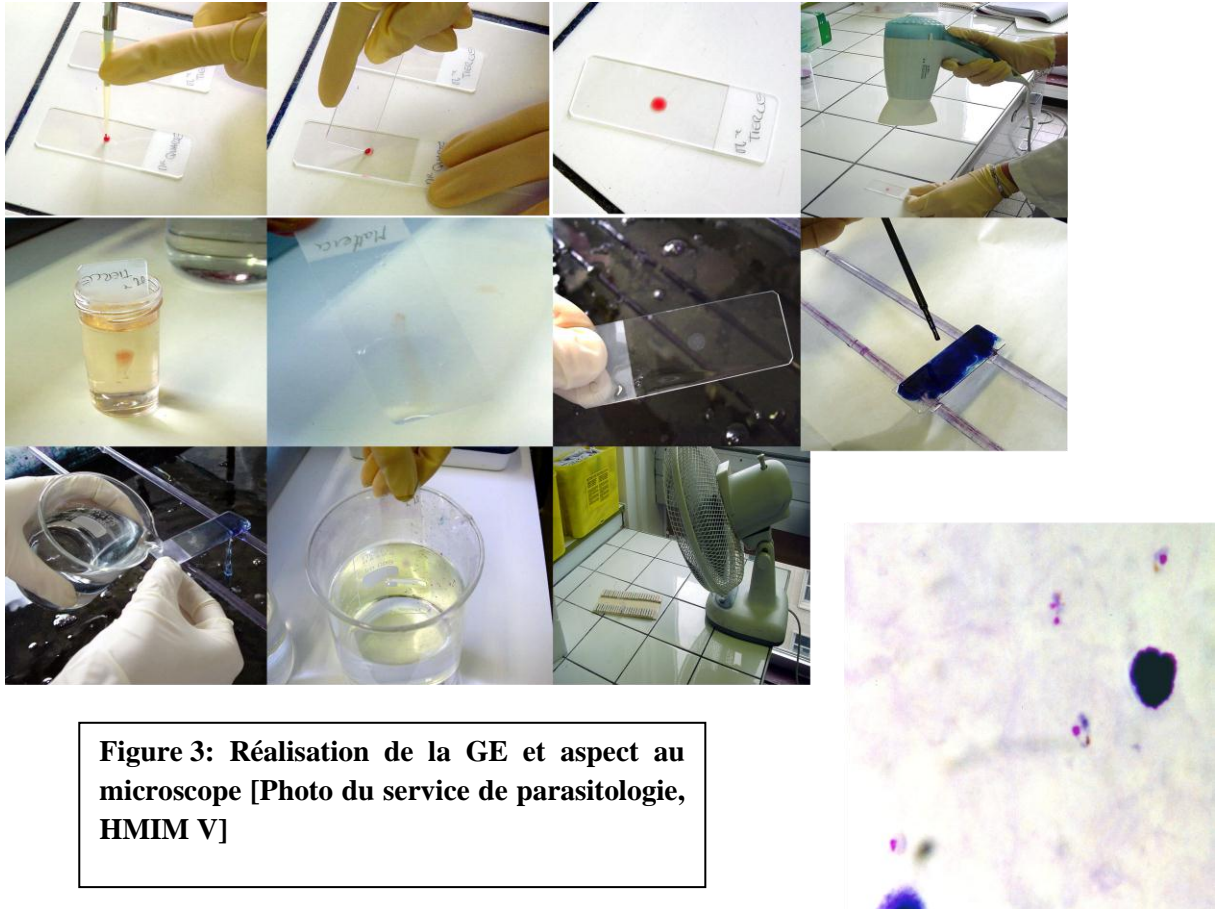
***b) La goutte épaisse :***

C'est une technique de concentration, car la quantité de sang examinée est 20 à 30 fois plus élevée que lors du frottis sanguin. Sa sensibilité va de 10 à 20 parasites/ $\mu$ L.

Pour sa réalisation, 2 $\mu$ l de sang est déposé sur lame puis étalé par un mouvement en spirale à l'aide du coin d'une autre lame ou d'une pipette. Le sang ainsi étalé sur une surface d'environ

1,5 cm<sup>2</sup> doit être séché complètement à 37°C en 2 à 3 min. Les hématies sont alors lysées par la solution de saponine et les parasites sont colorés au Giemsa en solution aqueuse (eau tamponnée à pH 7,2) pendant 20 minutes.

Ceci dit que la lisibilité de la GE dépend en partie de la qualité de l'hémolyse, de la coloration, ainsi que du pH qui conditionne notamment l'apparition des granulations de Schüffner, difficiles à voir pour des valeurs inférieures à 7,2. À partir de cette technique classique, diverses variantes ont été décrites avec, notamment, la concentration préalable en parasites par centrifugation ou cyto-centrifugation. En contrepartie d'une lecture plus rapide et d'une sensibilité plus élevée que le frottis, l'étude morphologique des parasites est très difficile (pas de forme intra-érythrocytaire), rendant parfois impossible le diagnostic d'espèce. Cette technique de quantification ancienne a été récemment modernisée, avec notamment une réduction de la durée d'exécution qui est maintenant inférieure à 10 minutes. La lecture reste cependant difficile pour un personnel non expérimenté : la goutte épaisse n'est donc pas adaptée aux structures réalisant rarement la recherche des hématozoaires du paludisme [11,16, 41].



**Figure 3: Réalisation de la GE et aspect au microscope [Photo du service de parasitologie, HMIM V]**

**✚ Techniques de microscopie à fluorescence (Test QBC: Quantitative Buffy Coat) :**

Le **QBC Test** combine une concentration sur gradient de densité, par centrifugation d'un tube capillaire rempli de sang, et une coloration par l'acridine orange. Ce fluorochrome colore les acides nucléiques, notamment des parasites sanguicoles d'une façon sélective <sup>[11,16, 41]</sup>.

L'examen porte sur un volume de sang de 40 à 60 µl recueilli dans un tube capillaire pré-imprégné d'oxalate de potassium, d'héparine, d'EDTA (acide éthylène diamine tétracétique) et d'acridine orange. Un flotteur en polystyrène occupant environ 90 % du diamètre intérieur du tube est inséré dans le capillaire avant une centrifugation qui permet la séparation différentielle des éléments figurés du sang. Les hématies parasitées sont rassemblées au voisinage de la couche leucocytaire et répartit en monocouche autour du flotteur. Les gamétocytes ou les schizontes de *P. ovale* ou de *P. vivax* peuvent être retrouvés dans la couche leucocytaire ou dans la frange séparant plasma et plaquettes sanguines. Après

centrifugation, le tube capillaire est alors disposé sur un support spécial et directement examiné à l'aide d'un objectif spécial ou d'un microscope à fluorescence (émission UV à 350 nm à un grossissement x 500 et à l'immersion). La lecture n'exige pas de compétence particulière mais une certaine pratique. Le contenu du capillaire est examiné sur toute sa longueur, au cours de trois rotations successives [16,41]. La présence d'éléments fluorescents vert brillant dans la couche érythrocytaire signe la présence des structures contenant de l'ADN que sont les plasmodies [11,16]. Cette technique peut détecter des parasitémies de 5 à 10 parasites/  $\mu\text{L}$ , et a donc la meilleure sensibilité des méthodes microscopiques. Elle est très rapide (10 minutes de préparation) et se lit en 5 minutes maximum, beaucoup plus aisément que la goutte épaisse [11,16, 61].

Pourtant, diverses erreurs sont possibles pour des personnes peu entraînées, avec la confusion entre *Plasmodium* et éléments non parasitaires (plaquettes, bactéries, artefacts, granulations leucocytaires...). S'il est sensible, le test QBC<sup>®</sup> est non spécifique. Il ne permet pas de déterminer la parasitémie ni l'espèce plasmodiale en cause en dehors des rares cas où, par chance, les gamétocytes de *P. falciparum*, sont facilement identifiables par leur forme très particulière. L'impossibilité d'un diagnostic formel d'espèce est un inconvénient puisque, sur le plan pronostique, seul *P. falciparum* peut entraîner des complications graves, voire mortelles (neuropaludisme) avec, sur un plan thérapeutique, un risque élevé de résistances à différents antipaludiques [14, 38, 65]. Le facteur limitant est le coût d'investissement pour le système optique, la centrifugeuse, et les consommables [11,61].

