

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

ANNEE: 2011

THESE N°: 87

**LE PALUDISME GRAVE D'IMPORTATION
À L'HÔPITAL MILITAIRE AVICENNE DE MARRAKECH**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. SOUFIANE EL FOURARI
Né le 22 Juillet 1986 à Marrakech

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Paludisme grave – Paludisme importé – *Plasmodium falciparum* –
Plasmodium knowlesi – Chimio prophylaxie.

JURY

Mme. W. EL MELLOUKI Professeur de Parasitologie	PRESIDENTE
Mr. R. MOUTAJ Professeur Agrégé de Parasitologie	RAPPORTEUR
Mr. M. BOUGHALEM Professeur d'Anesthésie-Réanimation	} JUGES
Mr. B. E. LMIMOUNI Professeur de Parasitologie	
Mr. L. BELYAMANI Professeur Agrégé d'Anesthésie-Réanimation	
Mr. M. ZYANI Professeur Assistant de Médecine Interne	MEMBRE ASSOCIE

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUSSI
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. BENSALD 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 FIIHRI 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. OUZZANI 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
90.	Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
91.	Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
92.	Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
93.	Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
94.	Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
95.	Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
96.	Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
97.	Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
98.	Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
99.	Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
100.	Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
101.	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 Noureddine	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. SENOUCI 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. Mars 1995

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. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie

151. Pr. CHAARI Jilali*
152. Pr. DIMOU M'barek*
153. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
154. Pr. EL MESNAOUI Abbes
155. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
156. Pr. FERHATI Driss
157. Pr. HASSOUNI Fadil
158. Pr. HDA Abdelhamid*
159. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
160. Pr. IBRAHIMY Wafaa
161. Pr. MANSOURI Aziz
162. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
163. Pr. RZIN Abdelkader*
164. Pr. SEFIANI Abdelaziz
165. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

166. Pr. AMIL Touriya*
167. Pr. BELKACEM Rachid
168. Pr. BELMAHI Amin
169. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
170. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
171. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
172. Pr. GAOUZI Ahmed
173. Pr. MAHFOUDI M'barek*
174. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
175. Pr. MOHAMMADI Mohamed
176. Pr. MOULINE Soumaya
177. Pr. OUADGHIRI Mohamed
178. Pr. OUZEDDOUN Naima
179. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

180. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
181. Pr. BEN AMAR Abdesselem
182. Pr. BEN SLIMANE Lounis
183. Pr. BIROUK Nazha
184. Pr. BOULAICH Mohamed
185. Pr. CHAOUIR Souad*
186. Pr. DERRAZ Said
187. Pr. ERREIMI Naima
188. Pr. FELLAT Nadia
189. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
190. Pr. HAIMEUR Charki*
191. Pr. KANOUNI NAWAL
192. Pr. KOUTANI Abdellatif
193. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
194. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
195. Pr. NAZI M'barek*
196. Pr. OUAHABI Hamid*
197. Pr. SAFI Lahcen*
198. Pr. TAOUFIQ Jallal

Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.RL.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 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 Nabih	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 HAJOUI 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. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
294. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
295. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
296. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie
<u>Décembre 2002</u>	
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 Abdeloïhab*	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 IDRISI 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. HESSISEN 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 OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
393. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie

425. Pr. AKJOUJ Said*
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
- 427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
428. Pr. BENCHEIKH Razika
- 429 Pr. BIYI Abdelhamid*
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
434. Pr. DOGHMI Nawal
435. Pr. ESSAMRI Wafaa
436. Pr. FELLAT Ibtissam
437. Pr. FAROUDY Mamoun
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
439. Pr. HARMOUCHE Hicham
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
- 441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine
442. Pr. JROUNDI Laila
443. Pr. KARMOUNI Tariq
444. Pr. KILI Amina
445. Pr. KISRA Hassan
446. Pr. KISRA Mounir
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
450. Pr. MANSOURI Hamid*
451. Pr. NAZIH Naoual
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

Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire
 Chirurgie Cardio - Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 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 *

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

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

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
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali *

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne

Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. EL OUENNASS Mostapha
Pr. ZOUHAIR Said*
Pr. L'kassimi Hachemi*
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AGADR Aomar *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. MESKINI Toufik
Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Médecine interne
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamya
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

PROFESSEURS

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie

5.	Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6.	Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7.	Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8.	Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9.	Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	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*

DEDICACES

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
L'amour, le respect, la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que



Je dédie cette thèse....✍



A mes très chers parents

A MON ADORABLE MERE NASSEH FATIMA,

Aucune parole ne peut être dite à sa juste valeur pour exprimer mon amour et mon attachement à toi. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au cours de ce long parcours. Tu m'as toujours donné de ton temps, de ton énergie, de la liberté, de ton cœur et de ton amour. En ce jour j'espère réaliser chère mère et douce créature un de tes rêves, sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que tu m'as donné et fait pour moi.

Que dieu, tout puissant, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin....je t'aime beaucoup maman....

A MON TRÈS CHER PERE EL FOURARI ELHOUCINE,

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être. Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemplaire, l'ami et le conseiller. Tu as toujours été mon exemple car tout au long de ta vie, je n'ai vu que droiture, humanisme, sérieux et bonté. J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu m'as inculqué. Que dieu, tout puissant, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie.

" ربي ارحمنا كما رببناي صغيرا "

A MA TRÈS CHÈRE TANTE NASSEH SAADIA

Tu as toujours été avec moi, par ton esprit et ton cœur et rien ne saurait traduire le fond de mes sentiments envers toi. J'espère que tu trouveras dans ce travail, le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Que notre Dieu, tout puissant, te protège, te procure bonne santé, bonheur et longue vie.

A MES TRÈS CHÈRES FRÈRES ANAS ET M^{ed} AMINE

Mes très chers frères KHALIL et ABDESSAMAD et YOUSSEF, vous avez toujours été avec moi, par vos esprits et vos cœurs et rien ne saurait traduire le fond de mes sentiments envers vous. J'espère que vous allez trouver dans ce travail, le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Que notre Dieu, tout puissant, vous protège, vous procure bonne santé, vous aide à réaliser vos vœux les plus chers et consolider notre fraternité....

A MES CHÈRES PETITES SŒURS SAFAA ET MAROUA

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection pour vous. Vous étiez une source de joie et de bonheur pour moi. Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour....

**A MES TRÈS CHÈRES AMIS DEBBAGH ZRIOUL SALIMA ET BENSASSI NOUR
FAUCAL**

Vous étiez là pour moi, à partager les moments les plus difficiles, mais aussi les plus joyeux. Veuillez trouver, dans ce travail le fruit de votre dévouement, l'expression de ma gratitude et mon profond amour. Puisse Dieu vous préserver des malheurs de la vie, vous procurer longue vie santé et bonheur

A DOCTEUR TOUHAMI ABDERRAHIM

Homme de principe et de rigueur. Aucune dédicace ne saurait exprimer le grand respect et l'immense gratitude que je ressens pour toi, ni ne saurait te remercier pour ton soutien sans limites et ta présence permanente.

A MESGRANDS PARENTS NASSEH ELHOUCINE ET SAKHI ZOHRA, AINSI QU'A TOUTS MES ONCLES ET MES TANTES,

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon indéfectible attachement familial et en reconnaissance de votre soutien et vos encouragements....✍

A MES CHERS AMIS: ANASS BOUHNOUN, KHALID BAKRAOUI, YOUSSEF RAYADI,

(UN BOUQUET DE FLEURS D'OU LA RARETE SE FAIT SENTIR)

A MES AMIS ET COLLEGUES PHARMACIENS DE LA FACULTE DE RABAT

Merci pour les agréables moments qu'on a passés ensemble. Merci pour la sympathie et l'affection que vous m'avez toujours portées, qu'elles demeurent éternelles. Puisse Dieu vous procurer bonheur, santé et réussite....✍

A TOUT LE PERSONNEL DES SERVICES DE PARASITOLOGIE ET D'ANESTHÉSIE
REANIMATION DE L'HOPITAL MILITAIRE A VICENNE-MARRAKECH-

A MES ENSEIGNANTS DE PRIMAIRE, SECONDAIRE ET DE LA FACULTÉ DE
PHARMACIE DE RAABAT

A TOUS CEUX QUI ME SONT TRÈS CHÈRS ET QUE J'AI OMIS DE CITER QU'ILS
ME PARDONNENT...

A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUÉ DE PRES OU DE LOIN A
L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL.

REMERCIEMENTS

A mon maître et président de thèse

Pr. W.EL MELLOUKI Professeur de parasitologie

je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider mon jury.

Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de mes sincères remerciements.

A mon maître et rapporteur de thèse

Pr. R. MOUTAJ chef de Service de parasitologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressée à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement, Vous êtes un Homme de science rigoureux et pointilleux respecté de tous. Je suis très touchée par votre disponibilité malgré vos multiples responsabilités. Vos enseignements et conseils m'ont guidé tout au long de ce travail. Je suis très fier d'avoir appris auprès de vous et j'espère avoir été à la hauteur de votre attente. Votre respect pour votre travail me servira d'exemple.

Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de ma profonde gratitude

A mon maître et juge

Mr.M.BOUGHALEM Professeur d'anesthésie -réanimation

Votre modestie et votre dévouement dans le travail sont remarquables.

Vous m'avez appris, durant mon passage dans votre service, le respect du travail d'équipe et l'abord humain du patient et des accompagnants.

Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en siégeant dans ce jury. Vos qualités professionnelles et humaines me serviront d'exemple.

Veillez croire, Maître, à l'assurance de mon respect et de ma grande reconnaissance

A mon maître et juge

Mr. B.LMIMOUNI Professeur de parasitologie

*J'ai été marquée par votre Simplicité, la Clarté et la Rigueur de votre enseignement.
Vous avez accepté aimablement de faire partie de mon jury. Je vous suis très
reconnaissant de l'intérêt que vous avez porté pour ce travail.*

Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de ma grande reconnaissance.

A mon maître et juge

Mr.L.BELVAMANI Professeur agrégé d'anesthésie-réanimation

*Merci d'avoir accepté de juger mon travail
Veillez croire à l'expression de notre grande admiration et notre profond respect.*

A mon maître et juge

Mr.M.ZVANI Professeur assistant de médecine interne

Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de mes sincères remerciements.

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Liste des Tableaux :

Tableau I : Critères de gravité conduisant au transfert des patients depuis le service de médecine interne vers la réanimation.

Tableau II : Traitements, évolution des malades.

Tableau III : Caractéristiques des patients décédés

Liste des figures :

Fig. 1 : Répartition des patients selon les pays de contamination.

Fig. 2 : Répartition des cas de paludisme grave selon le motif de séjour en zone d'endémie palustre.

Fig. 3 : Classification de la chimioprophylaxie des patients hospitalisés.

Fig. 4 : Répartition des espèces plasmodiales.

Fig. 5 : Les critères de gravité OMS recensés à l'admission et au cours de l'hospitalisation.

Fig. 6 : Régions d'endémie palustre.

Fig. 7 : La prévalence de la chloroquinorésistance.

Fig. 8 : Gamétocyte et trophozoïte de *P. falciparum*.

Fig. 9 : Taux de mortalité des patients hospitalisés pour chaque étude.

<u>A. INTRODUCTION.</u>	1
<u>B. OBJECTIFS DE L'ETUDE.</u>	2
<u>C. MATERIEL ET METHODES</u>	3
1. Type, lieu et période de l'étude.....	3
2. Patients de l'étude.....	3
2.1. Critères d'inclusion	
2.2. Critères d'exclusion	
3. Recueil des données.....	4
4. Analyse statistique.....	6
<u>D. RESULTATS ET COMMENTAIRES</u>	
1. Caractéristiques épidémiologiques des patients.....	7
1.1. Age et sexe.....	7
1.2. Origine des patients.....	7
1.3. Antécédents pathologiques des patients.....	7
2. Estimation de l'état immunitaire des patients.....	7
2.1. Circonstances de contamination.....	7
2.1.1. Durée de séjour en zone d'endémie.....	7
2.1.2. Pays de contamination	8
2.1.3. Motif du séjour.....	8
2.2. Chimio prophylaxie.....	9
3. Données anamnestiques.....	10
3.1. Délai d'apparition des symptômes.....	10
3.2. Description anamnestique.....	10
4. Diagnostic du paludisme grave	11
4.1. Diagnostic de présomption.....	11
4.2. Diagnostic parasitologique de certitude.....	11

5. Critères de gravité des cas recensés.....	11
6. Prise en charge des patients.....	13
7. Contrôle, suivi du traitement et surveillance des patients.....	13
8. Evolution des patients.....	15
<u>E. DISCUSSION</u>	
I. Epidémiologie du Paludisme	16
I.1. Etat du paludisme dans le monde.....	16
I.2. Etat du paludisme au Maroc.....	16
II. Physiopathologie du Paludisme grave	18
II.1. La cytoadhérence.....	18
II.2. Réponse humorale.....	19
II.3. Rôle des plaquettes et de la coagulation.....	19
III. Caractéristiques épidémiologiques des patients.....	20
III.1. Age et sexe.....	20
III.2. Origine des patients.....	20
III.3. Pays de séjour	21
IV. Facteurs responsables de la survenue du paludisme grave.....	22
IV.1. Séjour en zone d'endémie palustre (répartition géographique de <i>P.falciparum</i>)..	22
IV.2. Infection par <i>P.falciparum</i>	22
IV.3. Infection par <i>P.knowlesi</i>	23
IV.4. Facteurs liés à l'hôte.....	24
IV.4.1. Rôle de l'immunité.....	24
IV.4.2. Rôle des traits génétiques.....	25
IV.5. Augmentation des résistances médicamenteuses.....	26
IV.6. Retard du diagnostique et du recours aux soins.....	28
IV.7. Non respect des règles de chimioprophylaxie.....	30
V. Le paludisme grave en réanimation.....	31

V.1. Les critères du paludisme grave de l’OMS.....	31
V.2. Les critères du paludisme grave de l’OMS de 2000 sont-ils adaptés à la réanimation	31
V.3. Les motifs d’admission en réanimation dans notre étude.....	32
VI. Diagnostic biologique du paludisme grave	33
VI.1. Le prélèvement.....	34
VI.2. Techniques.....	34
VI.2.1. Frottis sanguin.....	35
VI.2.2. Goutte épaisse.....	36
VI.2.3. Tests de diagnostic rapide.....	37
VI.2.4. Méthode à l’acridine (la technique quantitative de Buffy Coat (QBC®)).....	38
VI.2.5. Amplification génique.....	38
VI.2.6. Autres examens.....	40
VI.3. Peut-on traiter un paludisme sans confirmation parasitologique	40
VII. Modalités thérapeutiques du paludisme grave	41
VII.1. Principaux antipaludiques actuels	41
VII.1.1. Les quinoléines.....	41
VII.1.2. Les dérivés de l’artémisinine.....	43
VII.1.3. Les hydroxynaphtoquinones.....	43
VII.1.4. Les cyclines.....	43
VII.1.5. Les antifoliniques.....	44
VII.1.6. Les Antifoliques.....	44
VII.2 Traitement étiologique du paludisme grave dans l’étude.....	44
VII. 3 Modalités de Traitement symptomatique en réanimation.....	44
VII. 4.Evolution.....	50
VIII. Prophylaxie.....	51

VIII.1. La lutte anti-vectorielle.....	51
VIII.2. La chimio prophylaxie.....	51
IX. VACCINATION	54
X. RECOMMANDATIONS.....	56
<u>F. CONCLUSION</u>	57
<u>G. RESUMES</u>	
<u>H. ANNEXE</u>	
<u>I. REFERENCES</u>	

Abréviations :

BEH	: Bulletin épidémiologique hebdomadaire
CIVD	: Coagulation intra vasculaire disséminé
DC	: Dose de charge
DMV	: Défaillance multiviscérale
EER	: Epuration extra rénale
EST	: Exsanguino-transfusion
Hb	: Taux d'hémoglobine
HMA	: Hôpital militaire Avicenne de Marrakech
IRA	: Insuffisance rénale aigue
OMS	: Organisation mondiale de santé
P.	: Plasmodium
PCR	: Polymérase Chain Reaction
QBC	: Quantitative Buffy Coat
RDC	: République démocratique du Congo
SP	: Sulfadoxine/pyriméthamine
TDR	: Test diagnostic rapide
TNF	: Tumor Factor Necrosis
WHO	: Worlth health organisation

A.INTRODUCTION

Le paludisme est un enjeu majeur de santé publique par la fréquence et la létalité de ses formes graves liées à *Plasmodium falciparum*. Selon l’OMS, le nombre de cas mondialement référencés annuellement s’élève à 100 millions, la mortalité touchant plus de 1 million de personnes par an, principalement de jeunes enfants africains de moins de 5 ans. 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 postaux) ^[1, 2, 3, 4].