### Examen immunologique :

#### + Tests indirects par recherche d'anticorps circulants :

Après une infection avec des espèces plasmodiales, la réponse immunitaire résulte dans la formation d'anticorps spécifiques quelques jours à quelques semaines. Bien que pas nécessairement protectrice, elle est néanmoins un indicateur efficace de l'infection [52].

Les techniques sérologiques consistent en la recherche et la quantification d'anticorps antiplasmodiaux circulants, à l'aide d'antigènes connus et/ou d'anticorps monoclonaux, et sont basées sur des principes variés : agglutination, hémagglutination indirecte, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Antibody (Elisa), immunofluorescence indirecte [83].

Les anticorps (IgG et IgM) apparaissent rapidement, entre le 2<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> jour après l'apparition des parasites dans le sang. Leur durée de vie est généralement limitée à 6-18 mois, sauf, bien entendu, en cas de réinfection. La différenciation entre IgG et IgM n'a pas grand intérêt. Il n'y a pas de corrélation entre le titre des anticorps et l'importance de la parasitémie [41].

Si ces techniques sérologiques ne remplacent pas l'examen direct c'est parce que les antigènes parasitaires étant très faiblement immunogènes. De ce fait, les anticorps peuvent être absents ou à un taux trop faible pour être détectés, en particulier au cours de la fenêtre sérologique (premiers jours de la maladie palustre) ou par adsorption sur des formes parasitaires circulantes [42, 50,83]. Entre autre, Du fait de la persistance relativement longue des anticorps plasmodiaux, le diagnostic sérologique ne permet pas de distinguer une infection active, d'une infection récente ou d'une infection chronique et ne permet pas non plus de déterminer la présence ou non du *Plasmodium* chez le sujet [18]. En pratique courante, la sérologie manque de spécificité car elle ne permet pas l'identification de l'espèce en cause. Elle utilise un seul type d'antigène paludéen (de *P. falciparum*) parce qu'il est la seule espèce cultivable. Subséquemment, elle ne détecte avec certitude que les anticorps dirigés contre *P. falciparum*. Toutefois, en immunofluorescence indirecte ou en Elisa, mais pas en électrosynérèse, il existe des réactions croisées entre les espèces non falciparum et les antigènes paludéens. C'est ainsi que les réactions mettant en jeu des antigènes de *P. falciparum* se révèlent souvent positives dans les infections à *P. vivax*. Mais pour avoir des réponses fiables dans les paludismes relevant d'espèces autres que *P. falciparum*, il est indispensable de disposer d'antigènes homologues. Pour différentes raisons, ce n'est habituellement pas le cas. En ce qui concerne *P. vivax* et *P. ovale*, cette difficulté peut être facilement contournée par l'utilisation d'un plasmodium de singe, *P. cynomolgi* [3,18, 41,83].

Bien que depuis de nombreuses années l'IFI a été toujours considérée comme le «gold standard » pour la sérologie paludéenne, l'arrivée plus récente de tests immunoenzymatiques (TIE) en utilisant des antigènes natifs et recombinants a fourni une alternative plus pratique [50,52]. L'IFI présente de nombreux inconvénients liés au spectre limité de ses antigènes (Ag de *P. falciparum*), à la nature subjective de sa lecture microscopique, à son



impossibilité à être automatisée (nombre limité de sérums traités par jour) et à la nécessité d'un microscope à fluorescence [3, 18,50].

La technique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) est automatisable avec une exécution rapide. Cependant, le test manque de sensibilité vu que les faibles taux d'anticorps ne peuvent pas être détectés par cette méthode. En outre, elle ne détecte que les IgG spécifiques. Pour autant, elle n'est pas recommandée pour le diagnostic de paludisme aigu, le frottis sanguin reste encore la méthode la plus sensible pour le diagnostic du paludisme dans un laboratoire clinique [3, 52, 61,80].

En matière de paludisme, Le sérodiagnostic n'est pas utile au diagnostic d'urgence. Mais il est indiqué pour le diagnostic rétrospectif d'une fièvre et pour les enquêtes épidémiologiques [14, 41].

#### **Tests directs par recherche d'antigènes circulants :**

Face aux contraintes et aux difficultés de l'examen microscopique d'un frottis-goutte épaisse, plusieurs techniques de diagnostic direct ont été proposées en alternative ou en complément. En 1992, l'OMS a déclaré prioritaire la recherche et la mise au point de techniques diagnostiques rapides, simples et peu coûteuses permettant un diagnostic et un traitement précoce du paludisme. C'est dans ce but qu'ont été développées les techniques de recherche d'antigènes plasmodiaux circulants fondées sur une technique particulière : l'immunochromatographie réalisée sur une membrane de nitrocellulose (TDR) qui va probablement devenir un outil indispensable dans le diagnostic d'urgence. Actuellement, de nouvelles conceptions de ces tests, en ELISA, existent dont au moins une trousse est commercialisée (DiaMed Elisa Malaria p-LDH®) [11, 18,37].

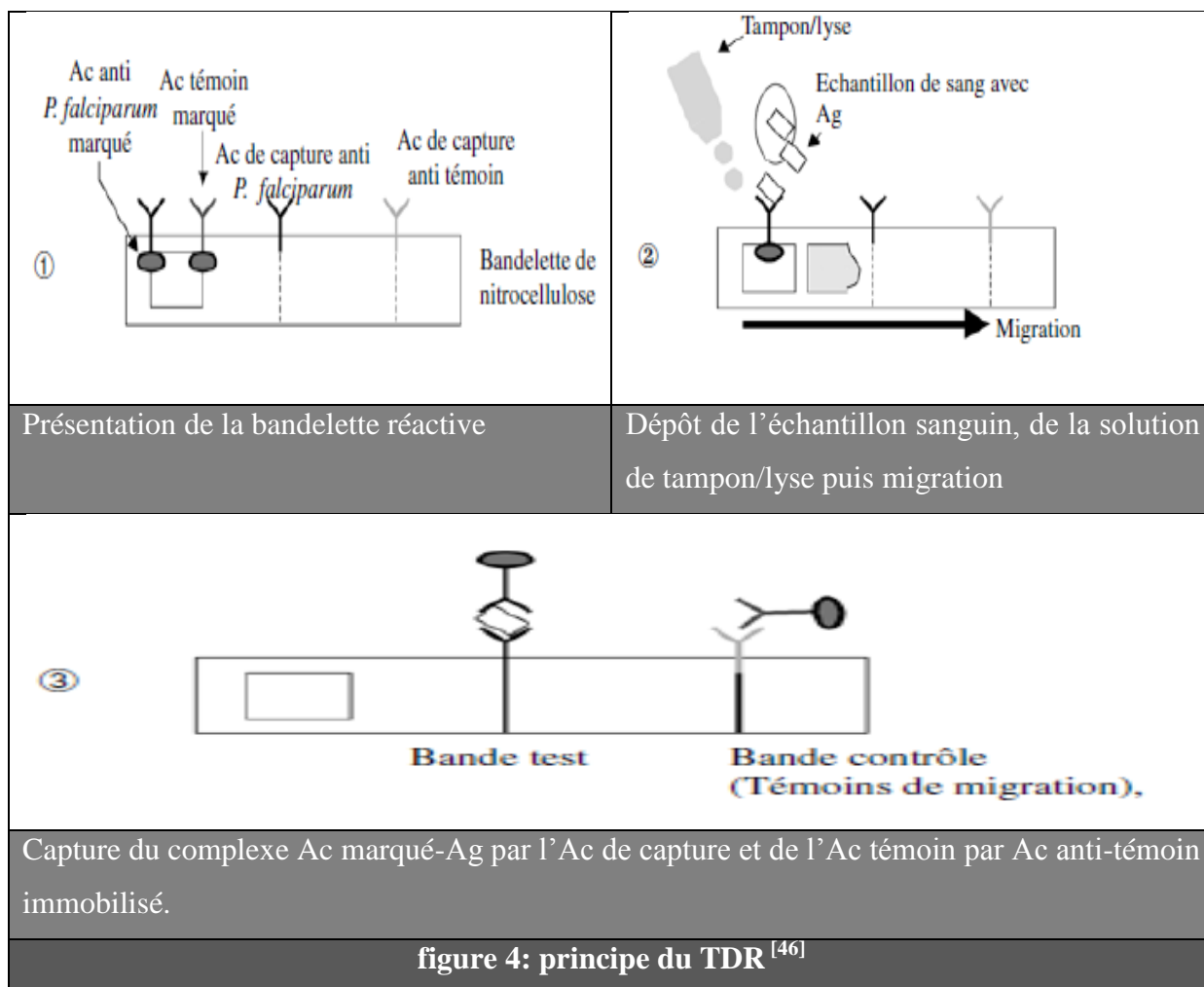
#### **a) Les tests de diagnostic rapide (TDR) :**

Les tests de diagnostic rapide ont connu un essor ces dernières années dans le but de répondre aux attentes des autorités sanitaires et des médecins lors de contexte d'urgence lié à la gravité du paludisme. Les avancées technologiques et microbiologiques ont permis leur développement. Ces tests doivent répondre à certaines conditions. Ils doivent fournir un diagnostic biologique de certitude ou de quasi-certitude dans un délai plus court que la technique de référence (quelques minutes ou quelques heures). Ils sont conçus pour être employés dans l'obligation au domicile d'un patient, en services cliniques (cabinet d'un

médecin ou unités de soins avec notion de biologie délocalisée) et dans des laboratoires d'analyses de biologie médicale sous la responsabilité du biologiste. C'est pour cela qu'ils doivent être faciles à manipuler avec le plus faible encombrement possible. Ils ne doivent pas nécessiter d'équipements lourds pour la lecture ou l'interprétation du résultat, ils doivent pouvoir être conservés à température ambiante et requièrent un minimum de réactifs complémentaires. Leur utilisation doit donc être aisée, sans interférence sur la qualité du résultat <sup>[54,61]</sup>.

➤ **Principe du test de diagnostic rapide :**

Le TDR met en évidence des antigènes parasitaires ou une activité enzymatique. La détection se fonde sur une immunochromatographie (immunocapture) sur bandelette fixée sur carte support ou cassette. L'échantillon testé (sang total) est déposé à l'une des extrémités d'une membrane de nitrocellulose sur laquelle ont été fixés, à l'extrémité opposée, des anticorps (Ac) monoclonaux spécifiques des antigènes (Ag) recherchés. Sous l'effet d'un tampon de lyse-migration, contenant d'autres anticorps monoclonaux couplés à de l'or colloïdal, les complexes antigènes-anticorps migrent par capillarité et sont arrêtés par les anticorps de capture fixés. Simultanément, la révélation de cette capture éventuelle est assurée par les anticorps marqués. En cas de positivité, un sandwich « Ac monoclonal - Ag plasmodial- Ac monoclonal marqué » est donc réalisé et se traduit par l'apparition d'une ligne colorée. Un témoin-contrôle positif interne permet de valider le test <sup>[11,46, 54]</sup>.



➤ **Les antigènes détectés:**

Tableau 5 : Sensibilité relative des TDR en fonction de la nature de l'antigène détecté. <sup>[11]</sup>		
Antigènes détectés	Espèces plasmodiales détectées	Sensibilité
HRP2	<i>P.falciparum</i>	++++
Pf. pLDH	<i>P.falciparum</i>	+++
Pv. pLDH	<i>P.vivax</i>	+++
Pv. Aldolase	<i>P.vivax</i>	++
Pan pLDH	<i>Plasmodium sp</i>	-*
Pan aldolase	<i>Plasmodium sp</i>	--*

\*données pour la détection de *P.ovale* et *malariae*.

♦ **HRP2 (Histidine Rich Protéine 2) :**

C'est une glycoprotéine spécifique de *P. falciparum* exposée à la surface du globule rouge parasité et au même temps sécrétée dans le plasma durant le cycle intra-érythrocytaire avec un pic lors de la rupture des schizontes. Elle est produite uniquement par les formes asexuées et les gamétocytes jeunes. En revanche, cette glycoprotéine peut persister plus de 15 jours (20 j max) dans le sang périphérique alors que les parasites ne sont plus visibles en microscopie, même après un traitement bien conduit. Cette clairance plus longue de l'HRP2 permet un diagnostic rétrospectif de la présence de *P. falciparum* mais ne permettra pas de juger de l'efficacité d'un traitement antipaludique. Les premiers anticorps monoclonaux anti-HRP2 étaient des IgG, ce qui a conduit à de faux diagnostics positifs en présence de facteurs rhumatoïdes. Avec les tests actuels, ce phénomène a été drastiquement réduit par utilisation des IgM monoclonaux. La sensibilité des TDR est de l'ordre de 100 parasites/ $\mu$ L. Cette sensibilité est variable car la production d'HRP2 peut varier selon les clones parasitaires, de surcroît, il existe des variants antigéniques, expliquant certaines baisses d'affinité de l'anticorps monoclonal anti-HRP2 [11, 41, 46,54].

♦ **pLDH (Plasmodium lactate déshydrogénase) :**

Il s'agit d'une enzyme glycolytique produite par les formes asexuées et sexuées de tout âge. Son activité est proportionnelle à la parasitémie, et sa clairance rapide (3 à 5 jours) rend possible le suivi post-thérapeutique. Il existe plusieurs isoformes de la pLDH dont chacun est propre à une espèce donnée. Les trousse commercialisées détectent la pLDH de *P. falciparum* (Pf pLDH), celle de *P. vivax* (Pv pLDH), ainsi que la Pan pLDH commune aux quatre espèces. Leur sensibilité pour la détection de *P. falciparum* et *P. vivax* serait de l'ordre de 100 à 300 parasites/ $\mu$ L, comparable à celle du frottis et donc acceptable. En revanche, leur pouvoir de détection des paludismes à *P. ovale* et *P. malariae* est médiocre. En conséquence, il n'est pas rare, en cas d'infection par une de ces deux espèces, d'avoir un frottis positif et un test immunochromatographique négatif [11, 15,41].

### ◆ L'aldolase :

Enzyme du cycle glycolytique des plasmodies. Parmi les différentes iso enzymes existantes, seule celle de *P. vivax* et celle commune aux quatre espèces sont détectées. Concernant le paludisme à *P. vivax*, les tests détectant l'aldolase apparaissent moins performants que ceux recherchant les pLDH. Pour les infections à *P. ovale* et *P. malariae*, la détection de la pan-aldolase a de mauvaises performances, similaires à celles obtenues avec la recherche des pLDH parasitaires [11].

#### ➤ Les trousse disponibles:

Les tests associent souvent sur une même bandelette plusieurs systèmes de détection, ajoutant alors à la recherche de *P. falciparum* celle de *P. vivax* et/ou des trois autres espèces (figure 5). Pour le diagnostic du paludisme à *P. falciparum*, la plupart des tests sont basés sur la recherche de l'HRP2 à l'exception de certains qui détectent la pLDH de *P. falciparum*. Quoique, la détection de l'HRP2 est plus performante que la mise en évidence de pLDH. Pour des espèces autres que *P. falciparum*, le diagnostic repose sur des tests de recherche de la pLDH de *P. vivax* et/ou une pan pLDH. Toutefois, une aldolase spécifique de *P. vivax* et une autre commune aux quatre espèces plasmodiales est exploitée par quelques tests [11,15].

#### ➤ Aspects pratiques:

Les TDR sont simples, ne nécessitant aucun matériel particulier, réalisés brièvement en une quinzaine de minutes (15-30 min) et lisibles à l'œil nu, après apparition d'une bande bien visible. La présentation du test sous forme de carte individuelle assure une grande sécurité de manipulation en limitant le danger de contact avec le sang. Leur grande sensibilité pour *P. falciparum* leur confère un avantage majeur. Ces tests qualitatifs peuvent être utilisés pour la détection spécifique de *P. falciparum* et de *P. vivax*, pour les diagnostics différentiels des autres espèces et pour le suivi de traitement antimalarique. Mais, ils ne permettent une appréciation du niveau de la parasitémie [12, 15,54].

Mais, l'activité de la p-LDH est corrélée avec le degré de parasitémie et devrait théoriquement permettre une évaluation semi-quantitative du degré d'infection. Pourtant, l'évaluation de l'intensité colorimétrique à l'œil est trop subjective pour se prononcer sur l'intensité de l'infection. Toutefois, une lecture densitométrique permet de pallier ce défaut [18].