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 dont 83 % à *Plasmodium falciparum*, provenant dans la majorité des cas d’Afrique subsaharienne. Les populations concernées sont les expatriés et les migrants vivant au Maroc et retournant à leur pays d’origine et surtout les voyageurs Marocains occasionnels en Afrique subsaharienne ^[5]. La précocité du diagnostic et l’adéquation du traitement sont les facteurs essentiels du pronostic. La plupart des formes graves ou fatales surviennent en raison d’un retard de prise en charge, par négligence des patients ou de leur entourage et/ou du fait de confusions diagnostiques.

Il est impératif de sensibiliser les voyageurs et les professionnels de santé à cette infection et aux mesures préventives à mettre en œuvre avant le départ, pendant le séjour et au retour d’une zone d’endémie. Aussi, toute symptomatologie, surtout la fièvre, au retour d’une zone impaludée doit faire suspecter un paludisme et impose un diagnostic parasitologique d’urgence. ^[6]

B. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Ce travail a pour objectifs de :

- Décrire le profil épidémiologique, clinique et biologique des cas de paludisme grave de l'étude

- Analyser les critères de gravité, motifs d'admission des patients en réanimation.

- Etudier la relation de cause à effet de la survenue d'un accès palustre grave.

- Proposer des recommandations.

C. MATERIEL ET METHODES

1. Type, lieu et période de l'étude:

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur 13 cas de paludisme grave, diagnostiqués au Service de Parasitologie Mycologie et traités au Service de Réanimation de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, durant la période comprise entre le 1^{er} Novembre 2003 et le 15 septembre 2011.

2. Patients de l'étude :

2.1. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans notre étude avaient été hospitalisés au service de réanimation avec comme diagnostic principal ou secondaire un paludisme grave.

Le diagnostic était confirmé par étude parasitologique positive du frottis sanguin mince et/ou de la goutte épaisse avec mise en évidence de *P.falciparum*.

Les critères de gravité utilisés pour le diagnostic sont ceux définis par l'OMS en 2000

Il s'agit des critères cliniques et biologiques suivants :

- Prostration
- Trouble de la conscience : score de Glasgow modifié < 10
- Crises convulsives généralisées répétées (plus de 2 en 24 heures)
- Détresse respiratoire
- Œdème pulmonaire : définition radiologique
- Etat de choc (PAS < 80 mmHg et signes périphériques d'insuffisance circulatoire)
- Saignement anormal
- Hémoglobinurie (urines rouge foncé, hémoglobinurie à la bandelette)
- Insuffisance rénale (créatinémie > 265 µmol/l et/ou oligurie < 400 ml/j)

- Hypoglycémie (glycémie < 2,2 mmol/l)
- Anémie grave (Hb < 5g/dl ou Ht < 15%)
- Acidose : bicarbonates < 15 mmol/l ± pH < 7,35
- Hyperlactatémie : lactates plasmatiques > 5 mmol/l
- Hyperparasitémie ≥ 4% chez le non immun.
- Ictère (clinique ou bilirubinémie totale > 50 µmol/l)

2.2. Critères d'exclusion :

Les critères d'exclusion étaient :

- L'absence d'infection prouvée à *P. falciparum*.
- les accès traités par antimalariques sans preuve parasitologique.
- L'absence de tout critère OMS 2000 de paludisme grave.

3. Recueil des données

Les données ont été recueillies sur une fiche d'exploitation préétablie, à partir des registres et des dossiers médicaux des patients hospitalisés pour paludisme à *P. falciparum*. « Annexe 2 »

Les informations recueillies pour chaque patient comprenaient :

- Des données épidémiologiques et cliniques :
 - L'âge et le sexe
 - La profession
 - Le pays visité
 - Durée du séjour en zone d'endémie
 - Type de séjour (professionnel, tourisme, familial...)
 - Chimio prophylaxie, observance de la chimio prophylaxie.
 - Délai entre le retour et les premiers symptômes

- Délai entre les premiers signes et la prise en charge (diagnostic et traitement)
- Délai d'hospitalisation en réanimation
- La gravité à l'admission en réanimation :
 - La sévérité initiale a été estimée par le calcul de scores de gravité en particulier Apache II et SAPS II.
 - Les critères de gravité du paludisme de l'OMS, pris en compte à l'admission et au cours du suivi en réanimation.
- Des données parasitologique et biologique ;
 - Frottis et goutte épaisse :
 - Espèces plasmodiales
 - Stades parasitaires
 - Parasitémie à l'entrée
 - Evolution de la parasitémie sous traitement
 - Co-infections, résultats des prélèvements bactériologiques.
 - Les données biologiques
 - NFS
 - Coagulation
 - Bilan hépatique
 - Paramètres fonctionnels rénaux (urée, créatinine)
 - Gazométrie
- Des données thérapeutiques :
 - Traitement antiparasitaire initial
 - Durée

- Traitements adjuvants non spécifiques.
- L'évolution
 - Durée du séjour en réanimation
 - Favorable
 - Défavorable
 - Cause de décès.

4. Analyse statistique :

L'analyse statistique décrit et présente les fréquences pour les variables qualitatives ainsi que les médianes, moyennes et écarts types pour les variables quantitatives.

D. RESULTATS ET COMMENTAIRES

1. Caractéristiques épidémiologiques des patients :

1.1. Age et sexe

L'âge moyen des patients reçus au service de réanimation est de 31+/-5 ans. Ils sont exclusivement de sexe masculin.

1.2. Origine des patients

Les patients sont de nationalité marocaine, nés et résidents au Maroc.

1.3. Antécédents pathologiques des patients

Aucun antécédent pathologique n'a été reporté chez nos patients, hormis une notion d'allergie chez un malade.

2. Estimation de l'état immunitaire :

Les patients ne résident pas en zone d'endémie palustre. Par conséquent ils sont non immunisés et présentent un haut risque de contracter une forme grave de paludisme.

2.1. Circonstances de contamination

2.1.1. Durée de séjour en zone d'endémie :

La durée moyenne de séjour en zone d'endémie était de 9,2 mois avec des extrêmes allant de 2 jours à 14 mois.

2.1.2 Pays de contamination :

Tous nos malades ont contracté la maladie sur le continent africain dans la zone subsaharienne. Sept patients avaient séjourné en république démocratique du Congo (RDC), quatre en côte d'ivoire, un au Mali et le dernier en Guinée.

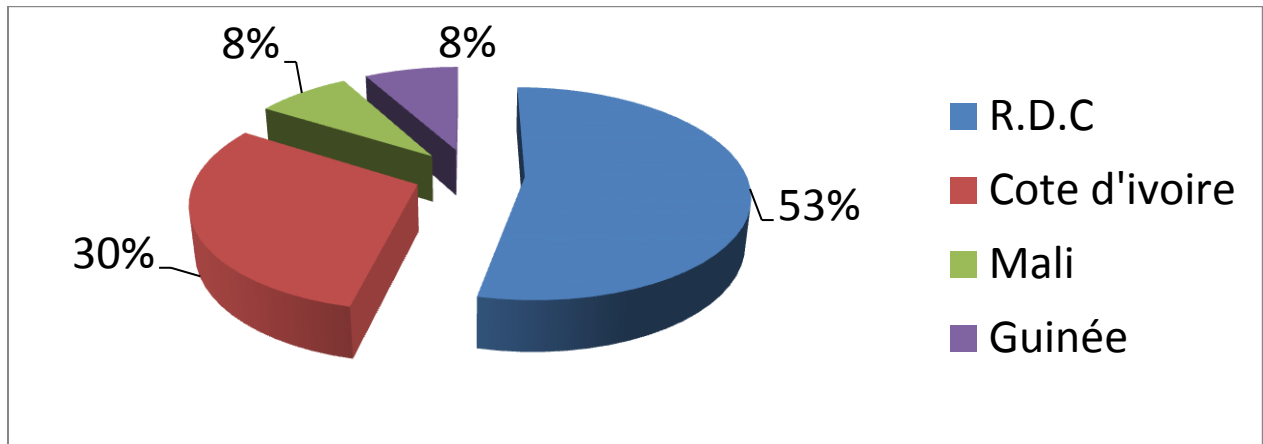


Fig 1 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES PAYS DE CONTAMINATION

2.1.3 Motif du séjour :

10 cas des sujets hospitalisés sont des militaires faisant parti du contingent marocain en RDC ou Cote d'ivoire, 1 cas est ouvrier de profession alors que les 2 autres cas sont des voyageurs ponctuels : 1 pour séjour touristique et l'autre pour un voyage d'affaire.

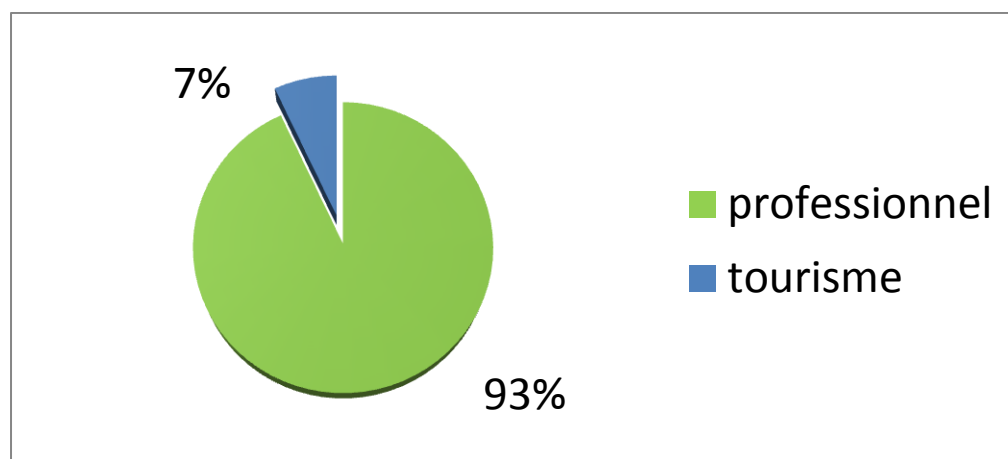


Fig 2 : REPARTITION DES CAS DE PALUDISME GRAVE SELON LE MOTIF DE SEJOUR EN ZONE D'ENDEMIIE PALUSTRE

2.2. Chimio prophylaxie :

La chimio prophylaxie était adaptée aux protocoles recommandés pour le pays visité chez 11 patients. Elle était à base de :

-Méfloquine dans 7 cas (58 %),

-L'association chloroquine-proguanil (savarine®) dans 4 cas (34 %),

Cette chimio prophylaxie a été jugée :

-Adéquate chez 4 patients (33%)

-Inadéquate dans le reste des cas (60 %), car arrêtée précocement après le retour (4 cas) ou prise de façon irrégulière en raison de la survenue d'effets indésirables (3cas).

Dans 1 cas (7%) aucune chimio prophylaxie n'était prise.

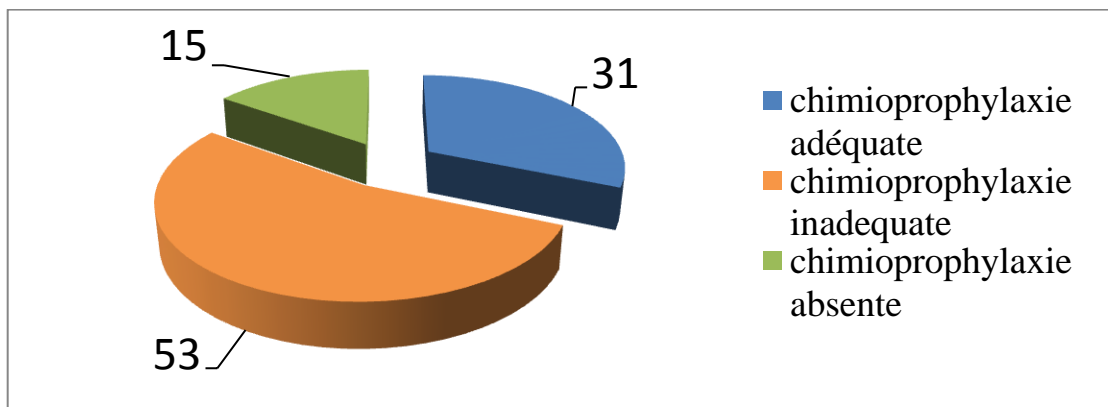


Fig 3 : CLASSIFICATION DE LA CHIMIO PROPHYLAXIE DES PATIENTS HOSPITALISES

3. Données anamnestiques :

3.1. Délai d'apparition des symptômes :

Il s'agit du temps écoulé entre la date du retour de la zone d'endémie et la date d'apparition de la première manifestation clinique. Ce délai était renseigné seulement chez 9 malades (soit 69% des cas), il était de 21 jours \pm 3 jours.

3.2. Description anamnestique :

Nos patients étaient admis au service de réanimation soit :

- Directement par le biais du service des urgences (5 cas soit 38 %). Chez ces patients, le délai entre les premiers symptômes et l'admission en réanimation était de 7jours \pm 3 jours.
- Après un séjour au service de médecine interne, d'une durée moyenne de 5 jours \pm 4 jours, le passage en réanimation correspondait à une aggravation secondaire (8 cas soit 62 %). (Voir tableau I)

Critères de transfert en réanimation	nombre de cas (%)
Détresse respiratoire	1(7%)
Coma	2(15%)
Prostration	1(7%)
Convulsion	1(7%)
Insuffisance rénale	1(7%)
Choc+ictère+acidose	1(7%)
Insuffisance rénale+coma	1(7%)

Tableau I : Critères de gravité conduisant au transfert des patients depuis le service de médecine interne vers la réanimation

4. Diagnostic du paludisme grave :

4.1. Diagnostic de présomption

Tous nos patients ont présenté une fièvre au retour de zone endémique.

4.2. Diagnostic de certitude

La technique de référence du diagnostic parasitologique du paludisme était utilisée et basée sur frottis sanguin et la goutte épaisse après coloration de May-Grünwald-Giemsa. Elle était suffisante pour confirmer le diagnostic du paludisme, identifier l'espèce et déterminer la parasitémie.

L'espèce plasmodiale principalement en cause était *Plasmodium falciparum* qui était la seule espèce impliquée dans (11 cas soit 84.60%) ou associée dans deux cas (soit 15.40%) au *Plasmodium ovale*. La parasitémie était élevée, elle était en moyenne de 12 % \pm 5.

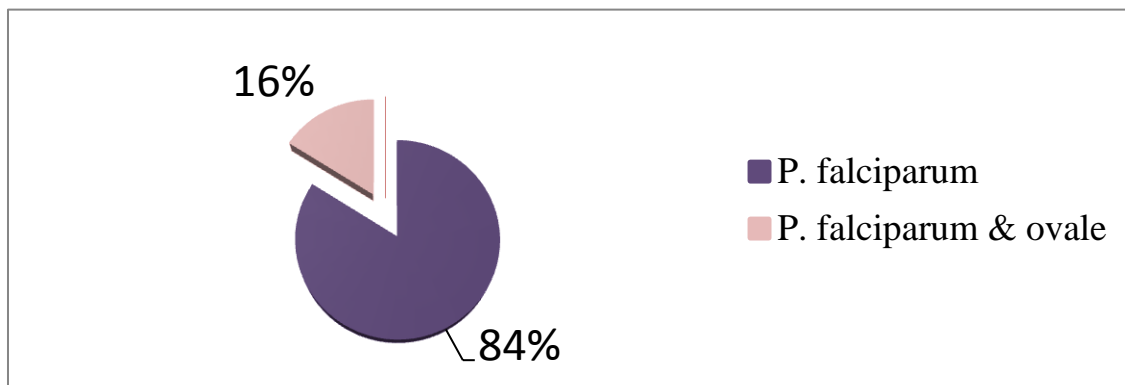


Fig 4 : REPARTITION DES ESPECES PLASMODIALES

5. Critères de gravité des cas recensés :

Les scores de gravité non spécifiques en particulier Apache II et SAPS II étaient respectivement de 38 ± 7 et 35 ± 5 après 24 h d'hospitalisation.

L'analyse des critères de gravité de l'OMS au cours des 4 premiers jours d'hospitalisation en réanimation montre que chaque patient avait au moins l'association de 4 critères de gravité établis par l'OMS. Quatre patients (30 %) avaient présenté au cours de l'évolution une détérioration neurologique avec un coma profond (score de Glasgow moyen à 5 ± 2).

Trois patients (23%) ont présenté une détresse respiratoire, dont un a évolué vers un SDRA authentique (avec $PaO_2/FiO_2 = 150 \pm 20$, des infiltrats radiologiques bilatéraux, sans signes d'insuffisance ventriculaire gauche).

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) était observée chez 3 de nos patients (soit 23 %) et a nécessité le recours à l'épuration extra rénale (EER) chez 2 patients.

Une CIVD biologique était présente chez 1 seul patient (soit 7%) et s'est avérée symptomatique, marquée par des hémorragies digestives hautes à type moelena et d'hématémèse, ayant nécessité plusieurs transfusions de culots globulaires.

Un patient avait rapporté une notion de somnolence avec prostration et une asthénie intense.

Par ailleurs, nous avons noté un cas d'hypoglycémie (8 %), deux cas d'anémie sévère (Hb < 5 g/dl) (17 %) et deux cas d'acidose métabolique (17 %) avec un pH moyen de $7,15 \pm 0,6$. Une hyperparasitémie $\geq 4\%$ était observée chez tous les patients.

De même, 5 de nos patients étaient ictériques (42 %) (Ictère clinique et/ou biologique bilirubinémie > $50\mu\text{mol/l}$) et 5 patients ont présenté une dégradation de l'état hémodynamique avec une défaillance circulatoire majeure (42 %).

Aucun cas d'hémoglobinurie macroscopique n'était observé.

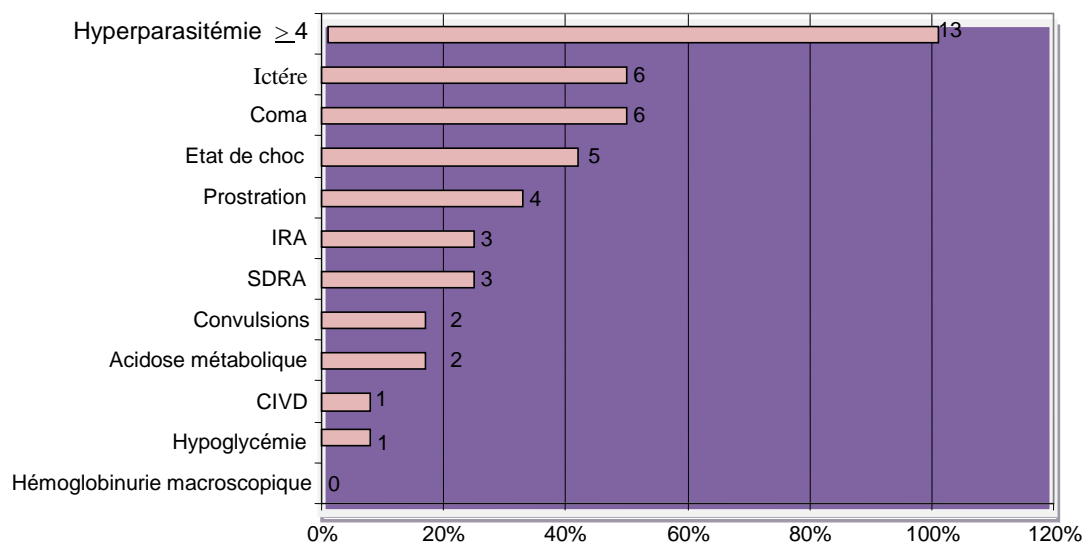


Fig 5 : Les critères de gravité OMS recensés à l'admission et au cours de l'hospitalisation.

6. Prise en charge des patients:

Le délai de la mise en route du traitement antipaludique était estimé à 5 ± 2 jours.

Le traitement était à base de quinine avec une dose de charge (DC) de 17mg/kg en quatre heures, puis relayé par une dose de 8mg/kg toutes les huit heures, jusqu'à négativation de la parasitémie qui était obtenue après 10 jours \pm 2 en moyenne.

La ventilation artificielle était entreprise chez 7 patients (52 %) : 6 comas profonds et 1 SDRA.

Le remplissage vasculaire et l'optimisation de la volémie étaient entrepris chez tous les malades, sous surveillance hémodynamique. Les amines vasoactives ont été indiquées chez 5 patients (42%).

Dans 2 cas d'insuffisance rénale aiguë, on a eu recours à l'EER (soit 15%).

Les anticonvulsivants (benzodiazépines, valproate de sodium, ...) ont été indiqués pour contrôler les convulsions chez 4 malades (30 %).

La transfusion de culots globulaires était indiquée chez 2 malades (15 %) pour maintenir un taux d'hémoglobine suffisant.

7. Contrôle, suivi du traitement et surveillance des patients :

Chez certains patients, des manifestations graves n'ayant pas été observées au moment du diagnostic de paludisme grave, sont survenues au cours de l'évolution de ce même accès palustre. Certains étaient directement liés au paludisme et d'autres aux complications de la réanimation.

Les complications faisant partie de la définition OMS 2000 du paludisme grave survenues au cours de l'accès sont :

- Coma : 1 cas (7 %)
- Etat de choc : 4 cas (30 %) dont un dans le cadre d'une défaillance multi viscérale
- syndrome de détresse respiratoire aiguë : 1 cas (7%)
- convulsion : 1cas (7%)
- hypoglycémie : 1 cas (7%)
- acidose : 2 cas (15 %)

- insuffisance rénale aigue: 1 cas (7%)

La principale complication liée à la réanimation était la pneumopathie nosocomiale essentiellement aux bactéries à Gram négatif chez 2 patients soit 15% des cas (un cas à *Acinetobacter baumannii* et un autre cas à *Pseudomonas aeruginosa*).

Concernant la durée de séjour en réanimation, elle était en moyenne de 13 ± 5 jours.

Les contrôles parasitologique ont été entrepris pour tous les patients survivants au 3^{ème}, 7^{ème}, et au 28^{ème} jour après instauration du traitement.

	Nombre (%)
Traitement spécifique	
- Quinine intraveineuse	13(100%)
- Dose de charge	13(100%)
Délai de négativation parasitémique (survivants)	5-10 jours
Traitement non spécifique	
- Ventilation mécanique	7(53%)
- Amines vasopressives	5(38%)
- Epuration extra rénale	2(15%)
- transfusion	2(15%)
Pneumopathies nosocomiales	2(15%)
Durée de séjour	13 ± 5 j
Mortalité	3(23%)

Tableau II : Traitements, évolution des malades

8. Evolution des patients :

L'évolution était favorable pour 10 patients (77%), mais on a déploré le décès de trois patients, soit un taux de mortalité de 23%.

Ces décès étaient liés à la défaillance multi viscérale (2 cas soit 17 %) et au SDRA (1 cas soit 8%).

Patient	Age	Prophylaxie	Retard diagnostique	Parasitémie	Durée de séjour	Cause de décès
1	32	Inadéquate	10j	9%	170j	SDRA
2	38	Inadéquate	6j	15%	90j	DMV
3	29	Inadéquate	7j	12%	67j	DMV

Tableau III : Caractéristiques des patients décédés.

E. DISCUSSION

I. Epidémiologie du Paludisme:

I.1. Etat du paludisme dans le monde

Le paludisme est un enjeu majeur de santé publique par la fréquence et la létalité de ses formes graves liées à *Plasmodium falciparum*. Selon l’OMS, le nombre de cas mondialement référencés annuellement s’élève à 100 millions, la mortalité touchant plus de 1 million de personnes par an, principalement parmi les jeunes enfants africains de moins de 5 ans. ^[7]

Ces chiffres sont en constante augmentation du fait de la majoration des flux de voyageurs en provenance de zones impaludées et du manque de sensibilisation de ces populations, aux risques et mesures préventives, entraînant fatalement un retard diagnostique responsable de formes létales. ^[8]

I.2. Etat du paludisme dans le Maroc :

Depuis des siècles, le Maroc, pays d’Afrique du Nord très riche en milieux aquatiques, a connu de grandes endémies meurtrières du paludisme, allant jusqu’à 30 % de mortalité dans certaines localités ^[9]. Pour faire face à cette situation, le Maroc, commença en 1912 la lutte contre le paludisme.

En 1919 fut crée le premier service de lutte antipaludique.

En 1928 et 1929, une épidémie massive intéressa tout le pays. A partir de cet épisode furent entrepris d’importants travaux d’assainissement autour des villes de Kenitra, Casablanca et Meknès.

De 1930 à 1934, des études paludimétriques permettent d’établir avec précision l’aire d’extension du paludisme ^[10].

En 1945, le paludisme reste localisé à la façade atlantique du Maroc : le long du littoral sévissait un « paludisme des marécages ». Parallèlement, au pied des montagnes on trouvait un « paludisme des sources et des émergences ». Entre ces deux bandes principales, quelques bandes transversales représentaient le « paludisme d’irrigation » ^[10].

A la fin des années 40, la lutte antivectorielle, permettait une décroissance rapide du nombre des cas et leur redistribution en foyers dispersés.

A partir de 1960, le Maroc réoriente sa politique de santé en créant une infrastructure sanitaire de base polyvalente. En 1961, est créé le service central d'éradication du paludisme. En 1962, un accord est conclu avec l'OMS pour une pré-éradication du paludisme dans le pays.

Jusqu'en 1970, environ 600 000 habitants étaient protégés par des aspersion intra-domiciliaires de DDT.

La neutralisation des foyers a pu être maintenue jusqu'en 1978. A partir de 1979, d'anciens foyers se réactivent : Khémisset en 1979 (397 cas), Beni Mellal, Chefchaouen, Nador et El Hoceima (318 cas) en 1984, Larache en 1985 (713 cas). En 1986, la transmission est interrompue à Beni Mellal, El Hoceima et Nador, mais 597 cas étaient encore notifiés à Chefchaouen et Larache. En 1987 se réactivent aussi les foyers de Fès, Meknès, Khouribga et Tétouan (1287 cas). En 1988, outre les foyers déjà cités on assistait à la réactivation de nouveaux foyers à Taounate, Taza (550 cas), Settat, El Kelaa, Khénifra et Khémisset en 1989^[10].

Pour les neuf premiers mois de 1990, 639 cas ont été notifiés. En 1995, 164 cas ont été diagnostiqués et 102 en 1996 dont 57 cas locaux. « Les cas autochtones ont été enregistrés dans des microfoyers répartis dans le milieu rural des provinces d'El Hoceima, Taounate, Béni Mellal et El Kelaa ». En 1997, la transmission autochtone s'est maintenue au niveau de la province de Taounate et deux foyers sont réapparus au niveau des provinces de Chefchaouen et de Khouribga indemnes depuis plusieurs années. Le nombre de cas de paludisme en 1997 était de 125 dont 49 étaient importés de l'étranger ^[10].

Plasmodium vivax est quasiment la seule espèce parasitaire autochtone (aucune chimiorésistance à cette espèce n'a été décrite). Le dernier cas dû à *Plasmodium falciparum* remonte à 1974, mais des cas importés persistent ^[10].

Depuis 2005, aucun cas de paludisme autochtone n'a été dépisté au Maroc. Cependant, on constate une augmentation permanente des cas de paludisme importé (75 en 2007) ^[11]. On estime qu'une 100aine de cas sont notifiés chaque année parmi les militaires assurant des missions humanitaires, les touristes, les hommes d'affaires et les étudiants se rendant en zone

subsaharienne et aussi au sein des sujets immuns résidents en zone impaludée et perdant leur état de prémunition au cours de leur séjour au Maroc.

En mai 2010, l'Organisation mondiale de la Santé a certifié le Maroc pays indemne de paludisme autochtone, attestant la capacité du pays à maintenir cette élimination, grâce notamment à la vigilance des services sanitaires responsables de la lutte contre le paludisme.

Le 2 septembre 2010, le ministère marocain de la santé a confirmé 2 cas de paludisme à *P. falciparum* dans le quartier de Hay Hassani, à Casablanca (nord ouest du pays). Les investigations menées jusqu'à ce jour n'ont pu identifier d'autres cas suspects ni l'origine de la contamination. Des mesures de contrôle ont été prises par les autorités.

Au Maroc, la surveillance épidémiologique du paludisme repose sur la déclaration obligatoire de cette maladie aux autorités médicales les plus proches. Cette déclaration est réglementée par le décret Royal n° 554-65 du 17 Rabii I 1387 (26 juin 1967) et dont les modalités d'application sont fixées par l'arrêté Ministériel n° 683-95 du 30 Chaoual 1415 (31 mars 1995) ^[12].

II. PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME GRAVE :

Les grandes études cliniques des vingt dernières années, issues de travaux réalisés en Afrique subsaharienne et en Asie, ont permis de mieux comprendre les mécanismes conduisant à l'accès palustre grave ^[13]. Les principaux mécanismes pathogènes impliquent l'hôte et le parasite dans des interactions particulièrement complexes et souvent synergiques : séquestration des hématies parasitées qui adhèrent à l'endothélium vasculaire (cytoadhérence), réaction immunitaires et inflammatoires (réponse humorale), et dysfonction de l'hémostase ^[14, 15, 16].

II.1. La cytoadhérence

La séquestration parasitaire dans le réseau vasculaire de l'hôte est essentiellement expliquée par le phénomène de cytoadhérence des hématies parasitées à la cellule endothéliale qui implique de multiples interactions *ligand* hématie – *ligand* endothélium. Les principaux *ligands* de la paroi des hématies parasitées sont les *P. falciparum erythrocyte membrane protein* (PFEMP) 1 et 2, des protéines riches en histidine (HRP), le *ring erythrocyte surface*

antigen (RESA) et les rifines. Les principaux *ligands* de la surface endothéliale font partie de la superfamille des immunoglobulines (*integrin cellular adhesion molecule* [ICAM] 1, *vascular cell adhesion molecule* [VCAM] 1, *platelet endothelial cell adhesion molecule* [PECAM] 1), des glycoprotéines (CD36, sélectine E, thrombospondine, sélectine P) ou des glycoaminoglycanes comme le chondroïtine sulfate A [17, 18, 19].

Les hématies parasitées séquestrées obstruent partiellement les capillaires, réduisant ainsi le flux sanguin, notamment dans le cerveau. Ce phénomène est majoré par la diminution de la déformabilité des hématies parasitées et par la présence de rosettes (une hématie parasitée agglutine plusieurs hématies saines) [20,21]. Néanmoins, cette séquestration parasitaire ne semble que rarement arrêter complètement le flux sanguin, puisque, à la différence de l'infarctus cérébral où l'ischémie est souvent irréversible, au cours du neuropaludisme la récupération est volontiers complète et l'ischémie cérébrale est rare. [22, 23]

II.2.Réponse humorale

Elle combine la réaction immunitaire et la réponse inflammatoire, ce qui correspond schématiquement à l'intense activation immunitaire induite par le parasite, impliquant les macrophages et les lymphocytes T. Il en résulte une augmentation franche du taux des cytokines pro-inflammatoires (interleukines 1, 6 et 8, *tumor necrosis factor* [TNF]) qui vont à leur tour activer les macrophages, stimuler fortement la cytoadhérence, favoriser la synthèse de radicaux libres et la libération in situ d'oxyde nitrique. Néanmoins, les taux de cytokines peuvent aussi être élevés au cours du paludisme simple à *P. vivax*, suggérant que ce mécanisme puisse contribuer à la gravité mais sans être à lui seul suffisant. Cette hypothèse est renforcée par l'absence d'effet net d'un traitement par les anticorps anti-TNF, par les corticoïdes ou par les immunomodulateurs au cours du paludisme grave [16,24].

II.3.Rôle des plaquettes et de la coagulation

Au cours du paludisme grave, la coagulation et les plaquettes sont activées. En revanche, la CIVD est rare. Les plaquettes sont fortement impliquées dans les interactions entre les hématies parasitées, les leucocytes et l'endothélium vasculaire [25, 26]. Certains auteurs ont même suggéré qu'elles assuraient le lien entre la cytoadhérence, la réponse humorale et les anomalies de la coagulation. Toutes les cellules activées favorisent un orage de l'inflammation et de la coagulation, et contribuent à libérer des microparticules cellulaires dans la circulation. Les microparticules circulantes sont des marqueurs d'activation cellulaire

dont la présence peut être induite par l'action de cytokines comme le TNF ou par l'action proapoptotique des hématies parasitées. Ces microparticules circulantes peuvent conduire à l'activation des caspases, comme cela a été démontré chez la souris dans le mécanisme responsable de la thrombopénie qui s'avère corrélée à une augmentation des microparticules circulantes d'origine plaquettaire ^[27]. La présence de microparticules circulantes d'origine endothéliale a été rapportée chez l'homme comme un facteur de gravité du paludisme avec composante neurologique et forte mortalité ^[28].