L'interprétation des TDR est facile si la lecture est faite immédiatement. Si celle-ci est effectuée au-delà du temps d'incubation stipulé par la notice d'utilisation, des traits de pseudo positivité peuvent apparaître, conduisant ainsi à un résultat faussement positif [11].



**Positif *P.vivax***

**Positif *Co-infection P. falciparum + P.vivax***

**Figure 5: aspect des bandelettes [service de parasitologie, HMIM V]**

Les faux négatifs s'observent en cas de faible parasitémie ou de forte proportion de gamétocytes [12,15, 54].

Leurs durées d'utilisation avant la date de péremption dépassent en général les 18 mois. Les TDR sont devenus des outils essentiels permettant une prise en charge hâtive des patients infectés notamment lors de paludisme grave. Leurs limites les obligent impérativement à être utilisés en association avec une technique microscopique [11,54].

***b) ELISA :***

La détection de l'antigène paludéen a été initialement conçue comme une alternative plus rapide et objective à la microscopie directe. Les tests sont généralement basés sur la recherche des principales protéines spécifiques : la HPR2 pour le dépistage direct de *P. falciparum* et

p-LDH permettant la détection des différentes espèces avec une détectabilité de 100 parasites/ $\mu$ L et une spécificité de 90 % [37,52].

Des tests de type ELISA-immunocapture d'utilisation adaptée ont été conçus pour ces fins et le prélèvement se fait sur un tube avec anticoagulant (EDTA). Avec la HRP2, les faux positifs sont relativement considérables résultant d'une persistance sanguine de 2 semaines de l'antigène même après la disparition du parasite. La pLDH est la plus appropriée dans ce contexte en raison de la corrélation directe entre l'intensité des réactions de capture et l'importance de la parasitémie. Le fait capital s'est que la réaction se négative pratiquement en même temps que la parasitémie car la pLDH n'est produite que par les parasites vivants. Cette technique permet de détecter la pLDH libérée par les quatre espèces de *Plasmodiums* et permet ainsi de distinguer l'infection à *P. falciparum* des autres espèces de *Plasmodium non falciparum* [35,37, 41].

### Examen de biologie moléculaire:

#### Sondes à ADN :

La détection des très faibles parasitémies peut faire appel à l'utilisation de sondes chaudes ou froides, mais celles-ci ne se sont guère montrées performantes jusqu'à présent, et à peine plus sensibles que la lecture attentive et prolongée d'un simple frottis [41].

#### La PCR (polymerase chain reaction) :

La détection de l'ADN plasmodial par des techniques moléculaires d'amplification génique, basées sur la réaction en chaîne par polymérase (PCR), est maintenant bien établie dans des situations de diagnostic ou d'études épidémiologiques du paludisme. L'avantage majeur de cette technique est la détection de très faibles parasitémies (sensibilité sup à 90%) avec une spécificité de 100 % [18,52, 60].

Différents systèmes de PCR ont été développés : PCR classique ou en temps réel, PCR conventionnelle (simplex ou multiplex), PCR nichée ou semi-nichée (imbriquée), PCR en point final.... Sur le plan de la sensibilité, la PCR permet de gagner de 1 à 2 log<sub>10</sub> par rapport à la goutte épaisse ou au test QBC. De nombreux systèmes de PCR revendiquent un seuil de sensibilité de 0,5 à 0,005 parasites/ $\mu$ L pour la détection de *P. falciparum*. La prudence est cependant de l'enjeu car, en l'absence de standardisation, les performances des différentes PCR sont difficilement comparables. Pour les trois autres espèces plasmodiales, la PCR

apparaît plus sensible que les techniques microscopiques et les techniques de recherche d'antigènes circulants. Sur le plan de la spécificité, la PCR, de par sa nature, est un outil très performant lorsqu'elle est correctement utilisée. Comparée aux techniques conventionnelles, elle a des performances très supérieures pour l'identification des espèces [11, 18, 60].

Cependant, l'utilisation d'un ensemble de PCR spécifiques d'espèces ne met pas à l'abri d'un résultat faussement négatif lorsqu'on est en présence d'un variant ayant une différence dans la séquence nucléotidique cible, situation déjà observée pour *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. Il est donc important de disposer d'une PCR capable d'amplifier une séquence nucléotidique commune à toutes les espèces susceptibles d'infecter l'Homme (PCR pan *Plasmodium*). Finalement, en dehors de ces avantages importants d'une meilleure sensibilité et spécificité, on peut s'interroger sur l'intérêt d'une utilisation quotidienne de la PCR dans le diagnostic du paludisme [11].

C'est une technique demandant du personnel qualifié, des locaux et du matériel appropriés, un laps de temps considérable et surtout des moyens financiers importants. Actuellement, en dehors de la possibilité d'effectuer un diagnostic rétrospectif d'une fièvre d'étiologie inconnue, la PCR est surtout utilisée dans les laboratoires spécialisés où ses performances sont mises à profit dans le diagnostic d'infections mixtes, de pauciparasitémies fréquentes chez des sujets non-immuns ayant pris une chimioprophylaxie, d'accès palustres décapités par une automédication et dans le suivi du traitement antipaludéen [11, 18].

Elle assure également l'exactitude du diagnostic de l'espèce plasmodiale incriminée, ce qui concerne surtout les plasmodies autres que *P. falciparum*. L'apport essentiel de la PCR tient à sa valeur prédictive négative élevée, venant de son excellente sensibilité : un résultat négatif permet d'écartier formellement un accès palustre évolutif. Pour les cliniciens, cette information est importante, car elle permet de rapidement éliminer l'hypothèse « paludisme » chez des patients fébriles et de s'orienter ainsi vers d'autres hypothèses diagnostiques [11].

A l'avenir, les techniques de PCR devraient permettre de différencier les parasites vivants et les non viables [60, 61].

#### Analyseurs automatisés:

Certains compteurs cellulaires en hématologie détectent les parasites en donnant des signaux anormaux qui sont produits par l'hémozoïne dans les globules blancs. L'hémozoïne est le



pigment produit par les parasites comme un produit de dégradation de l'hémoglobine présente dans les hématies hôtes. Au moment de la rupture des globules rouges, ils libèrent l'hémozoïne qui est englouti par les cellules phagocytaires comme les neutrophiles et les monocytes. Les premières études ont montré de bons résultats en termes de sensibilité et de spécificité [61].

### Stratégie diagnostique :

Elle doit répondre aux recommandations qui stipulent que le diagnostic biologique du paludisme doit être réalisable 24 heures sur 24, et fournir une réponse en moins de 2 heures. En dehors des heures ouvrables, le patient doit donc être orienté immédiatement vers une structure d'urgence. Cette stratégie doit aussi prendre en compte l'expérience de l'opérateur dans ce domaine ainsi que le niveau d'équipement du laboratoire.

Idéalement, le diagnostic devrait associer une technique microscopique de concentration, goutte épaisse rapide ou QBC ® Malaria Test, dotée d'une bonne sensibilité, et d'un frottis mince qui assure une identification correcte des espèces. Les TDR se positionneraient comme une technique de deuxième ligne pour une affirmation rapide. En cas de difficultés dans l'identification d'une possible infection à *P. falciparum*, la recherche de l'HRP2 a prouvé son efficacité. La PCR serait la technique de recours et de référence dans les situations difficiles.

En pratique, cet algorithme peut rarement être mis en œuvre dans la plupart des laboratoires de biologie médicale, et un autre choix s'impose à savoir l'utilisation systématique de l'association frottis mince et TDR. Dans cette configuration, la sensibilité du diagnostic est assurée par le TDR qui doit alors impérativement pouvoir rechercher l'HRP2, technique immunochromatographique la plus performante pour le diagnostic du paludisme à *P. falciparum*. La présence conjointe des systèmes pLDH ou aldolase ne se justifie que pour le diagnostic de l'infection à *P. vivax*, ces systèmes ayant de faibles performances dans la détection de *P. ovale* et *P. malariae*.

L'association frottis mince et TDR pêche par une sensibilité non optimale ce qui oblige, en cas d'un premier résultat négatif, de refaire un prélèvement et les examens biologiques 12 à 24 h plus tard en cas de diagnostic négatif ou douteux. Un contrôle par PCR peut alors être réalisé dans une structure de référence [11,14, 15, 16, 60].