III. Caractéristiques épidémiologiques des patients :

III.1. Age et sexe

L'âge moyen de nos patients (31ans) est inférieur à celui rapporté dans l'étude de P. Corne , K. Klouche (hôpital Lapeyronie, Montpellier France) 44 ans^[29] , mais reste comparable à celui observé dans l'étude rapportée par B. Charra et all CHU Ibn Rochd (Casablanca) Maroc (30 ans) ^[30]. Une population jeune est plus dynamique et donc plus exposée aux voyages, que ce soit pour les études, pour le travail ou encore pour le service militaire.

La prédominance masculine notée dans notre étude est liée au type de recrutement au sein de la collectivité militaire, dominé essentiellement par une population masculine ainsi que par le comportement masculin qui est différent de celui chez la femme en termes de respect des mesures prophylactiques.

III.2. Origine des patients :

Tous nos patients étaient d'origine marocaine, sans antécédent de résidence en zone d'endémie palustre. Ils sont donc non immuns et à haut risque de contracter une forme grave potentiellement mortelle. Cette constatation renforce la thèse selon laquelle une protection immunitaire, même partielle, est acquise chez les sujets ayant vécu de nombreuses années au contact du parasite sans chimioprophylaxie. Il semble que même si une part importante de l'immunité antipalustre est perdue en quelques années d'absence d'exposition à l'infection plasmodiale, une immunité résiduelle persiste plusieurs dizaines d'années, peut être toute la vie, particulièrement celle qui protégerait contre les formes graves du paludisme ^[31].

III.3. pays du séjour :

Les données épidémiologiques au Maroc font état de 100% de contamination en Afrique Subsaharienne ^[32]. En effet, tous nos patients ont contracté la maladie sur le continent africain dans la zone intertropicale en RDC, en côte d'Ivoire au Mali et la Guinée.

	CHU Ibn Rochd (Casablanca) Maroc	Hôpital Lapeyronie, Montpellier France	Notre étude
période de l'étude	1996-2001	Octobre 1997 et avril 2004	Novembre 2003 - Aout 2011
Nombre de patients	10	32	13 cas
pays de séjour	Côte d'ivoire	Burkina-Faso, Cameroun, côte d'ivoire, Mali et la Guinée.	(RDC), côte d'ivoire, Mali et la Guinée

IV. FACTEURS RESPONSABLES DE LA SURVENUE D'UN PALUDISME GRAVE :

Comme dans la plupart des études rapportées sur le paludisme d'importation, les aspects épidémiologiques les plus souvent associés à la survenue d'une forme grave au cours du paludisme d'importation sont le statut non immun des patients, l'absence d'une chimioprophylaxie appropriée et le retard diagnostique [33, 34, 35,36].

IV.1. Séjour en zone d'endémie palustre (répartition géographique de *Plasmodium falciparum*) :

Le paludisme autochtone ou transfusionnel étant rare, un séjour en zone d'endémie est nécessaire afin de contracter la maladie. Tous nos patients ont été infectés par *P.falciparum*.

La répartition actuelle de *P falciparum* est illustrée sur la figure 6.

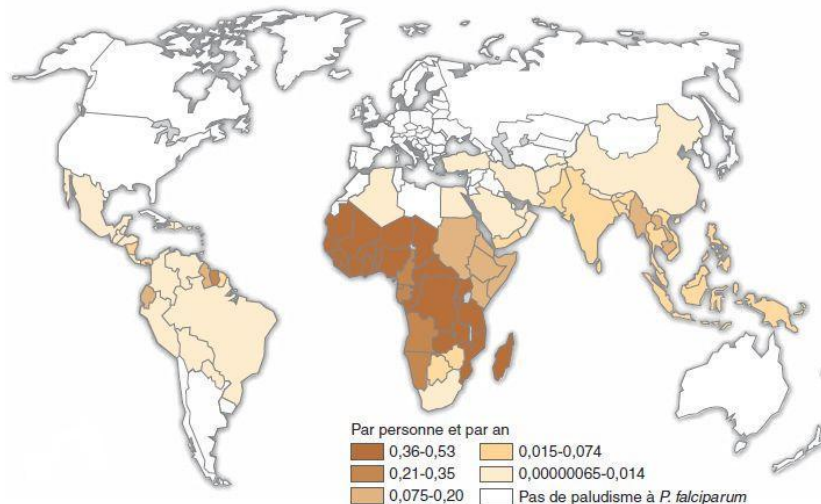


Fig. 6 : Régions d'endémie palustre (d'après l'OMS 2010) [38]

IV.2. Infection par *Plasmodium falciparum* :

Le mécanisme suivant lequel le parasite à travers sa biodiversité, exprime des caractères cliniques différents, a été de nombreuses fois suspecté. En partant de ce principe, la pathogénèse pourrait être liée à l'hétérogénéité de virulence entre les diverses souches de *P falciparum*. Il est en effet licite de penser qu'une grande variabilité génotypique et phénotypique telle qu'elle est constatée pour *P falciparum*, puisse être à l'origine d'un spectre de formes cliniques larges. Cette notion de virulence s'apparenterait ainsi à celle que l'on peut

observer dans les domaines de la bactériologie ou de la virologie. Bien qu'aucun facteur de virulence (ou de Pathogénicité) n'ait clairement été identifié [37, 38,39].

IV.3.Infection par *Plasmodium knowlesi* :

Les quatre espèces de *Plasmodium* connus pour causer le paludisme comprennent *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae*. Une cinquième espèce, *Plasmodium knowlesi*, qui n'affectait que les primates (singes et macaques) a récemment été identifiée comme un agent pathogène pour les humains.

Le premier cas de paludisme à *P. knowlesi* a été rapporté en 1965 de Pahang, péninsulaires Malaisie. [41] A cette époque, une étude à grande échelle a été lancée en Pahang pour enquêter si le paludisme était une zoonose, et a conclu qu'il s'agissait d'un événement extrêmement rare. Cependant, en 2004, une grande population infectée par *P. knowlesi* a été identifiée dans la Malaisienne de Bornéo. [158]

Depuis, il ya eu des rapports de cas de *P. knowlesi* chez les humains en Malaisie péninsulaire, Philippines, Singapour et la Thaïlande. [40] Ce parasite est transmis par la piqûre d'un moustique «anophèle leucosphyrus».

IV.3.1.Transmission :

Plasmodium knowlesi semble se produire dans les régions qui seraient libres des quatre autres types de paludisme humain. Il existe deux modes possibles de transmission aux humains : soit à partir d'un singe infecté à un humain ou d'un humain infecté à un autre. Les gamétocytes du parasite peuvent apparaître dans le sang entre le 10^{ème} et le 12^{ème} jour d'infection. *Plasmodium knowlesi* est moins répandu en Afrique, car il semble que les sujets Noirs d'Afrique occidentale ont un Duffy-négatifs, antigène qui peut être un facteur diminuant la capacité du parasite à se lier aux globules rouges du sang.

IV.3.2.Pathogénicité et période d'incubation :

Période d'incubation de *P. knowlesi* est d'environ 12 jours. - La plus courte durée de tous les paludismes connus qui infectent les humains et les primates [42] *P. knowlesi* a un cycle de 24 heures asexuée.

IV.3.3.Présentation clinique chez l'homme :

Les symptômes de *P. knowlesi* chez les humains comprennent des maux de tête, fièvre, frissons et sueurs froides. Le diagnostic au laboratoire en utilisant la PCR, peut également présenter des niveaux élevés de protéine C-réactive et la thrombocytopenie chez le patient ^[42].

IV.3.4.Diagnostic

P. knowlesi est diagnostiqué par l'examen des frottis sanguins. L'apparence de *P. knowlesi* est semblable à celui de *P. malaria* et peu probable pour être correctement diagnostiqué sauf en utilisant des essais de détection moléculaires ^[43] dans un laboratoire de référence au paludisme.

Il existe plusieurs méthodes pour détecter et diagnostiquer *P. knowlesi* ^[42]. À l'heure actuelle, la PCR et la caractérisation moléculaire sont les méthodes les plus fiables pour le détecter. La PCR identifie la protéine parasite, mais elle n'est pas rapide et ne peut pas être utilisée pour l'identification de routine. Les kits de diagnostic rapide peuvent ne pas reconnaître *P. knowlesi* en raison de sa spécificité. Les techniques de microscopie peuvent également être utilisées pour détecter la présence du parasite *P. knowlesi* dans les érythrocytes. Cependant, cette technique n'est pas fiable parce que *P. knowlesi* peut également être confondu avec *P. malariae* en raison de leurs similitudes morphologiques.

IV.4. Facteurs liés à l'hôte :

IV.4.1.Rôle de l'immunité :

L'état immunitaire constaté entre un sujet autochtone vivant en zone de transmission intense et stable de la maladie et un voyageur qui n'a jamais été exposé au parasite diffère largement. L'immunité acquise résulte d'un processus lent et progressif. Elle est incomplète et de type non stérilisant. Elle est labile, disparaissant lentement à l'arrêt de l'exposition. Les sujets neufs tels les enfants autochtones ou les sujets transplantés ne peuvent se défendre contre le protozoaire. Cet état immunitaire ne s'installe qu'au prix d'une infection régulière et répétée. En zone d'endémie, on admet qu'il faut atteindre l'âge de 4 à 5 ans, pour que les enfants soient porteurs d'une résistance relative, dont le caractère incomplet a justifié le terme de « prémunition ». Les sujets prémunis ne sont pas à l'abri des réinfections, mais leur parasitémie modérée, devient cliniquement muette ou peu bruyante; le paludisme grave est exceptionnel. Cet état pauci symptomatique ne persiste que grâce aux réinfections et peut disparaître en un à deux ans si le sujet quitte la zone d'endémie (ou se soumet à une

chimioprophylaxie rigoureuse). L'immunité acquise limite la multiplication du parasite. Elle est spécifique de l'espèce plasmodiale et peut-être de souche. Le rôle des mécanismes humoraux a été clairement démontré en protégeant des sujets neufs par transfert passif de sérum immun ^[44] ; de la même façon, les mères prémunis transmettent in utero des immunoglobulines G à leur enfant qui est ainsi protégé pendant les 3 à 4 premiers mois de la vie.

Le rôle de l'immunité cellulaire est aussi important. Elle intervient entre autre pour promouvoir la réponse humorale. La coopération entre cellules monocytaires et anticorps spécifiques joue un rôle essentiel dans l'élimination des hématies parasitées et la phagocytose des mérozoïtes libres chez les sujets prémunis. Cette prémunition représente une véritable « tolérance » vis-à-vis des substances antigéniques exprimées par le parasite. Bate et Playfair ont démontré que les infections successives induisent progressivement une plus faible libération en cytokines ^[44, 45].

On comprend ainsi pourquoi un sujet non-immun est un sujet à risque de paludisme grave. Cependant, les études cas/témoins effectuées jusqu'à ce jour n'ont pas permis de mettre en évidence un taux d'anticorps spécifique plus faible chez les patients atteints de paludisme grave par rapport à ceux présentant des accès paroxystiques simples. Ils n'en reste pas moins que les personnes avec un statut immunitaire peu développé ou diminué sont plus à risque de paludisme grave comme nous le verrons plus loin. Néanmoins, des études récentes suggèrent que l'immunité contre les formes graves non neurologiques pourrait s'acquérir rapidement, après un à deux épisodes infectieux ^[46].

IV.4.2. Rôle des traits génétiques :

La coïncidence géographique entre la prévalence élevée de certaines anomalies génétiques et l'endémie a suggéré un rôle protecteur de ces traits contre la malaria sévère. Cette hypothèse a été confirmée pour la drépanocytose, l' α -thalassémie, le groupe sanguin O, et le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase ^[47]. De même les sujets porteurs des antigènes HLA Bw53 ou DRw13 ont moins de risque de développer un accès grave. A l'inverse, les sujets porteurs de certaines variantes codant pour l'expression de cytokines comme le TNF (allèle TNF-308A et neuropaludisme ; allèle TNF-238A et anémie grave), ou pour un récepteur endothélial impliqué dans la cytoadhérence des globules rouges infectés comme l'ICAM-1, ainsi qu'au niveau du récepteur TLR-4 impliqué dans l'inflammation ont une probabilité plus

élevée d'être atteints de paludisme grave [46, 48, 49, 50]. Cela souligne que la susceptibilité génétique du paludisme grave est complexe et hétérogène, impliquant vraisemblablement plusieurs gènes. Par ailleurs, des études familiales menées récemment suggèrent un rôle prépondérant de la région 5p31-q33 dans le contrôle de la parasitémie.

IV.5. Augmentation des résistances médicamenteuses :

L'espèce plasmodiale la plus fréquente, *P.falciparum*, responsable du paludisme grave est la principale concernée par la chimiorésistance. A partir de 1960, l'apparition de souches résistantes à la chloroquine a été rapportée en Asie du Sud-est et en Colombie. Cette résistance s'est étendue de façon rapide et touche en particulier une grande partie de l'Afrique, continent largement pourvoyeur de cas de paludisme grave d'importation. Une illustration de la chloroquinorésistance est faite dans la figure 7. Les mécanismes de chimiorésistance opposés par le parasite aux antipaludiques commencent à être mieux connus. Ils sont complexes, généralement associés à des mutations chromosomiques. La génétique des populations parasitaires, abordée depuis le début des années 1990, devrait éclairer l'épidémiologie de la chimiorésistance. On suppose une forte variation de la fréquence allélique dans la phase initiale de sélection de mutants par la pression médicamenteuse, un équilibre de sélection/mutation variable selon la taille des populations, des brassages faibles dans les îles ou élevés dans les populations denses d'Afrique. Il faut rappeler que trois populations (Homme, anophèle, *Plasmodium*) sont en interaction, que tous les stades parasitaires évoluant chez l'homme sont haploïdes et que la recombinaison méiotique survient chez le moustique [51,52].

IV.5.1. Résistance à la chloroquine et aux lysosomotropes :

L'activité la plus spectaculaire de la chloroquine est sa capacité à se concentrer à partir de niveaux nanomolaires hors du parasite jusqu'à des niveaux millimolaires dans la vacuole digestive du trophozoïte érythrocytaire (lysosomotropie). C'est à ce niveau qu'elle inhibe la digestion de l'hémoglobine et qu'elle se fixe à l'hématine. Le mécanisme moléculaire de la chloroquinorésistance n'est pas encore élucidé. La caractéristique commune des isolats résistants est une altération de l'accumulation de la chloroquine dans la vacuole digestive. Les théories dominantes suggéraient que ces défauts d'accumulation étaient dus à une altération des gradients de pH et/ou de la perméabilité membranaire en conséquence d'un mécanisme d'efflux. Il apparaît maintenant que la chloroquinorésistance implique une captation diminuée

de la molécule. Une spécificité structurale élevée de l'accumulation de médicaments est observée, ce qui implique le rôle soit d'un transporteur perméase spécifique soit d'une molécule associée à l'hématie dans la vacuole digestive.

Cette découverte a abouti à la localisation dans la membrane de la vacuole digestive de *P.falciparum* d'une protéine, Pgh1, analogue aux P-glycoprotéines surexprimées dans les cellules cancéreuses où elles fonctionnent comme des pompes expulsant les médicaments cytotoxiques.

Des études récentes ont démontré que les mutations au niveau du gène PfMDR1 sont responsables d'une résistance à la chloroquine et à plusieurs antimalariques ^[53].

IV.5.2. Résistance aux antifoliques et autres antimétabolites :

Les mutations ponctuelles du gène de PfDHFR sont les bases moléculaires de la résistance de *P. falciparum* à la pyriméthamine et au cycloguanil comme nous l'avons précédemment vu. Les isolats de *P. falciparum* provenant d'échecs prophylactiques du proguanil ou d'échecs thérapeutiques de la sulfadoxine/pyriméthamine (SP) présentent une résistance *in vitro* à la fois au cycloguanil et à la pyriméthamine. La substitution S108N est la mutation primaire associée à la résistance à la pyriméthamine ou au cycloguanil en Afrique et en Asie du Sud-est. En Amérique du Sud, on rencontre également la substitution S108T. Les mutations additives les plus fréquentes étaient N511 et C59R. Dans des conditions physiologiques, la concentration sanguine en folates peut influencer l'effet de la sulfadoxine, ceci pouvant expliquer des échecs du SP sur des isolats de *P. falciparum* avec la seule mutation S108N sur PfDHPS. Il a été initialement évoqué que des mutations sur le gène de la dihydroptéroate synthétase (PfDHPS, la cible des antifoliques) pourraient être responsables de la résistance à la sulfadoxine. Effectivement, des mutants PfDHFR sont sélectionnés durant un traitement SP. L'atovaquone, dont la cible est supposée être le cytochrome b dans la voie métabolique des pyrimidines, est, en association avec le proguanil, disponible pour le traitement du paludisme. Comme pour les antifoliques, l'utilisation de l'atovaquone non associée contre *Plasmodium falciparum* sélectionne rapidement des mutants résistants ^[54].

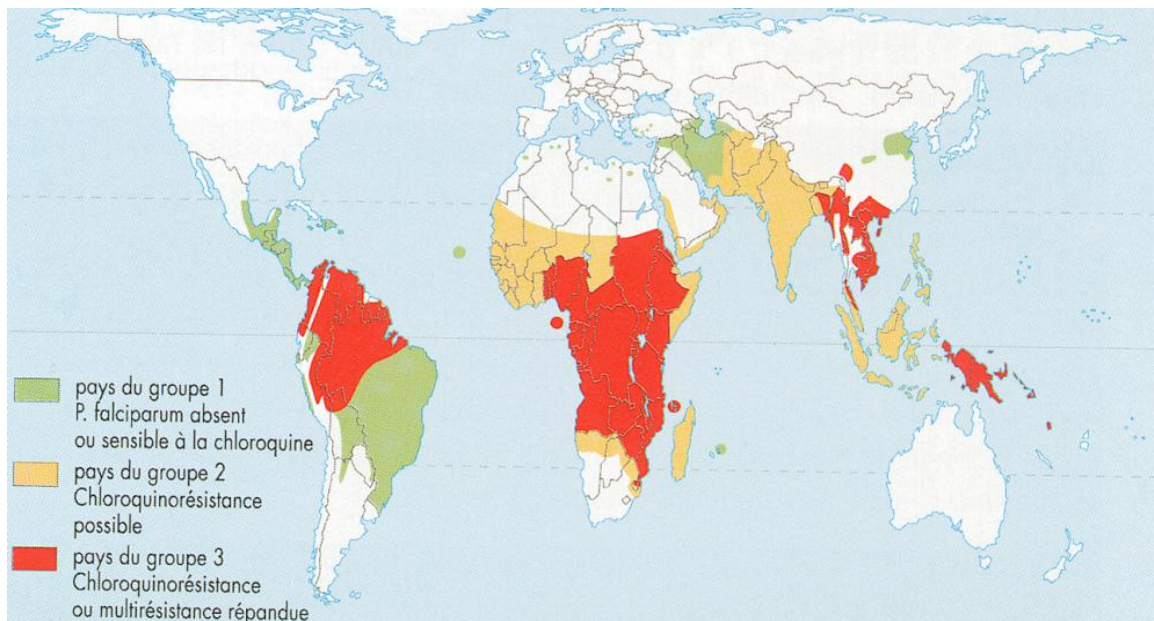


Fig. 7 : La prévalence de la chloroquinorésistance (D'après l'OMS 2010) ^[38]

IV.6. Retard du diagnostic et du traitement :

Le délai de diagnostic du paludisme grave d'importation représente le temps qui s'écoule entre le retour du voyage et la confirmation parasitologique. Les causes de ce retard sont la négligence des patients ou de leurs entourages et parfois les erreurs diagnostiques devant les formes atypiques. En effet plusieurs patients présentant un syndrome fébrile avec des troubles mineurs de la conscience (désorientation, obnubilation) et qui ne consultent pas ou consultent tardivement dans les services des urgences peuvent être l'objet d'un retard de diagnostic et de mise en route du traitement spécifique du paludisme grave.

Le délai du recours aux soins correspond au temps écoulé entre l'apparition des signes et l'établissement du diagnostic.

La durée moyenne du séjour en zone d'endémie de nos patients était de 9,2 mois (02 à 14 mois).

Le délai moyen entre le retour de la zone d'endémie et l'apparition des premiers symptômes dans notre étude était de 21 jours \pm 2 jours.

Le délai de prise en charge qui correspond au retard thérapeutique était en moyenne 5 \pm 2 jours.

Le retard diagnostique est la troisième caractéristique épidémiologique associée à un plus fort risque de développer un paludisme grave. Il a été rapporté que même dans les conditions les

plus défavorables, aucun accès palustre du à *P. falciparum* n'évoluait vers un accès grave s'il était traité dès les premiers signes de l'accès palustre simple et à l'inverse, un accès palustre à *P. falciparum* non traité pouvait évoluer vers une forme grave de paludisme dans les 36 à 48 heures suivant l'apparition des symptômes ^[55,56].

Par comparaison avec les deux études marocaine et française citées ci-dessous, le délai du recours aux soins dans notre étude était assez court pour les 2/3 des patients et par conséquent une prise en charge assez précoce.

	CHU Ibn Rochd (Casablanca) Maroc	Hôpital Lapeyronie, Montpellier France	Notre étude
Délai entre apparition des premiers symptômes et le traitement	9 jours	6 jours	5 jours chez 66% des cas.

Le diagnostic et le traitement précoce de l'accès palustre restent les seuls garants d'une évolution favorable ^[57].

IV.7. Non respect des règles de chimioprophylaxie :

Seule une chimioprophylaxie bien conduite et des mesures de protection contre les piqûres de l'anophèle permettent d'éviter la survenue de paludisme grave. Néanmoins aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale du *P. falciparum*.

	CHU Ibn Rochd (Casablanca) Maroc	HôpitalLapeyronie, Montpellier France	Notre étude
Chimioprophylaxie	Inadéquate 100%	Adequate 6 % Inadéquate 32 % absente 62 %	Adéquate 33% Inadéquate 59% Absente 8%

S'agissant du protocole de chimioprophylaxie suivi dans notre étude, 33% de nos patients avaient déclaré suivre une chimioprophylaxie correcte qui est largement supérieur à celle notée pour les 2 autres études. Cela peut être expliqué par la discipline au sein des militaires, majoritaires dans notre étude. Il est à noter que depuis janvier 2003, un protocole à base de méfloquine pendant une durée de 3 à 9 mois a été adopté chez les militaires en mission humanitaire en Afrique subsaharienne. Cette attitude différente des recommandations, est guidée par l'expérience marocaine encourageante acquise lors de la mission au RDC. L'absence de chimioprophylaxie ou une chimioprophylaxie inadaptée sont des facteurs de risque pour l'évolution vers une forme grave de paludisme. En effet, dans notre étude, 08 % des patients n'avaient pas pris de chimioprophylaxie et 59% avaient une chimioprophylaxie inadéquate en raison d'un arrêt trop précoce et/ou d'une prise irrégulière. Toutefois, plusieurs études ont montré que la plupart des cas de paludisme grave surviennent chez des patients n'ayant adopté aucune mesure préventive contre les piqûres de l'anophèle et/ou n'ayant pas reçu de chimioprophylaxie adaptée ^[57,58]. On comprend donc qu'il y a beaucoup de progrès à faire pour favoriser l'accès aux conseils et à l'information concernant les voyages en zone d'endémie.

V- LE PALUDISME GRAVE EN REANIMATION :

La définition de critères stricts imposant le transfert sans délai en unité de réanimation est essentiel pour tout médecin réanimateur prenant en charge un paludisme à *P. falciparum*.

V.1.les critères du paludisme grave de l’OMS :

L’OMS a défini en 1990 le paludisme grave comme la présence de formes asexuées de

P. falciparum dans le sang associé à un ou plusieurs critères dits majeurs ^[59]. Dans cette définition, des critères mineurs ne permettant pas à eux seuls de parler de paludisme grave mais devant inciter à la vigilance étaient également définis.

En 2000, de nouveaux critères ont été édités par l’OMS. Ces critères sont de deux types, cliniques et biologiques, la notion de critères mineurs disparaissant « Annexe1 ».

V.2.Les critères du paludisme grave de l’OMS de 2000 sont ils adaptés à la réanimation ?

Par rapport à ceux de 1990, les critères de l’OMS de 2000 ont l’immense avantage pour un médecin ne disposant pas d’un laboratoire très étoffé de permettre le diagnostic de paludisme grave sur des éléments purement cliniques. Ils intègrent par ailleurs tous les troubles de la conscience quelle que soit leur profondeur, ainsi que la présence d’un ictère. Cependant sont-ils pour autant synonymes de « paludisme de réanimation » ?

Compte tenu de ces données et d’une revue de la littérature récente sur le paludisme grave d’importation, la révision 2007 sous forme de Recommandations pour la pratique clinique (RPC 2007) de la conférence de consensus française de 1999, consacrée au paludisme d’importation à *P. falciparum*, a pu aboutir à l’élaboration d’une définition du paludisme grave d’importation de l’adulte d’utilisation plus adaptée à la prise en charge des patients dans un contexte non endémique^[60]. « Annexe 3 ».

V.3. Les critères de paludisme grave en réanimation :

Les critères de gravité d'un état septique sont aspécifiques. Ils traduisent le passage d'une réaction inflammatoire adaptée ou sepsis à une réaction inflammatoire inadaptée ou sepsis grave ^[61]. Dans le cadre du paludisme, ils correspondent au passage de l'accès palustre simple au paludisme grave. Communs à tous les états septiques, ils se traduisent par une ou plusieurs dysfonctions d'organe et apparaissent parfois après disparition de l'agent infectant de l'organisme. Au cours du paludisme à *P. falciparum*, il faut par ailleurs individualiser des critères spécifiques qui sont la traduction de dysfonctions métaboliques directement liées à la présence du parasite dans l'organisme.

Les critères de l'OMS de 2000 qui correspondent à une dysfonction métabolique (acidose métabolique, hyper- lactatémie, hypoglycémie) sont pertinents. En revanche, ceux traduisant une dysfonction d'organe sont souvent flous et peu adaptés à la réanimation, en particulier pour ce qui concerne les troubles de la conscience, les perturbations ventilatoires et hémodynamiques et les anomalies de l'hémostase ^[62].

VI- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME GRAVE :

Le diagnostic biologique du paludisme est une urgence. Il est défini par la présence de formes asexuées de *Plasmodium* à l'examen microscopique. L'objectif fixé par la conférence de consensus de 1999 et par les recommandations de l'OMS ^[63] est d'obtenir un délai de résultat inférieur à deux heures.

100% des patients de notre étude ont bénéficié de l'analyse parasitologique d'un frottis sanguin et de la goutte épaisse.

D'après les données rapportées par le CNRP et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), le délai de rendu du diagnostic de paludisme en 2004 par les laboratoires de biologie médicale était de moins de deux heures dans 71 % des cas en pratique quotidienne normale (93 % dans les laboratoires hospitaliers, 68 % dans les laboratoires d'analyse médicale de ville) et dans 91 % des cas en activité de garde (98 % à l'hôpital et 88 % en ville). À l'opposé, les résultats sont rendus en plus de 12 heures par 3 % des laboratoires en pratique quotidienne normale et par 1 % en activité de garde ^[64].

Le diagnostic parasitologique du paludisme impose de respecter les procédures techniques qui ont un impact direct sur la qualité et sur les performances de l'analyse. Il se heurte à deux difficultés :

- Les paludismes à faible parasitémies, difficiles à identifier;
- La rareté relative de cette maladie que beaucoup de biologistes ne rencontrent qu'occasionnellement au cours de leur pratique professionnelle en France métropolitaine et même au Maroc.

En 2004, parmi 3 341 laboratoires, les deux tiers (67 %) n'ont diagnostiqué aucun cas de paludisme, alors que 28 % ont identifié entre un et cinq cas et seulement 5 % plus de cinq cas ^[64]. La nécessité d'une auto-évaluation annuelle des biologistes assurant le diagnostic est à souligner ^[65]. Le contrôle national de qualité de l'AFSSAPS propose régulièrement des lames parasitées à identifier et contribue à entretenir le niveau de compétence des biologistes qui ont une expérience limitée dans le diagnostic du paludisme. A notre humble avis, cette recommandation devrait voir le jour au Maroc dans les meilleurs délais.

VI.1. Le prélèvement

La prise de sang doit être faite immédiatement, sans attendre un frisson ou un pic thermique. Compte tenu de la durée du cycle érythrocytaire des plasmodies (48 à 72 heures), les parasites ont toute chance d'être observés dans le sang un à deux jours après le début de la fièvre, en l'absence de traitement antipaludique. Le prélèvement est fait par ponction veineuse sur tube EDTA. Le prélèvement au bout du doigt est un bon recours en cas d'impossibilité d'abord veineux mais ne permet pas l'étude de la chimiosensibilité. Le prélèvement doit être transporté sans délai au laboratoire, en raison de l'urgence vitale du diagnostic d'une part, et de l'altération progressive des formes parasitaires à température ambiante d'autre part.

VI.2. Les techniques

Les deux techniques classiquement utilisées pour affirmer le diagnostic de paludisme et qui figurent à la nomenclature officielle des actes de laboratoire sont le frottis sanguin et la goutte épaisse. En 2007, ces techniques sont les références indispensables au diagnostic. Il est recommandé d'associer systématiquement ces deux méthodes pour le diagnostic microscopique d'un paludisme. La valeur prédictive négative de l'examen microscopique d'un frottis sanguin et/ou goutte épaisse n'est pas de 100 %, ce qui impose de répéter l'examen après six à 12 heures si le premier prélèvement est négatif et si la suspicion de paludisme reste forte ^[66].

L'examen d'un frottis sanguin et d'une goutte épaisse doit être pratiqué par des biologistes ayant suivi une formation spécifique, complète et continue. En 2006, le frottis sanguin est utilisé par plus de 99 % des laboratoires et la goutte épaisse dans 40 % des cas (55 % en 2004). Le frottis est utilisé seul dans 37 % des cas et n'est malheureusement associé à la goutte épaisse que dans 40 % des cas (55 % des cas en 2004, données CNRP). L'utilisation de la goutte épaisse est donc en baisse, alors qu'à l'inverse la recherche sur bandelette de l'antigénémie HRP-2 (spécifique de *P. falciparum*) et d'antigènes pan-malariques comme la *pLDH* ou la *pAldolase* est de plus en plus utilisée ^[64]. En 2006, ces dernières méthodes étaient utilisées par 44 % des laboratoires (données CNRP).

VI.2.1. Le frottis sanguin

C'est la technique de très loin la plus utilisée en laboratoire polyvalent. Elle consiste à étaler une goutte de sang sur une lame en un frottis mince et à le colorer par le May-Grünwald Giemsa ou des colorations alternatives plus rapides (Giemsa, éosine-bleu de méthylène...). Les performances, en termes de sensibilité et de spécificité, dépendent directement du respect strict des conditions de séchage, de fixation et de coloration pour éviter les artéfacts.

- Avantages :

La technique est rapide ;

L'œil des biologistes et des techniciens est habitué à lire des frottis sanguins et est sensible à une « anomalie » ;

L'identification des espèces (taille, forme, contenu des hématies, etc.) est bonne ;

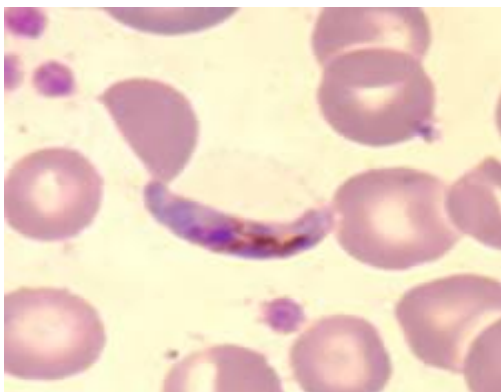
Le calcul de la parasitémie en pourcentage d'hématies parasitées est facile.