### III .6 Recommandations :

Dans les zones non endémiques pour le paludisme, il faut minimiser le risque de paludisme transfusionnel tout en réduisant le nombre de poches rejetées par excès. L'approche par un questionnaire et une recherche des anticorps semble rester la meilleure solution. La sérologie montre une bonne sensibilité chez les personnes immunes (résidents ou originaires de zone endémique), les vrais donneurs qui sont potentiellement à haut risque d'agir comme une source de paludisme transfusionnel en étant asymptomatiques, mais parasitémiques. Toutefois la mutité sérologique, surtout chez les voyageurs et visiteurs, pourrait ne pas être totalement résolue par un questionnaire, du fait d'une apparition tardive des anticorps, d'un titre d'anticorps faible à la limite de la détectabilité, de la présence d'une souche plasmodiale dont la réponse en anticorps ne saurait être détectée par le test mis en œuvre, de la présence d'une autre espèce plasmodiale que *P. falciparum*. Entre autre, le dépistage d'anticorps a une faible valeur prédictive positive avec des résultats faussement positifs en raison de la persistance des anticorps longtemps après guérison de l'infection palustre. Ainsi, il conduit à l'exclusion inutile de certains individus en tant que donneurs potentiels, même s'ils ne sont plus parasitémiques [18,52].

Pour ces multiples raisons, certains auteurs ont proposé la combinaison du dépistage des anticorps paludéens avec la détection d'antigènes comme un moyen d'augmenter la sensibilité de tout contrôle effectué pour une meilleure gestion du risque transfusionnel. Dans cette mesure, nous disposons de tests Elisa tant pour la recherche des anticorps que la recherche des antigènes, il serait souhaitable de combiner les deux tests (Elisa Malaria Antibody test et Elisa Malaria Antigen test) avec une sensibilité de 98,8 % [18,42, 52,61, 83].

Un dépistage génomique parasitaire pourrait être un recours d'autant que la technique apparaît à certains plus sensible dans le diagnostic direct du paludisme. La PCR permet de traiter en même temps de nombreux prélèvements, sans risque de contamination et de manière simple. Les prélèvements sont susceptibles d'être conservés, un fait capital pour les enquêtes épidémiologiques. Malgré cela, Les contraintes d'utilisation la rendent cependant inaccessible à la plupart des laboratoires pour un dépistage de routine, et son emploi requiert un coût trop élevé et prohibitif pour les stratégies de sécurité transfusionnelle [41, 42,52, 83].

Certes, la réduction du risque parasitaire transfusionnel n'est pas suffisamment sécurisée par les étapes cliniques et par la qualification biologique de ces produits. Pour cela, il y a une véritable urgence à développer les procédés de réduction de pathogènes pour l'ensemble des PSL et en particulier pour les concentrés globulaires pour lesquels les difficultés techniques sont nombreuses <sup>[37]</sup>.

Les traitements photochimiques d'inactivation des pathogènes par le chlorhydrate d'amotosalen+UVA ou encore la riboflavine+UV sont actifs aussi bien sur le plasma que sur les produits plaquettaires contribuant à la réduction drastique du risque parasitaire associé au paludisme. Ces techniques utilisent une molécule photosensible et un rayonnement électromagnétique. Sous l'action du rayonnement, la molécule est transformée, par une réaction photochimique, en un photo-produit qui agit de manière irréversible sur les acides nucléiques. L'amotosalen-HCl (S59) est une molécule synthétique de la famille des psoralènes. Ces composés photoactivables d'origine végétale forment des liaisons covalentes avec les bases pyrimidiques des acides nucléiques lors d'une exposition aux UVA (320–400 nm) et bloquent ainsi la réplication des pathogènes. Du fait de l'activation de l'amotosalen-HCl par les rayonnements UVA, qui est absorbé par l'hémoglobine, cette technique ne peut pas s'appliquer aux concentrés de globules rouges (CGR). La riboflavine (Vitamine B2) est une molécule qui se fixe aux acides nucléiques par intercalation. Un rayonnement ultraviolet génère une photolyse du complexe macromoléculaire par transfert d'électrons et réaction d'oxydation de la guanine, une rupture des brins des acides nucléiques et une formation de ponts covalents entre les acides nucléiques ainsi cassés.

Un certain nombre de laboratoires travaillent actuellement sur le sujet d'inactivation d'agents pathogènes dans les CGR. Les difficultés rencontrées sont essentiellement dues au spectre d'absorption de l'hémoglobine et de la viscosité des globules rouges. Actuellement, la plupart des équipes ont abandonné les techniques utilisant la lumière et s'orientent vers des traitements ciblés sur l'altération des acides nucléiques. Des substances de type FRALE (S 303) ou l'inactine (PEN 110) ont été testées pour inactiver les pathogènes dans les CGR. Le PEN 110 ne nécessite pas de lumière pour être activé. Après traitement, ce procédé est suivi du lavage des globules rouges pour éliminer les composants résiduels. Le FRALE (Frangible anchor linker effectors) est activé par un changement de pH <sup>[44, 66]</sup>.

Une autre alternative consiste en une destruction du paludisme dans la poche de sang. L'introduction de sulfadoxine-pyriméthamine dans la poche de sang est un moyen de prévention recommandé par certains auteurs. L'efficacité de cette méthode a été évaluée en 2005 sur 90 dons de sang dans les conditions usuelles de prélèvement, d'analyse et de conservation. La dose de 180 mg/L, habituellement bien tolérée chez les malades, s'est révélée hautement létale pour les parasites (99 % de destruction dans les 24 heures de stockage), sans altérer les constituants du sang. Dans une autre étude, la quinine a témoigné de la même efficacité <sup>[83]</sup>.

Le risque palustre demeure le plus prégnant et il est difficile d'espérer le voir se réduire dans une époque de multiplication des échanges internationaux et intercontinentaux, de multiplication de résistances des parasites et d'extension géographique des vecteurs avec le réchauffement de la planète <sup>[37]</sup>.

Ainsi, il y aura toujours un risque du paludisme transfusionnel, si minime soit-il en dépit des efforts déployés dans le cadre de la sélection et du dépistage. Pour cela qu'il faut envisager la possibilité de paludisme post-transfusionnel chez les transfusés qui présentent des symptômes évocateurs du paludisme, comme de la fièvre inexplicquée ou des frissons, et il y a lieu d'effectuer des examens de laboratoire (frottis mince et goutte épaisse) pour exclure ce diagnostic <sup>[17,52, 64,79]</sup>.

## **IV. CONCLUSION**

Plusieurs types d'organismes infectieux peuvent être transmis par transfusion sanguine. A titre d'exemple le paludisme transfusionnel qui augmente dans le monde entier en raison de la fréquence des voyages et la demande accrue de la transfusion sanguine.

Le paludisme mortel dû à *P. falciparum* peut être acquis, même avec une transfusion d'un petit nombre de globules rouges infectés. Etant imprévue, cette infection peut être une menace vitale dans une population de patients qui est déjà souffrante et en raison du retard possible dans le diagnostic.

Ce fardeau général ne peut être maîtrisé qu'à travers un programme national global. A l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, sont écartés tous les donneurs ayant séjourné dans une zone d'endémie palustre durant l'année précédant le don, et aucune sérologie palustre n'est pratiquée pour le dépistage des donneurs de sang. Cependant la durée d'une année, après retour de la zone d'endémie palustre, est insuffisante pour exclure le risque du paludisme transfusionnel. A ce propos, une étude de séroprévalence des anticorps antipaludique est en cours dans le cadre d'un projet collaboratif entre le service de parasitologie et le service de transfusion sanguine de l'HMIM V.

Un dépistage en laboratoire par des techniques immunologiques et moléculaires (immunofluorescence indirecte, PCR) reste une option possible pour le réduire.

Dans l'avenir, une stratégie préventive par inactivation de pathogènes applicable aux CGR et au sang total, rendrait a priori inutiles les tests de dépistage du paludisme et la chimioprophylaxie antipalustre chez le receveur.