- Inconvénients :

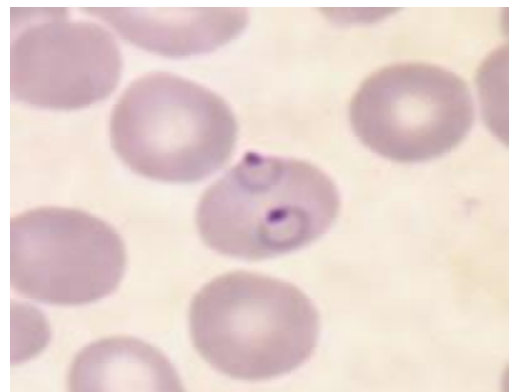
La lecture est longue et on ne peut parler de négativité qu'après étude d'un minimum de 50 000 hématies correspondant à environ 200 champs au grossissement $\times 1\ 000$;

La sensibilité est de l'ordre de 100-150 parasites par l et dépend de l'expérience du biologiste

Des différences dans l'estimation de la parasitémie peuvent être constatées selon l'expérience de l'examineur, le niveau de cette parasitémie (les plus faibles étant les plus susceptibles d'être variables) et le moment du prélèvement au cours du cycle érythrocytaire parasite.



Gamétocyte de *P. falciparum*. Objectif 100
Collection du service de Parasitologie-Mycologie.
Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech



Trophozoïte de *P. falciparum*. Objectif 100
Collection du service de Parasitologie-Mycologie.
Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Fig8

VI.2.2. La goutte épaisse

Il s'agit d'une technique permettant d'augmenter d'un facteur 20 à 30 le volume de sang par unité de surface observée et donc d'améliorer théoriquement la sensibilité.

La technique de fixation-hémolyse-coloration rapide ^[67] est recommandée. Comme les hématies sont lysées, la parasitémie est alors estimée par le nombre de parasites comptés pour 500 leucocytes observés. La connaissance du nombre d'éléments nucléés sur un hémogramme simultané permet d'en déduire la numération des parasites par microlitre. La goutte épaisse est rendue négative après observation de 100 champs microscopiques selon les normes OMS.

• Avantages

La goutte épaisse permet une concentration des parasites et présente une sensibilité de dix à 20 parasites par microlitre ;

Elle permet une numération relativement précise.

• Inconvénients

Sa lecture par un biologiste qui n'en a pas l'habitude est délicate ;

Elle était classiquement longue à obtenir du fait de l'étape de séchage à l'air mais des méthodes de séchage rapide permettent d'accélérer cette étape (étuve, lampe, micro-onde, séchoir) et toute la préparation peut être réalisée en dix à 30 minutes ;

L'identification des espèces est difficile pour des lecteurs peu entraînés.

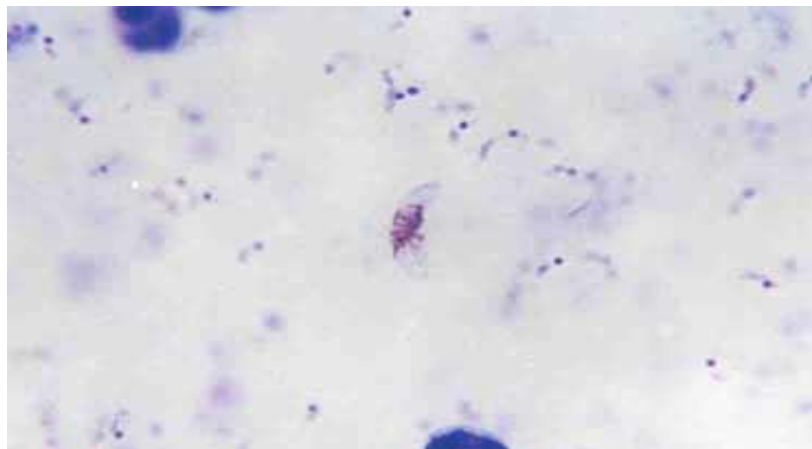


Fig 8 :

Gamétocyte et trophozoïtes de *P. falciparum*. Objectif 100
Collection du service de Parasitologie-Mycologie.
Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

VI.2.3. Les tests de diagnostic rapide (antigénémie palustre)

Ces méthodes sont destinées à la recherche dans le lysat de sang de protéines spécifiques des hématozoaires. Il existe de nombreux tests et les principaux détectent soit l'antigène HRP-2, soit la protéine LDH. L'Histidine Rich Protein 2 (HRP-2) est une glycoprotéine spécifique de *P. falciparum*, exportée par le parasite dans le cytoplasme du globule rouge et libérée au moment de la rupture des Schizontes.

D'autres protéines détectées ne sont pas spécifiques de *P. falciparum* : lactico-déhydrogénase pan-malarique (pLDH) produite par tous les stades érythrocytaires, asexués et sexués, des parasites et aldolase [68]. Il existe cependant des isomères de pLDH spécifiques d'espèce, utilisés dans les tests de diagnostic rapide. Les tests actuellement commercialisés sont des tests combinés, qui associent la détection de deux ou trois protéines, comprenant le plus souvent l'antigène HRP-2, associé à un isomère de pLHD spécifique de *P. vivax* ou à l'aldolase ou à la pLDH, non spécifiques d'espèce. Un test commercialisé associe la recherche de la pLDH spécifique de *P. falciparum* et la pLDH commune aux quatre espèces.

Pour le diagnostic de *P. falciparum* chez les voyageurs provenant des zones d'endémie, les résultats d'une méta-analyse récente montrent que les tests rapides qui recherchent l'antigène HRP-2 sont plus performants en termes de sensibilité que les tests recherchant les pLDH parasitaires, spécifiques ou non spécifiques d'espèce. Les tests qui associent la recherche de l'antigène HRP-2 à deux autres protéines sont plus performants pour les autres espèces que ceux qui associent la recherche de l'antigène HRP-2 à une seule autre protéine [69]. La détection des espèces plasmodiales à l'aide des protéines pLDH ou de l'aldolase pan-malarique est plus performante pour *P. falciparum* que pour *P. vivax*. Elle est par contre franchement insuffisante pour *P. ovale* et *P. malariae* [68,69].

- Avantages

Rapidité et facilité de mise en œuvre, y compris en garde ;

Recherche simultanée de *P. falciparum* et d'autres espèces d'hématozoaires ;

La sensibilité est supérieure à 95 % à partir de 100 parasites par microlitre [70].

- Inconvénients

Détection prolongée de l'antigène HRP-2 après la clairance parasitaire, en moyenne une à deux semaines, voire plus ^[71,72]. Si ce phénomène peut expliquer la plupart des faux positifs, il peut cependant permettre un diagnostic rétrospectif de paludisme à *P. falciparum*. La clairance des pLDH est par contre beaucoup plus rapide et reflète mieux la viabilité des parasites. Par ailleurs, il est positif en présence de gamétocytes isolés ;

Fréquence des faux positifs avec certains tests, chez les patients positifs pour le facteur rhumatoïde ^[73,74] ;

Existence de faux négatifs : faibles parasitémies, phénomène de prozone ou mutation/délétion du gène codant l'antigène HRP-2, diversité génétique de l'antigène HRP-2 ^[69,75] ;

Nécessité de bonnes conditions de conservation des tests avant utilisation, en évitant les températures élevées et l'humidité ^[63] ;

Simplicité de mise en œuvre, pouvant être parfois responsable de dérive, imposant une procédure de réalisation claire et dont la compréhension doit être évaluée ^[76].

VI.2.4. La méthode à l'acridine orange

Le QBC (quantitative buffy coat) malaria® ^[77-79] est une technique très rapide et spécifique, avec un seuil de détection de l'ordre de dix parasites par microlitre. Très performante dans les mains de lecteurs entraînés, elle ne permet cependant pas le calcul de la parasitémie, ni le diagnostic d'espèce. Le coût de l'équipement et des réactifs est élevé.

VI.2.5. L'amplification génique

La PCR est proposée depuis une quinzaine d'années pour le diagnostic du paludisme lié aux différentes espèces plasmodiales ^[80,81]. Les méthodes les plus récentes utilisent la PCR en temps réel qui permet d'obtenir un résultat en quelques heures ^[82-85]. Ces méthodes sont très sensibles et spécifiques et peuvent détecter des parasitémies très faibles, de l'ordre d'un parasite par microlitre, voire moins ^[83, 85,86]. La PCR est plus sensible que l'examen microscopique et les tests rapides de recherche d'antigènes plasmodiaux ^[84, 86,87].

- Avantages

- Excellente sensibilité, supérieure à celle du frottis mince et des tests rapides de recherche d'antigènes plasmodiaux. Elle permet de dépister de très faibles parasitémies chez des patients fébriles et négatifs par les autres méthodes de diagnostic ;

Excellente valeur prédictive négative ^[86] ;

Capacité de différencier *P. falciparum* et les autres espèces d'hématozoaires ;

Méthode de référence pour la confirmation des infections mixtes ;

Possibilité d'une quantification de l'ADN plasmodial ;

Possibilité d'utilisation de cette méthode pour la recherche de marqueurs moléculaires de résistance aux antipaludiques ^[88] ;

Capacité de documenter les faux positifs des tests rapides de recherche d'antigènes plasmodiaux.

- Inconvénients

Nécessite un matériel spécifique non accessible à tous les laboratoires. Actuellement réservée à des laboratoires spécialisés et inaccessible en garde, la nuit ou les jours fériés ;

Risque de faux positif par contamination (comme toute PCR) par des ADN d'amplifications antérieures, ce qui impose un circuit d'analyse sécurisé ;

Difficulté à rendre le résultat en moins de deux heures (à l'exception de certaines techniques en temps réel) ;

Coût encore supérieur aux autres méthodes de diagnostic. La PCR est en 2007 une méthode promise à un grand avenir, mais qui ne peut cependant pas remplacer les méthodes classiques du diagnostic du paludisme à *P. falciparum* au laboratoire. Elle est cependant d'un apport appréciable dans les situations particulières exposées plus haut.

VI.2.6. Les autres examens

L'accès palustre s'accompagne fréquemment d'anomalies hématologiques, dont la plus fréquente est une thrombopénie, chez l'adulte comme chez l'enfant ^[89-91]. La thrombopénie s'accroît avec l'intensité de la parasitémie ^[92]. La découverte d'une thrombopénie chez un patient fébrile doit systématiquement amener le clinicien et le biologiste à évoquer la possibilité d'un paludisme et en fonction du contexte épidémiologique, entraîner une reprise de l'interrogatoire sur les antécédents de séjour en zone d'endémie, avec le cas échéant la réalisation et la lecture d'un frottis et d'une goutte épaisse. Elle doit inciter le biologiste à prolonger la lecture d'un frottis qui paraît initialement négatif et à recourir si nécessaire aux méthodes diagnostiques les plus sensibles (goutte épaisse, recherche d'antigènes, PCR).

Les autres anomalies biologiques ^[92], comme la présence d'une anémie, l'absence d'hyperleucocytose ou l'augmentation de la protéine C réactive, ne sont pas spécifiques.

Leur apparition est parfois retardée et elles ne peuvent donc pas correspondre à des examens de première intention.

La sérologie (recherche d'anticorps spécifiques) n'a aucune place dans le diagnostic précoce du paludisme ^[93].

VI.3. Peut-on traiter un paludisme sans confirmation parasitologique ?

En cas de forte suspicion épidémiologique et clinique de paludisme, chez un patient ayant des signes de gravité, l'absence de disponibilité en urgence du diagnostic parasitologique (frottis sanguin + goutte épaisse) ne doit pas faire retarder la mise sous traitement. Cependant, cette situation ne devrait plus être rencontrée en France métropolitaine.

Il est recommandé d'obtenir dans tous les cas une confirmation parasitologique aussi vite que possible, y compris lorsqu'un traitement antipaludique présomptif a déjà été engagé. La difficulté de confirmation parasitologique en cas de paludisme secondairement avéré à *P. falciparum* est généralement liée à de très faibles parasitémies. Elle dépend de la sensibilité des différentes méthodes utilisées (Tableau 1) et de l'expérience des biologistes en matière d'examen microscopique. La positivité de la recherche d'antigène HRP-2 est un élément utile au diagnostic, y compris pour un diagnostic rétrospectif plusieurs jours après la mise sous traitement spécifique d'un patient fébrile ^[71,72].

La positivité de la recherche de l'antigène HRP-2 doit faire reprendre les lames, demander une relecture prolongée des frottis et de la goutte épaisse et doit amener à réaliser une goutte épaisse si elle n'a pas été faite. La méthode de référence dans le cas de frottis et goutte épaisse négatifs, d'antigénémie positive et de forte suspicion de paludisme, est actuellement la PCR, méthode la plus sensible et dont la valeur prédictive négative est très élevée [86].

La confirmation parasitologique du diagnostic de paludisme est recommandée dans tous les cas de suspicion clinique ou épidémiologique de paludisme. La démarche diagnostique idéale devrait associer la réalisation des examens microscopiques (frottis sanguin et goutte épaisse), suivie si nécessaire par un test rapide (HRP-2 + *p*LDH), afin de compenser l'absence de technique de référence [94].

Cependant, elle ne doit pas faire retarder la mise en route du traitement spécifique dans un contexte clinique grave et épidémiologique évocateur.

VII. Modalités thérapeutiques du paludisme grave :

VII.1. Les principaux antipaludiques actuels

VII.1.1. Les quinoléines

VII.1.1.1. La chloroquine (CQ)

La CQ est une amino-4-quinoléine de synthèse qui a fait son apparition après la seconde guerre mondiale. Efficace, rapide et bon marché, la CQ s'est imposée comme un remarquable antipaludique. Cependant, dès 1957, les premiers cas de résistance à la CQ sont apparus en Asie et en Amérique du Sud. Cette résistance s'est ensuite rapidement répandue sur les deux continents, puis en Afrique et elle touche aujourd'hui la totalité des zones d'endémie palustre. Pendant plus de 30 ans, la CQ a été le médicament de première ligne pour prévenir et traiter le paludisme. La résistance à la CQ s'est accompagnée d'une augmentation importante de la mortalité due au paludisme [95, 96].

Son activité est liée à ses propriétés d'accumulation sélective dans l'hématie parasitée et sa localisation préférentielle dans la vacuole digestive. La CQ, dont le mécanisme d'action est le plus documenté, est active exclusivement sur les formes érythrocytaires du parasite. La CQ, base soluble, traverse les différentes membranes de l'érythrocyte et du parasite et s'accumule dans la vacuole digestive acide, suivant le gradient de pH. A l'intérieur de la vacuole, la CQ

est protonée et ne peut plus traverser librement la membrane vacuolaire. Prise au piège dans la vacuole, elle y exerce son action létale pour le parasite.

VII.1.1.2. La quinine (QN)

La QN était utilisée par les médecins avant même que le paludisme soit une maladie parasitaire reconnue. La QN reste le principal antipaludique recommandé dans le traitement du paludisme grave et chez la femme enceinte en Europe et en Afrique. Elle est un antipaludique efficace cliniquement contre des souches résistantes à la CQ ou à la méfloquine (MQ). Les premiers cas documentés de résistance à la QN ont été rapportés dans les années 1960 au Brésil et en Asie du Sud-est ^[97,98] puis deviennent moins rares depuis les années 1980 en Asie, Amérique du Sud et en Afrique ^[99-102]. En Asie du Sud-est, la QN est utilisée en association avec la tétracycline ^[103,104] ou la clindamycine ^[105]. Elle est associée maintenant dans le traitement du paludisme en Guyane. La QN se lie aussi à l'hème ^[106] et inhibe la cristallisation de l'hème ^[107]. Le complexe quinine-hème est capable d'endommager les membranes parasitaires par peroxydation lipidique ^[108] et par libération d'hème en présence de glutathion ^[109].

VII.1.1.3. L'amodiaquine (AQ)

L'AQ a récemment connu un regain d'intérêt, dans le traitement de l'accès simple, en association avec les dérivés de l'artémisinine (ACT) et plus particulièrement en association avec l'artésunate, leur combinaison ayant un pouvoir synergique puissant. Le mode d'action de l'AQ semble être le même que celui de la CQ. L'accumulation de l'AQ est corrélée à celle de la CQ et est aussi diminuée chez les isolats chloroquinorésistants ^[110].

VII.1.1.4. La méfloquine (MQ)

Autre molécule de synthèse, la méfloquine est un arylaminoalcool. Elle a fait son apparition à la fin des années 1970. Elle reste une des molécules recommandée pour la prophylaxie en zone de poly-résistance. La MQ a été utilisée avec efficacité sur des souches poly-résistantes de *P. falciparum* ^[111] et notamment comme traitement de première ligne d'accès simples de paludisme en Thaïlande après la QN. Depuis, il a été observé une diminution de son efficacité dans certaines régions ^[112], et notamment l'apparition et la propagation de souches résistantes en Asie ^[113]. Elle reste très largement utilisée en Asie associée à l'artésunate. Cependant,

même des résistances à l'association artésunate-MQ se sont développées sur le continent asiatique ^[114-116].