**RESUMES**

## RESUME

**Titre :** Paludisme transfusionnel –à propos d'un cas-

**Auteur :** Loubna Maâchi Idrissi.

**Directeur de thèse :** Badre Eddine Lmimouni.

**Mots clés :** Paludisme, transfusion sanguine, sérologie, législation.

**Introduction :** Le paludisme est responsable de 300 à 500 millions d'infections aiguës. Il concerne nombre de pays situés hors zones d'endémie. Le paludisme est alors lié au voyage. On identifie des cas de paludisme autochtone de transmission accidentelle (Accidents d'exposition au sang, greffe de moelle, transplantation d'organes, transfusion sanguine, paludisme congénital) ou par l'intermédiaire d'un anophèle importé (aéroports, ports, colis postal). Au Maroc, sont enregistrés des cas de paludisme d'importation, source potentielle d'un paludisme transfusionnel en l'absence d'une législation.

**Observation :** Nous rapportons un cas diagnostiqué au Maroc et confirmé par la présence de trophozoites de *Plasmodium falciparum* avec une parasitémie à 12%, en l'absence d'un séjour en zone d'endémique.

C'est un patient de 65 ans, d'origine française n'habitant pas près d'un aéroport, consultant initialement aux urgences pour hémorragie digestive, où il a été hospitalisé et transfusé de quatre culots globulaires provenant de quatre donneurs dont l'un avait une sérologie positive pour le paludisme. Au cours d'un séjour professionnel au Maroc, Il consulte dans une clinique privée pour fièvre brutale à 39°C suscitant une nouvelle hospitalisation. Un frottis sanguin/Goutte épaisse sont demandés et reviennent positifs à *Plasmodium falciparum*. Un traitement à base de quinine est démarré. Il décèdera au bout de 10 jours malgré le traitement. Un contrôle effectué à postériori chez la donneuse avec sérologie palustre positive montre une goutte épaisse positive avec une parasitémie à moins de 1%. Le diagnostic de paludisme transfusionnel est confirmé par PCR nichée.

**Conclusion :** Le diagnostic du patient, doit être évoqué rapidement chez un patient transfusé, en cas de pathologie fébrile non expliquée dans le premier mois suivant le geste thérapeutique.



## **SUMMARY**

**Title:** Malaria transfusion -about a case-

**Author:** Loubna Maâchi Idrissi

**Director of thesis:** Badre Eddine Lmimouni

**Keywords:** Malaria, blood transfusion, serology, legislation.

**Introduction:** Malaria causes 300 to 500 million acute infections. It covers many countries located outside endemic areas. Malaria is then usually linked to travel. We identify cases of autochthonous malaria where transmission occurs by accident (accidents involving exposure to blood, marrow, organ transplantation, blood transfusion, congenital malaria) or by means of an imported Anopheles (airports, ports, postal parcels). In Morocco are recorded cases of imported malaria, potential source of a transfusion malaria in the absence of legislation.

**Comment:** We report the case diagnosed in Morocco of a transfusion malaria and confirmed by the presence of trophozoites of Plasmodium falciparum in blood with a parasitemia of 12% in the absence of a stay in endemic malaria.

This is a patient of 65 years, of French origin who do not live near an airport, who consults initially the emergency for gastrointestinal bleeding, where he was hospitalized and transfused packed red blood cells from four donors of whom had a positive serologic test for malaria. During a business trip to Morocco, he consulted a private clinic for fever of 39 ° C, brutal unleashing another hospital. A blood smear / Thick are requested and returned positive for Plasmodium falciparum. Treatment with quinine is started. He died at 10 days despite treatment. A subsequent verification in the donor with positive serology shows a malaria thick smear positive with a parasitemia below 1%. The diagnosis of transfusion malaria is confirmed by nested PCR.

**Conclusion:** the diagnosis a patient should be referred quickly to a patient transfused in case of febrile disease unexplained in the first months of the treatment procedure.

## ملخص

**العنوان :** الملاريا المنقولة عن طريق تحاقن الدم - من خلال حالة.

**الكاتب:** لبنى امعاشي الإدريسي.

**مدير الأطروحة:** بدر الدين لميموني.

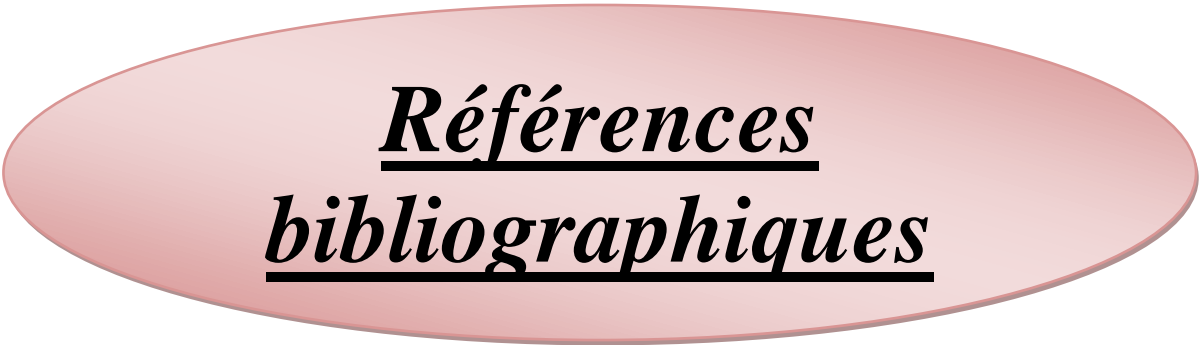
**الكلمات الأساسية:** الملاريا - تحقن الدم - علم المصلول - التشريعات .

**مقدمة:** إن الملاريا مسؤول عن 300 حتى 500 مليون إصابة حادة. أنه يغطي العديد من البلدان، رغم تموقعها خارج المناطق الموبوءة. وهكذا فإن الملاريا عادة ما ترتبط بالسفر. نبرز حالات انتقال الملاريا الأصلية التي تجري على الصعيد الوطني عن طريق الخطأ (حادثة التعرض للدم ، تطعيم ، زراعة الأعضاء ، تحاقن الدم ، الملاريا الخلقية) أو من خلال بعوضة الملاريا المستوردة (المطارات ، الموانئ والطرود البريضية). في المغرب، تم تسجيل حالات من الملاريا المستوردة ، وتمثل مصدرا محتملا للملاريا المنقولة عن طريق تحاقن الدم في غياب التشريعات .

**الملاحظة:** نخب عن حالة مشخصة بالمغرب و مؤكدة بوجود النواشط من الملاريا المنجلية في الدم مع 12% من تطفن الدم وعدم الإقامة في منطقة مستوطنة للملاريا. إنه مريض ذو 65 سن، من أصل فرنسي، لا يعيش بالقرب من مطار ، استشير بداية في الطوارئ لنزيف بالجهاز الهضمي، حيث مكث في المستشفى ، وحقن بأربع مركزات خلايا الدم الحمراء المنقولة من أربعة مانحين واحد منهم ذومصل إيجابي للملاريا. خلال رحلة عمل إلى المغرب ، استشار عيادة خاصة لعلاج حمى عنيفة ذات 39 درجة مئوية، الأمر الذي استلزم استشفاء جديد. طلب إجراء مسحة دم رفيعة و نقطة سميكة وحيث عدن إيجابيات للمتصورة المنجلية. تم البدء العلاج بالكينين. توفي بعد 10 أيام على الرغم من العلاج المكافح للملاريا.

لاحقا أظهرت عملية مراقبة عند المانحة ذات مصل إيجابي للملاريا نقطة سميكة إيجابية مع تطفن للدم أقل من 1 % . تم تأكيد تشخيص الملاريا منقولة عبر تحاقن الدم بواسطة سلسلة من تفاعلات البوليمراز المتداخلة.

**خلاصة:** إن تشخيص المريض يجب أن يثار بسرعة عند مريض محقون في حالة مرض الحمى غير المبررة التي تحدث في الشهر الأول من الإجراءات العلاجية.



**Références**  
**bibliographiques**

- [1] **Alweis RL, Dirosario K, Conidi G, and al.** Serial nosocomial transmission of *Plasmodium falciparum* malaria from patient to nurse to patient. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. **2004**; 25 (1): 55-59.
- [2] **Arrêté du 4 Janvier 1995** portant homologation du règlement de l'agence française du sang relatif aux bonnes pratiques de qualification biologique du don et pris en application de l'article L.668-3 du code de la santé publique. [Chap. VI, 4], p 1620.
- [3] **Assal A, Kauffmann-Lacroix C, Rodier MH and al.** Comparaison de deux techniques de détection des anticorps anti-*Plasmodium falciparum* : *Falciparum-spot IF* ® (Biomérieux) et *Malaria IgG Celisa* ® (BMD). Résultats préliminaires. *Transfusion Clinique et Biologique*. **1999**; 6: 119-123.
- [4] **Aymard JP, Vinet E, Lederlin P and al.** Paludisme post-transfusionnel : Un cas de double infestation à *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium malariae*. *Revue Française de Transfusion et Immunohématologie*. **1980**; 23 (4): 491-493.
- [5] **Babinet J, Gay F, Bustos D and al.** Transmission of *Plasmodium falciparum* by heart transplantation. *Bone Marrow transplantation*. **1991**; 303: 1515.
- [6] **Balaka B, Agbere AD, Bonkougou P and al.** Paludisme congénital-maladie à *Plasmodium falciparum* chez le nouveau-né à risque infectieux. *Archives Pédiatrie*. **2000**; 7: 243-248.
- [7] **Barsoum RS.** Parasitic infections in organ transplantation. *Experimental and Clinical Transplantation*. **2004**; 2 (2): 258-267.
- [8] **Belhadj S, Menifa O, Kaouecha E and al.** Le paludisme d'importation en Tunisie : bilan de 291 cas diagnostiqués à l'hôpital La Rabta de Tunis (1991-2006). *Revue Francophone des Laboratoires*. **2008**; 399: 95-98.
- [9] **Bemelman F, De Blok K, De Vries P and al.** *falciparum* malaria transmitted by a thick blood smear negative kidney donor. *Scandinavian journal of infectious diseases*. **2004**; 36:769-771.
- [10] **Benito A and Rubio JM.** Usefulness of Seminested Polymerase Chain Reaction for Screening Blood Donors at Risk for Malaria in Spain. *Emerging Infectious Diseases*. **2001**; 7, (6): 1068.
- [11] **Berry A, Iriart X, Magnaval JF.** Nouvelles méthodes de diagnostic du paludisme. *Revue Francophone des Laboratoires*. **2009**; 416: 65-70.
- [12] **Bessières M-H.** Les infections parasitaires chez les transplantés. *Revue Francophone des Laboratoires*. **2008**; 403: 53-59.

- [13] Bourée P. Aspects actuels du paludisme. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2006; 385: 25-38.
- [14] Bourée P, Bisaro F, Couzigou C. Paludisme et grossesse. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2008; 402: 63-70.
- [15] Bourée P, Djibo N. Intérêt des tests de diagnostic rapide pour le paludisme. *Option Bio*. 2009; 416: 22-23.
- [16] Brenier-Pinchart MP, Pinel C, Grillot R and al. Le diagnostic du paludisme dans les régions non endémiques : valeur, limites et complémentarité des méthodes actuelles. *Annales de Biologie Clinique*. 2000; 58 (3): 310- 316.
- [17] Bruneel F, Thellier M, Eloy O and al. Transfusion-transmitted malaria. *Intensive Care Medicine*. 2004; 30: 1851-1852.
- [18] Candolfi E. Le paludisme transfusionnel, les mesures de prévention. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2005; 12: 107–113.
- [19] Carles G, Bousquet F, Raynal P and al. Grossesse et paludisme: Etude de 143 cas en Guyane Française. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 1998; 27 (8): 798-805.
- [20] Carrier J, Datry A, Hilmarsdottir I and al. Transmission de *Plasmodium falciparum* à la suite d'une piqûre accidentelle. *La Presse Médicale*. 1993; 22: 1707.
- [21] Casalino E. Paludisme. *EMC-Médecine*. 2004; 1: 580–591.
- [22] Centers for Disease Control (CDC). Congenital malaria as a result of *Plasmodium malariae* – North Carolina, 2000. *The Journal of the American Medical Association*. 2002; 287 (12): 1520-1521.
- [23] Charra B, Sodqib M, Sandalia O and al. Paludisme grave d'importation chez l'adulte: étude rétrospective de dix cas admis en réanimation à Casablanca. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2007; 37: 162–165.
- [24] Chennebault JM, Chabasse D, Achard J and al. Evolution du paludisme d'importation depuis 1984 dans l'Ouest de la France. Une enquête multicentrique du GERICCO. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1992; 22: 670-673.
- [25] Chiche L, Lesage A, Duhamel C and all. Post transplant malaria: first case of transmission of *Plasmodium falciparum* from a white multiorgan donor to four recipients. *Transplantation*. 2003; 75(1):166-168.
- [26] Cooke B, Coppel R, Wahlgren M. *Falciparum* malaria: Sticking up, standing out and outstanding. *Parasitology Today*. 2000; 16: 416.

- [27] **Danic B.** Enoncer les conditions d'un don du sang standard et les motifs d'exclusion. *Transfusion Clinique et Biologique.* **2005**; 12: 287–289.
- [28] **Danic B.** La sélection clinique des candidats à un don de sang. *Transfusion Clinique et Biologique.* **2003**; 10: 227-233.
- [29] **Danic B.** La sélection des donneurs de sang et la sécurité transfusionnelle. *Revue Française des Laboratoires.* **2003**; 355: 29-32.
- [30] **Danic B, Becel C, Beauplet A.** Peut-on hiérarchiser les contre-indications au don du sang ? *Transfusion Clinique et Biologique.* **2002**; 9: 280-285.
- [31] **Danic B, Bigey F.** Les contre-indications au don du sang : Impact de l'arrêté du 12 janvier 2009. *Transfusion Clinique et Biologique.* **2009**; 16: 209–213.
- [32] **Danis M, Legros F, Thellier M and al.** Données actuelles sur le Paludisme en France métropolitaine. *Médecine tropicale.* **2002**; 62: 214-218.
- [33] **Décret n° 95-195** relatif aux analyses biologiques et tests de dépistage des maladies transmissibles effectués sur les prélèvements de sang et de ses composants. JO 26 Février 1995.
- [34] **Dharmasena F, Gordon-Smith EC.** Transmission of malaria by bone marrow transplantation. *Transplantation.* **1986**; 42: 228 (letter).
- [35] **Diop S, Ndiaye M, Seck M and all.** Prévention du paludisme post-transfusionnel en zone d'endémie. *Transfusion Clinique et Biologique.* **2009**; 16: 454–459.
- [36] **Dodd RY.** Transmission of parasites by blood transfusion. *Vox Sanguinis.* **1998**; 74 (2):161-163.
- [37] **El Ghouzzi MH, Garraud O.** Parasites et transfusion sanguine : causes et conséquences. *Hématologie.* **2006**; 12 (2): 129-139.
- [38] **El Ghouzzi MH, Rebibo D.** Transfusion et risques résiduels. *Revue Francophone des Laboratoires.* **2010** ; 426: 79-83.
- [39] **El Wartiti MA.** Paludisme d'importation à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat : données épidémiologiques (2000 – 2009). *Thèse Pharmacie, Rabat, 2010.*
- [40] **Fontenille D, Cohuet A, Awono-Ambene P and al.** Vecteurs de paludisme : du terrain à la génétique moléculaire-Recherches en Afrique. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique.* **2005**; 53: 283-290.
- [41] **Gachot B, Pays JF.** Accès palustre simple. *Médecine thérapeutique.* **2002**; 8 (3): 115-123.
- [42] **Garraud O, Elghouzzi M-H.** Le risque parasitaire transfusionnel : quels contrôles au regard de la directive européenne ? *Transfusion Clinique et Biologique.* **2005**; 12: 275–285.