VII.1.2. Les Dérivés de l'artémisinine (ART) : Arthemeter et Lumefantrine (COARTEM®)

L'artémisinine (ART) est un alcaloïde naturel extrait de l'armoise *Artemisia annua*. Bien que les vertus de cette plante soient connues en Chine depuis plus de 2 000 ans, elle n'a été étudiée en Occident qu'à partir des années 1970 et introduite dans la pharmacopée antipaludique à la fin de la décennie. Il a pourtant fallu attendre le début des années 1990, et les graves problèmes de chloroquinorésistance, pour qu'elle soit utilisée hors de Chine et de Birmanie. En 2001, l'OMS considérait que l'ART était « le plus grand espoir mondial contre le paludisme ». Elle agit très rapidement (C_{max} par voie orale < 2 h et demi-vie < 1 h) mais elle ne permet pas d'éliminer complètement tous les parasites, d'où la nécessité de l'associer à d'autres antipaludiques (ACT). Depuis 2001, plus de 60 pays ont adopté officiellement les ACT en traitement de première ligne.

VII.1.3. Les Hydroxynaphtoquinones: atovaquone (ATV)

Les premières évaluations de l'ATV dans les accès simples de *P. falciparum* ont montré une bonne réponse, mais associée à un taux de recrudescence élevé ^[117] pouvant atteindre 30 % ^[118]. Afin d'éviter l'apparition rapide de résistances à l'atovaquone, sa combinaison avec le proguanil a été développée. Cette association est synergique *in vitro* ^[119, 120] et l'efficacité clinique de cette association a largement été démontrée ^[121, 122].

Cette association atovaquone-proguanil (ratio 2,5-1) est désormais commercialisée sous le nom de Malarone®. Elle est recommandée en prophylaxie dans les zones de résistance à la chloroquine et de multi-résistance et dans le traitement de l'accès simple à *P. falciparum* en France. L'atovaquone est une naphthoquinone analogue du coenzyme Q qui tue le parasite en inhibant indirectement la dihydroorotate réductase, quatrième enzyme de la synthèse des bases pyrimidines ^[123, 124].

VII.1.4. Cyclines : doxycycline (DOX)

La DOX, un antibiotique de la famille des cyclines, est recommandé en prophylaxie dans les zones de multirésistances ou en association à la méfloquine ou la quinine dans le traitement de l'accès simple ou de l'accès grave à *P. falciparum* ^[125, 126]. Les tétracyclines agiraient en

diminuant l'activité enzymatique de la dihydroorotate déshydrogénase chez *P. falciparum* [127, 128], probablement en inhibant sa synthèse.

VII.1.5. Antifoliques : pyriméthamine (PY) et proguanil (PRG)

L'invasion de l'Indonésie par les Japonais pendant la seconde guerre mondiale a privé les armées alliées de leur unique source d'antipaludique, la quinine. Ceci a conduit à une recherche intensive et au développement du proguanil. Le succès du PRG [129] a stimulé la recherche sur les dérivés des pyrimidines et la synthèse de la PY [130].

VII.1.6. Antifoliques : sulfones (dapson) et sulfonamides (sulfadoxine)

Les sulfones et les sulfonamides ont été très utilisés pendant la seconde guerre mondiale puis nettement moins avec l'utilisation de la CQ et de la PY. Le plus utilisé des sulfonamides en Afrique est la sulfadoxine (SFX) en association avec la PY. Les sulfones et les sulfonamides inhibent la dihydroptéroate synthase (DHPS) de *P. falciparum* [131, 132].

VII.2. Traitement étiologique du paludisme grave dans notre étude :

Le traitement était à base de quinine avec une dose de charge (DC) de 17mg/kg en quatre heures, puis relayé par une dose de 8mg/kg toutes les huit heures, jusqu'à négativation de la parasitémie qui était obtenue après 10 jours \pm 2 en moyenne.

VII.3. Modalité de traitement symptomatique en réanimation:

Le traitement symptomatique et les mesures de réanimation adaptées aux défaillances d'organes sont capitaux, seule leur instauration peut permettre la survie du patient même si le traitement étiologique basé sur les sels de quinine s'avère parfois efficace [133].

VII.3.1 lutte contre l'hyperthermie :

Les antipyrétiques comme le paracétamol, l'aspirine, ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont efficaces mais ces deux derniers portent le risque de saignement gastrique. La quinine avait la réputation de détenir un pouvoir antipyrétique mais rien à ce sujet n'a été encore démontré [134].

VII.3.2 Médicaments anticonvulsivants:

L'efficacité des benzodiazépines, phénytoïne, valproate et phénobarbital sur les crises convulsives est bien étayée, et sans prolongement de la durée du coma pour le phénobarbital. L'utilisation du diazépam peut provoquer une dépression respiratoire sévère chez certains patients.

Le mannitol n'a jamais fait l'objet d'une évaluation chez l'adulte afin de prendre en charge les rares cas d'œdèmes cérébraux. Certains auteurs y voient malgré tout un intérêt. ^[134,135]

Chez deux (17 %) de nos malades les convulsions étaient contrôlées grâce aux benzodiazépines et au valproate de sodium.

VII.3.3 ventilation mécanique:

Qu'il s'agisse d'un OAP hémodynamique (par surcharge liquidienne) ou lésionnel (SDRA par augmentation de la perméabilité capillaire), la prise en charge repose sur l'apport d'oxygène imposé par une ventilation mécanique, la diminution des apports liquidiens et l'emploi de diurétiques. L'échocardiographie voire la détermination de la pression d'occlusion de l'artère pulmonaire par mise en place d'un cathéter artériel pulmonaire est parfois indispensable pour distinguer ces deux formes cliniques. Une ventilation avec pression positive PEEP/CPAP (« positive and expiratory pressure/continuous positive airway pressure ») contribue à une oxygénation adéquate dans l'attente d'une diurèse convenable et l'amélioration de l'oxygénation.

Afin de prévenir, ou tout au moins réduire le risque d'OAP chez les patients atteints de paludisme grave, la pression veineuse centrale devra se maintenir comme le propose White entre 0 et +5 cm d'eau (ou pression d'occlusion de l'artère pulmonaire inférieure à 15 mm/Hg), le malade en position demi-assise, et un strict contrôle des apports liquidiens sera entrepris ^[136,137].

Dans notre série d'étude le recours à la ventilation mécanique s'est imposé chez 7 patients (58%), contre 100% des malades dans l'étude de chara et al. et 41% dans une étude française ce taux était à 41% ^[138].

VII.3.4 Contrôle de l'état de choc :

Le paludisme grave peut se manifester par un état de choc, d'emblée ou en cours d'évolution. L'hypovolémie, une hémorragie, une arythmie ou une défaillance cardiaque, une infection bactérienne peuvent y contribuer. Mais c'est essentiellement la recherche d'une porte d'entrée infectieuse qui doit être entreprise par prélèvements multiples et mise en culture. Les principes de réanimation s'apparentent au traitement d'un état de choc septique bactérien : remplissage prudent (\pm amines vasopressives), antibiothérapie empirique de principe, investigations hémodynamiques ^[134,136].

La prévention impose des conditions d'asepsie draconiennes dans le maniement des abords veineux, urinaires et trachéaux.

Chez nos patients, on a eu recours aux amines vasopressives dans 42% (5cas), et à l'antibiothérapie dans 33% des cas (4 cas). Dans l'étude marocaine de chara et al. on a rapporté un taux de 50% pour les amines vasopressives et l'usage d'antibiotique.

VII.3.5 L'EER :

Après avoir été assuré qu'il ne s'agit pas d'une IRA fonctionnelle (réhydratation prudente et adéquate), la pratique actuelle se veut non différente de la prise en charge d'une nécrose tubulaire aiguë dans le cadre d'un état de choc, et ce de manière précoce. En effet une IRA négligée peut avoir des répercussions sévères sur les fonctions pulmonaires et cérébrales. ^[134,139]

Les deux techniques d'épuration extrarénale actuellement validées sont :

-L'hémodialyse : technique de référence de la prise en charge de l'IRA, utilisée chez 70 à 80% des patients développant cette complication.

-L'hémofiltration veineuse continue : technique utilisée avec succès en présence d'un état de choc et de trouble de la conscience ^[140].

La restauration de la fonction rénale intervient habituellement assez rapidement, après une durée médiane de quatre jours. Ajoutons qu'il convient dans certains cas d'insister sur les moyens médicamenteux disponibles comme les diurétiques, voire les inotropes, mais que leur évaluation dans la prévention ou la régression de l'IRA reste faible, en dépit d'une efficacité démontrée sur l'augmentation de la diurèse et la clairance de la créatinine. De plus les études

montrent que cette efficacité est surtout effective en cas d'IRA oligo-anurique et que très peu des patients anurique y répondent [140].

La quinine n'étant pas dialysable quelle que soit la technique d'épuration utilisée, la posologie de quinine recommandée en cas d'épuration extrarénale n'est pas clairement définie. Toutefois, il semblerait que les posologies de quinine ne doivent pas être modifiées, surtout si le patient présente des signes d'atteinte cérébrale. Les adaptations ultérieures devraient s'effectuer en fonction des concentrations plasmatiques obtenues, et non sur le degré d'insuffisance rénale [135,140].

La précocité de la mise en route de l'épuration extra rénale, en présence d'une insuffisance rénale oligoanurique améliore le pronostic d'un paludisme grave [141,142]. L'hémodialyse est la technique adoptée dans notre série, celle-ci a été utilisée dans 17% des cas qui présentaient une insuffisance rénale oligoanurique.

Dans la série de Chara le recours à l'EER a été indiqué dans 50 % des cas et dans une autre étude française dans 22% des cas [138].

VII.3.6 la transfusion:

Elle est réalisée quand l'hémoglobinurie est inférieure à 7g/dl en l'absence d'insuffisance coronaire aiguë [143].

La transfusion de plaquette dépend de l'importance de la thrombopénie et de l'existence d'un syndrome hémorragique.

La consommation accrue des facteurs de la coagulation peut nécessiter une substitution en plasma frais congelé, en cas de complication hémorragique digestive ou muqueuse. Il n'y a pas eu d'essai publié sur l'efficacité de l'héparine chez l'adulte [136].

Dans notre série d'étude deux de nos patients (17%) ont été transfusés par des culots globulaires.

VII.3.7 Contrôle de l'hypoglycémie :

Elle peut survenir, nous l'avons vu, avant ou sous traitement et jusqu'à sept jours après l'initiation de la quininothérapie. Ceci justifie une surveillance systématique et répétée de la glycémie (par méthodes standards ou évaluation capillaire) et augmentation massive des apports de glucose le cas échéant. Certains auteurs proposent la perfusion de quinine dans des solutions de glucose à 10%. Les analogues de la somatostatine ont également été utilisés. [136,144]

VII.3.8 Etat d'hydratation :

La correction de la balance hydrique est d'une énorme importance chez les patients atteints de paludisme grave. Nous l'avons vu, une surcharge circulatoire provoquée par des perfusions ou des transfusions trop massives sont extrêmement dangereuses et peuvent précipiter rapidement un OAP (voire un SDRA) fatal. Inversement, une hypovolémie non traitée est également menaçante, pouvant mener à un état de choc, une hypoperfusion rénale (ou d'autres organes nobles), et une acidose lactique.

Sur le plan pratique, une mesure de la pression veineuse centrale, de la diurèse des 24 heures, des apports hydriques et le poids des patients doivent être suivis de très près. Seule une solution isotonique salée est conseillée par l'OMS. Cette solution convient également en cas d'hyponatrémie qui est le plus souvent de déplétion [145].

VII.3.9 Perturbations acido-basiques :

L'acidose métabolique est souvent rencontrée dans le paludisme grave ; dans la plupart des cas, même accompagnée d'une IRA, elle est attribuable à une acidose lactique, elle-même trouvant son explication dans l'hypoperfusion tissulaire. Des études ont montré que le taux de lactate artériel chute rapidement après l'initiation du traitement, reflétant probablement la réhydratation, la chute de la température et l'initiation de la chimiothérapie antiparasitaire [134].

La perfusion tissulaire doit être améliorée par la correction de l'hypovolémie et une augmentation de la pression de l'oxygène inspirée par une ventilation artificielle si nécessaire. La correction de l'acidose avec des solutions de bicarbonates doit se réaliser seulement si la mesure du pH artériel chute en dessous de 7,20, et seulement après correction de l'hypovolémie et de l'hypoxie selon l'OMS. Cependant, l'administration de bicarbonate

implique une charge considérable en sodium (une solution à 8,4% contient 1 mmol/ml de sodium), et peut par conséquent provoquer un OAP ou un SDRA [146,147].

VII.3.10 Exsanguino-transfusion (EST) :

Il s'agit d'une technique de réanimation datant de 1950 et est utilisée surtout lors d'une hyperparasitémie > 10% chez les patients non-immuns atteints du paludisme grave [134]. L'EST consiste à pratiquer simultanément une soustraction de sang par saignée et une transfusion de produits de substitution dans l'intention de remplacer progressivement le sang pathologique par du sang normal [134,148].

Dans le paludisme grave le but est de réduire rapidement la parasitémie, d'éliminer les hématies altérées et les médiateurs de l'inflammation, de rétablir un transport efficace d'oxygène [134,148].

VII.4.EVOLUTION :

VII.4.1 Contrôle et surveillance du traitement :

La goutte épaisse et le frottis sanguin servent pour le diagnostic du paludisme et aussi pour le suivi du traitement et l'évaluation de la parasitémie. Ils étaient réalisés aux jours 3,7 et 28 après le début de traitement afin de détecter le taux de parasitémie.

Un délai de négativité est signalé après 5 à 10 jours.

VII.4.2.Evolution des patients :

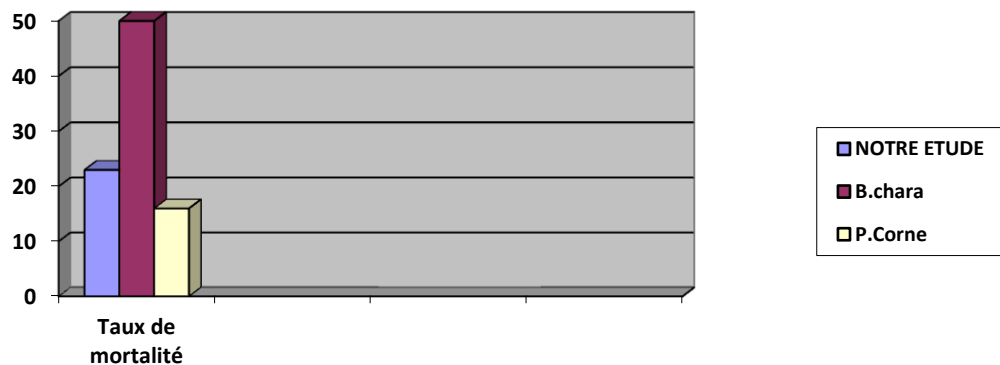


Fig 9 : Taux de mortalité des patients hospitalisés pour chaque étude

Le taux de mortalité dans notre étude est de 23% qui est inférieur au taux de l'étude de B.chara et al, qui est de 50%. Ceci est expliqué par l'expérience des médecins militaires vis à vis de la prise en charge du paludisme par rapport aux médecins du secteur privé. Alors que ce taux est supérieur par rapport au taux rapporté par l'étude de P. Corne et al.

VIII- PROPHYLAXIE :

Pour les voyageurs, la prévention repose sur la protection vis-à-vis des piqûres de moustiques et sur un traitement antipaludique. Ce traitement n'empêche pas l'infection initiale et doit donc être prolongé après avoir quitté la zone impaludée pour couvrir une éventuelle incubation ^[149].

VIII.1.La lutte anti-vectorielle :

Elle est d'un intérêt capital face aux inconvénients et limites de la chimioprophylaxie, notamment en cas de séjour prolongé.

Les moustiquaires, éventuellement imprégnées de répulsifs, permettent une protection pendant le sommeil. Les fins grillages aux portes de fenêtres empêchent l'anophèle de rentrer dans l'habitation. En fin de journée et en début de nuit, le port de pantalons et de manches longues (fermés aux chevilles et poignets) permettent une certaine protection, insuffisante car les moustiques peuvent piquer à travers les vêtements fins.