- [43] **Garraud O, Relave J, Flori P and al.** Le risque de paludisme transfusionnel confronté à celui de la mutité biologique : deux données irréconciliables ? *Transfusion Clinique et Biologique.* **2004**; 11: 87–94.
- [44] **Giraud Ch, Korach JM, Andreu G and al.** Le don du sang. *Transfusion Clinique et Biologique.* **2002**; 9: 168-178.
- [45] **Grillot R, Mazier D, Le Bras J and al.** Prévention du risque de transmission du paludisme par les produits sanguins labiles, version 3 bis. *Faculté de médecine Pitié Salpêtrière, expert groupe sécurité AFS.* Paris, le 17aout 1999.
- [46] **Hance P, Garnotel E, De Pina JJ and al.** Tests immunochromatographiques rapides de détection du Paludisme, principes et stratégies d'utilisation. *Médecine Tropicale.* **2005**; 65: 389-393.
- [47] **Hennequin C, May F, Treluyer JM and all** Les difficultés diagnostiques du paludisme d'aéroport. *Hématologie.* **1996**; 2 (4): 329-33.
- [48] **Herwaldt BL.** Laboratory-acquired parasitic infections from accidental exposures. *Clinical Microbiology Reviews.* **2001**; 14: 659-688.
- [49] **Jacquemard F.** Syndrome infectieux fœtal. *EMC-Pédiatrie.* **2004**; 1: 296–323.
- [50] **Jun Seo O, Jang Su K, Chang Hwan L and al.** Evaluation of a malaria antibody enzyme immunoassay for use in blood screening. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.* **2008**; 103(1): 75-78.
- [51] **Kitchen A, Barbara JAJ, Hewitt PE.** Documented cases of post-transfusion malaria occurring in England: a review in relation to current and proposed donor-selection guidelines. *Vox Sanguinis.* **2005**; 89: 77-80.
- [52] **Kitchen A, Chiodini P.** Malaria and blood transfusion. *Vox Sanguinis.* **2006**; 90: 77–84.
- [53] **Kitchen A, Mijovic A, Hewitt P.** Transfusion-transmitted malaria: current donor selection guidelines are not sufficient. *Vox Sanguinis* **2005**; 88: 200-201.
- [54] **Lavigne JP, Jeandrot A, Sotto A.** Les tests rapides de diagnostic des infections virales et parasitaires. *Spectra Biologie.* **2006**; 151: 33-41.
- [55] **Lawson-Ayayi S, Salmi LR.** Risque infectieux et efficacité des techniques de sélection clinique des volontaires au don du sang. *Transfusion Clinique et Biologique.* **1997**; 4: 513-521.
- [56] **Lefrère F, Besson C, Datry A and al.** Transmission of *Plasmodium falciparum* by allogeneic bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation.* **1996**; 18: 473-474.
- [57] **Letonturier P.** Les moustiques vecteurs du paludisme, une arme de destruction massive. *La presse médicale.* **2005**; 34 (14): 1042.

- [58] L'Heriteau F. Les risques infectieux liés aux accidents exposant au sang (AES) et aux liquides biologiques. *Revue Francophone des Laboratoires*. **2005**; 376: 37-43.
- [59] Lusina D, Legros F, Esteve V and al. Paludisme d'aéroport: quatre nouveaux cas dans la banlieue de Paris durant l'été 1999. *Euro surveillance*. **2000**; 5 (8): 76-80.
- [60] Minodier P. Dépistage du paludisme: tests rapides. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. **2005**; 18: 386-388.
- [61] Moiz B. Prevention of Transfusion Transmitted Malaria in an Endemic area– A Challenge for Blood Banks. *Infectious Diseases Journal of Pakistan*. **2004**; 96-98.
- [62] Moro ML, Romi R, Severini C and al. Patient to patient transmission of nosocomial malaria in Italy. *Infection control and hospital epidemiology*. **2002**; 23 (6): 338-341.
- [63] Mouchet J. Le paludisme d'aéroport : une maladie rare encore mal comprise. *Euro surveillance*. **2000**; 5 (7): 75-76.
- [64] Muller JY. Transfusion sanguine: produits sanguins labiles. *Hématologie*. **2003**; 13-054-A-10: 26 pages.
- [65] Mungai M, Tegtmeier G, Chamberland M and al. Transfusion-transmitted malaria in the United States from 1963 through 1999. *The New England Journal of Medicine*. **2001**; 344(26): 1973-1978.
- [66] Naegelen C, Isola H, Dernis D and all. Evolution des techniques de préparation des produits sanguins labiles (PSL) : inactivation des pathogènes dans les PSL. *Transfusion Clinique et Biologique*. **2009**; 16: 179–189.
- [67] Nguyen L, Ozier Y. Risques transfusionnels. *Réanimation*. **2008**; 17: 326-338.
- [68] O'Donnell J, Goldman JM, Wagner K and al. Donor-derived *Plasmodium vivax* infection following volunteer unrelated bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*. **1998**; 21: 313-314.
- [69] Peigue-Lafeuille H. Dons d'organes et risques infectieux en 2009 : des risques maîtrisés aux événements inattendus. *Virologie*. **2009**; 13 (1): 13-25.
- [70] Piro S, Samud M, Badi S and al. Hospital-acquired malaria transmitted by contaminated gloves. *Journal of Hospital Infection*. **2001**; 47: 156-158.
- [71] Poilane I, Jeantils V, Carbillon L. Découverte fortuite de paludisme à *Plasmodium falciparum* au cours de la grossesse : à propos de deux cas. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. **2009** ; 37 : 824–826.
- [72] Queyriaux B, Pradines B, Housseine L and al. Paludisme d'aéroport. *La Presse Médicale*. **2009**; 38 (7-8): 1106-1109.




- [73] **Raffenot D, Rogeaux O, De Goer B and al.** *Plasmodium falciparum* malaria acquired by accidental inoculation. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious*. **1999** ; 18 : 680-681.
- [74] **Raina V, Sharma A, Gujral S and al.** *Plasmodium vivax* causing pancytopenia after allogeneic blood stem cell transplantation in CML. *Bone marrow transplantation*. **1998**; 22: 205-206.
- [75] **Rebibo D, Danic B.** Hémovigilance donneurs : modalités et résultats. *Transfusion Clinique et Biologique*. **2007**; 14: 142–146.
- [76] **Rogier C.** Paludisme de l'enfant en zone d'endémie : épidémiologie, acquisition d'une immunité et stratégies de lutte. *Médecine Tropicale*. **2003** ; 63 : 449-464.
- [77] **Rouger P.** Du paludisme au paludisme post-transfusionnel. *Transfusion Clinique et Biologique*. **1999**; 6:72-74.
- [78] **Service de réanimation médicale polyvalente.** Société de réanimation de langue française –XXIIIe Conférence de consensus en réanimation et en médecine d'urgence – jeudi 23 octobre 2003: Transfusion érythrocytaire en réanimation (nouveau-né exclu). *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. **2004**; 23: 765–771.
- [79] **Slinger R, Giulivi A, Bodie-Collins M and al.** Transfusion-transmitted malaria in Canada. *Canadian Medical Association Journal*. **2001**; 164 (3): 377-379.
- [80] **Soullié B, Soler C, Gêrôme P and al.** Spécificité des techniques sérologiques de dépistage des anticorps antipaludéens en immunofluorescence: étude comparative dans la pratique de qualification du don de sang. *Transfusion Clinique et Biologique*. **2002**; 9: 297-300.
- [81] **Tarantola A, Rachline A, Konto C and all.** Occupational Malaria Following Needlestick Injury. *Emerging Infectious Diseases* **2004**; 10 (10): 1878-1879.
- [82] **Tayou Tagny C, Diarra A, Yahaya R and all.** Le centre de transfusion, le donneur de sang et le sang donné dans les pays d'Afrique francophone. *Transfusion Clinique et Biologique*. **2009**; 16: 431–438.
- [83] **Tayou Tagny C, Mbanya D, Garraud O and all.** Sécurité transfusionnelle : paludisme et don de sang en Afrique. *Transfusion Clinique et Biologique*. **2007**; 14: 481–486.
- [84] **Tran VB, Lin KH.** Malaria infection after allogeneic bone marrow transplantation in a child with thalassemia. *Bone marrow transplantation*. **1997**; 19: 1259-1260.

**[85] Villeneuve L, Cassaing S, Magnaval JF and all.** *Plasmodium falciparum* infection following allogeneic bone-marrow transplantation. *Annals of tropical medicine and parasitology*. **1999**; 93(5): 533-535.

## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
  - *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
  - *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
  - *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
  - *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

### قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

## - من خلال حالة-الملاريا المنقولة عن طريق تحاقن الدم

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:.....

### من طرف

الآنسة لبنى امعاشي الإدريسي

المزودة في: 5 ماي 1986 بالدار البيضاء

### لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الملاريا - تحاقن الدم - علم المصول - التشريعات

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة: وفاء الملوكي

أستاذة في علم الطفيليات

مشرف

السيد: بدر الدين لميموني

أستاذ في علم الطفيليات

السيد: مجيد بنكيران

أستاذ في علم الدم

أعضاء

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

السيد: رضوان موتاج

أستاذ مبرز في علم الطفيليات