Les insecticides sont également utiles, sous forme de bombes aérosols, de tortillons de résines imprégnées de pyréthrénoïdes, de dispositifs électriques....

Les répulsifs en lotion, crème ou aérosol sur la peau ou les vêtements sont contre indiqués chez la femme enceinte ^[150].

VIII.2. La chimioprophylaxie :

La chimioprophylaxie doit faire l'objet d'une information spécifique et doit intégrer la durée du voyage, les conditions de séjour, le pays, la région visitée, les antécédents du patient (le plus souvent les associations avec les médications à visée cardio-vasculaire, les antécédents neuropsychiatriques ou la grossesse), ses dispositions à l'observance d'un traitement et son budget.

Le schéma prophylactique pour l'adulte suivant le séjour dans un pays de groupe 1, 2 ou 3, correspondant au niveau de chimiosensibilité de *P.falciparum* à la chloroquine :

- Dans les zones du groupe I :

Le traitement indiqué est la chloroquine (Nivaquine®) à la dose journalière de 1,7 mg/Kg ou de 100mg pour l'adulte, débuté la veille du départ et poursuivi pendant 4 semaines après le retour [27,57].

-Dans les zones du groupe II :

Ce sont des zones où la chloroquinorésistance est peu fréquente mais significative, elle justifie l'utilisation de chloroquine (à la posologie vue ci-dessus) et de proguanil (Paludrine®) à la posologie de 200 mg par jour chez l'adulte. Le traitement est également débuté la veille du départ et poursuivi pendant 4 semaines après la retour. Chloroquine et proguanil sont associés dans la spécialité Savarine®.

L'association atovaquone- proguanil (Malarone®) a une efficacité supérieure et peut être intéressante pour sa posologie : traitement à débiter dans la zone d'endémie puis à poursuivre par un comprimé par semaine et à prendre une dernière fois 7 jours après le retour. Le prix de Malarone® est relativement élevé.

Son utilisation croissante depuis 2001 nécessite une surveillance particulière de son efficacité et sa chimiosensibilité [27,57].

-Dans les zones du groupe III :

Cette zone, où la chloroquinorésistance est fréquente, relève d'un traitement par méfloquine à la dose de 250 mg par semaine. Ce produit connu sous le nom commercial de Lariam® est à prendre au moins une semaine avant le départ, poursuivi de façon hebdomadaire et maintenu pendant 4 semaines après le retour. Il est contre indiqué en cas de grossesse et il faut éviter tout début de grossesse pendant les 3 mois qui succèdent une chimioprophylaxie par méfloquine [27,57].

La Malarone® a une efficacité comparable et peut être aussi utilisée pour ces zones, selon le schéma décrit plus haut. C'est le seul traitement non contre indiqué pour cette zone mais il n'est pas recommandé par mesure de précaution en l'absence de recul suffisant. Le séjour dans ces zones est donc particulièrement déconseillé [27].

La doxycycline peut être utilisée en prophylaxie au-delà de l'âge de 12 ans et en l'absence de grossesse à la dose de 100 mg/jour, en commençant la veille du départ et en poursuivant 4 semaines après le retour. Ce produit est de faible coût, particulièrement efficace contre les formes multi-résistantes.

IX. LA VACCINATION :

IX.1. Intérêt d'un vaccin contre le paludisme

Dans le contexte actuel, un vaccin antipaludique aurait de nombreux avantages ^[151] :

- Il compléterait les moyens de lutte qui ne permettent et ne permettront probablement pas de contrôler le paludisme dans les zones de forte endémie et dont l'efficacité est diminuée par l'extension des résistances des vecteurs aux insecticides, et de *P. falciparum* et de *P. vivax* aux antipaludiques ;
- l'administration d'un vaccin est moins contraignante que la mise à disposition immédiate de médicaments efficaces pour la prise en charge des cas dans les régions les plus reculées ou l'observance de la prise régulière d'une chimioprophylaxie.

Par ailleurs, la mise en œuvre d'une stratégie vaccinale contre le paludisme bénéficierait de différents facteurs :

- le programme élargi de vaccination assure déjà la délivrance efficace de vaccins à une proportion importante d'enfants vivant en zones d'endémie palustre. Il pourrait servir pour délivrer un vaccin antipaludique ;
- la communauté internationale pourrait prendre en charge le coût de vaccins antipaludiques pour les pays les plus pauvres.

La fourniture gratuite de tels vaccins serait une approche équitable pour le contrôle du paludisme.

Ces avantages potentiels rendent les vaccins particulièrement attractifs. Ils pourraient devenir le principal moyen de protection contre le paludisme des habitants de nombreuses régions d'endémie mais aussi des voyageurs et des militaires en opération dans ces régions.

IX.2. Les Vaccins :

IX.2.1. Vaccins contre les stades pré-érythrocytaires

Les vaccins contre les stades pré-érythrocytaires doivent induire des réponses immunes visant les sporozoïtes ou les schizontes hépatiques. Le but est d'empêcher toute libération de mérozoïtes dans le sang. Pour induire une immunité chez des individus non-immuns,

l'efficacité de ce type de vaccin doit être de 100 %. Dans le cas contraire, s'il ne réduisait que de 90 % ou moins le nombre de schizontes hépatiques ou de mérozoïtes libérés, le vaccin ne pourrait que retarder de quelques heures à quelques jours la survenue de manifestations cliniques ^[152].

IX.2.2. Vaccins contre les stades sanguins asexués

Un vaccin contre les stades érythrocytaires asexués viserait soit à empêcher l'invasion des hématies et donc à contrôler les densités plasmodiales circulantes, soit à empêcher l'évolution des infections vers les formes cliniques et potentiellement graves de la maladie. La mise au point d'un tel vaccin se heurte à différents obstacles : les difficultés d'évaluation expérimentale chez l'homme, l'absence de modèle animal pertinent et l'absence de corrélat immunologique de la protection.

La principale cible de vaccins contre les stades sanguins asexués est le mérozoïte, la forme du parasite qui est libérée par les schizontes hépatocytaires ou érythrocytaires et qui envahie les hématies ^[153].

IX.2.3. Vaccins bloquant la transmission

Des anticorps dirigés contre des antigènes des stades sexués du parasite peuvent empêcher la fécondation dans l'estomac de l'anophèle et bloquer le développement du parasite. Une vaccination permettant de reproduire ce phénomène serait altruiste. Elle ne viserait pas à protéger l'individu vacciné mais à limiter la transmission des parasites de l'homme au vecteur, et secondairement du vecteur à l'homme ^[154,155].

IX.3. Nouvelles approches pour le développement de vaccins antipaludiques et nouvelles recherches :

Le développement du vaccin RTS,S a montré l'apport important des recherches de nouveaux adjuvants pour la mise au point de vaccins antipaludiques ^[156]. Les adjuvants peuvent induire des effets secondaires qui sont généralement considérés comme inacceptables dans les pays développés. En fait, la gravité du paludisme et le manque d'efficacité des mesures de contrôle actuellement disponibles pourraient justifier d'utiliser des adjuvants réactogènes s'ils sont capables d'améliorer sensiblement l'efficacité d'un vaccin. Ce pourrait être le cas d'adjuvants dérivés de l'adjuvant incomplet de Freund ^[157].

X. RECOMMANDATIONS :

- Mieux informer le public des symptômes du paludisme pour l'encourager à s'adresser assez totaux services de santé et soutenir les activités de lutte antipaludique (par la radio, la presse, des réunions dans les collectivités, l'entremise des chefs religieux, l'emploi des langues locales, etc.).
- Information rigoureuse des voyageurs, mais aussi des médecins, voire des pharmaciens d'officine sur les mesures prophylactique ainsi que sur l'intérêt d'une chimioprophylaxie adéquate.
- Faciliter l'accès aux services de santé sur le plan matériel (dispensaires mobiles, hôpitaux de campagne, médicaments à la disposition des agents sanitaires de village, mobilisation de moyens de transport pour les malades : véhicules, charrettes tirées par des ânes, éventuellement bateaux pendant les inondations, etc.).
- Faciliter l'accès aux services de santé sur le plan économique

F. Conclusion :

Le paludisme reste un fléau redoutable dans les zones d'endémies tropicales. L'accès grave tue chaque année 2 millions d'individus, en majorité des enfants de bas âge.

En zone non endémique, cette maladie est rare, mais parfois mortelle. Les données récentes de la littérature ont remis en question la pertinence de certains critères de gravité de l'accès pernicieux définis par l'OMS qui semblent moins adaptés au paludisme d'importation.

L'analyse statistique des 13 cas de paludisme grave hospitalisés au service de Réanimation médicale confirme l'impression dégagée de la revue de la littérature.

Les éléments les plus inquiétants sont la profondeur des troubles de conscience, la survenue d'un SDRA, d'une insuffisance rénale aigue et d'un état de choc.

Le retard de prise en charge et les scores de gravité (SPAS II et Apache II) gardent leur intérêt dans le paludisme pernicieux pour évaluer la gravité et le pronostic des patients en réanimation.

L'insuffisance rénale et l'ictère, plus fréquents, ont une bonne valeur diagnostique mais ne permettent pas de présumer l'évolution de la maladie.

Le problème de n'admettre les patients en réanimation qu'en présence de critères majeurs est controversé. Ce point de vue nous semble très discutable dans la mesure où une détérioration neurologique rapide et une défaillance multiviscérale peuvent s'observer dans les jours qui suivent le début du traitement par quinine. L'orientation précoce des patients en réanimation est probablement un point essentiel dans la prise en charge du paludisme grave.

Néanmoins, la stabilité de la mortalité au cours des dernières décennies souligne l'aspect imprévisible de cette pathologie, malgré les meilleures conditions techniques de traitement. La solution se trouve en amont du service de réanimation.

G. RESUME

Titre : Le paludisme grave d'importation à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Mots clés : Paludisme grave, paludisme importé, *Plasmodium falciparum*, chimioprophylaxie, *Plasmodium knowlesi*.

Auteur : Soufiane ELFOURARI

Introduction : Le paludisme d'importation reste une maladie méconnue et ses risques sous-évalués, avec des délais de prise en charge trop longs. Compte tenu du risque imprévisible d'évolution rapide vers une forme grave, cette parasitose constitue une urgence diagnostique et thérapeutique qui fait intervenir différents acteurs de santé.

Objectifs : Le but de ce travail est d'étudier les aspects épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et évolutif des cas de paludisme grave colligés à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Patients et méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive comprise entre le 1^{er} Novembre 2003 et le 15 septembre 2011. Ont été inclus dans l'étude tous les patients ayant développé un paludisme grave, diagnostiqué au Service de Parasitologie et traité au Service de Réanimation de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

Résultats : Treize patients sont retenus. L'âge moyen est de 31 ans. Tous les patients ont séjourné en Afrique subsaharienne et étaient non-immuns. La chimio prophylaxie était adéquate dans 33% des cas, inadéquate dans 59% et absente dans 08%. Le délai moyen entre le début des symptômes et l'instauration du traitement était de six jours. La parasitémie moyenne initiale était de 12 %. Les motifs d'admission en réanimation étaient un coma (15%), une convulsion (07%), une détresse respiratoire (07%), une prostration (07%), une insuffisance rénale (07%), un choc associé à un ictère et une acidose (07%) et enfin une insuffisance rénale conjuguée à un coma (07%).

Tous les patients ont reçu un traitement par la quinine intraveineuse avec une dose de charge dans 100 % des cas. Le taux de mortalité était de 23 %. Les causes du décès étaient dues à la défaillance multi viscérale et au syndrome de détresse respiratoire aigu.

Conclusion. – La mortalité des formes graves du paludisme reste élevée. L'adéquation de la chimioprophylaxie associée à la précocité du diagnostic et du traitement permettrait d'améliorer significativement le pronostic de cette parasitose.

Summary

Title: Severe imported malaria at the military hospital of Marrakech

Keywords: Severe malaria, imported malaria, *Plasmodium falciparum*, chemoprophylaxis, *Plasmodium knowlesi*.

Author: Soufiane ELFOURARI

Introduction: Malaria is a disease of import and unknown risks understated, with time management too long. Given the unpredictable risk of rapid progression to a severe form, this infection is a diagnostic and therapeutic emergency that involves different actors in health.

Objectives: The aim of this work is to study the epidemiological, clinical, biological, therapeutic and evolutionary severe malaria collected at the military hospital of Marrakech.

PATIENTS AND METHODS: This is a descriptive retrospective study from 1 November 2003 and September 15, 2011. Were included in the study all patients who developed severe malaria diagnosed in the Department of Parasitology and treated in intensive care in the military hospital of Marrakech.

Results: Thirteen patients were selected. The average age is 31 years. All patients stayed in Africa and were not immune. Chemo prophylaxis was adequate in 33% of cases, inadequate in 59% and absent in 08%. The average time between symptom onset and initiation of treatment was six days. The initial mean parasitaemia was 12%. The reasons for ICU admission were coma (15%), convulsion (07%), respiratory distress (07%), prostration (07%), renal (07%), shock associated with a acidosis and jaundice (07%) and renal failure combined with a coma (07%). All patients were treated with quinine intravenously with a loading dose in 100% of cases. The mortality rate was 23%. The causes of death were due to failure and multi-visceral acute respiratory distress syndrome.

Conclusion: The mortality of severe malaria remains high. The adequacy of chemoprophylaxis associated with early diagnosis and treatment would significantly improve the prognosis of this infection.

ملخص

العنوان : حمى المستنقعات الخطيرة المستوردة في المستشفى العسكري ابن سينا بمراكش.

الكلمات الأساسية : حمى المستنقعات الخطيرة - حمى المستنقعات المستوردة - بلاسموديوم فاليسباروم - الوقاية الكيميائية ، بلاسموديوم ناوليزي.

المؤلف : الفراري سفيان

مقدمة: مازالت حمى المستنقعات الخطيرة مرضا مجهولا، ووقت الاعتناء به طويل، نظرا لعدم القدرة على التنبؤ بالتطور السريع للمرض إلى شكله الحاد؛ يشكل التشخيص والعلاج من طرف مختلف الجهات الفاعلة في مجال الصحة / حالة طوارئ.

الأهداف:

الهدف من هذا العمل هو دراسة الجوانب الوبائية، البيولوجية السريرية، و العلاجية لحالات حمى المستنقعات الخطيرة في المستشفى العسكري ابن سينا.

المرضى والطرق:

تعتبر هذه الدراسة، استعادية وصفية لجميع المرضى الذين شخضت لديهم حالة حمى المستنقعات الحادة ما بين 1 نونبر 2003 و 15 شتنبر 2011 في قسم الطفيليات وعولجوا بقسم الإنعاش في المستشفى العسكري ابن سينا.

النتائج:

تم الاحتفاظ ب 13 حالة، متوسط العمر هو 31 سنة. جميع المرضى أقاموا جنوب الصحراء الإفريقية الكبرى ولا يتمتعون بالمناعة. الوقاية الكيميائية كانت كافية بالنسبة ل 33 % من الحالات، غير كافية ل 59% من الحالات، وغائبة عند 08% من الحالات.

متوسط الوقت بين ظهور الأمراض وبدء العلاج هو 6 أيام. متوسط تطفن الدم كان 12%.

أسباب القبول بوحدة العناية المركزة كان الغيبوبة 15%، تشنجات 73%، الضائقة التنفسية 7% ، انهيار عقلي 7%، فشل كلوي 7%، صدمة مرتبطة ب اليرقان و.... 7% ، وأخيرا فشل كلوي مرفق بالغيبوبة 7% .

تلقى جميع المرضى عبر الوريد جرعة تحميل من الكينين. معدل الوفيات كان 23 % بسبب فشل متعدد في الأحشاء ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة.

خاتمة:

معدل الوفيات لحالات حمى المستنقعات الحادة تبقى مرتفعة.

ملائمة الوقاية الكيميائية والتبكير في التشخيص والعلاج سيمكن من تحسين الاعتناء بهذا المرض.

H. ANNEXES

ANNEXE I**TABLEAU I :**

Pronostic^a	Critères de gravité	Fréquence^b
<u>Manifestations cliniques</u>		
(?)	Prostration : en règle, extrême faiblesse	+++
+	Troubles de la conscience : score de Glasgow modifié ^c < 10	++
+++	Détresse respiratoire : définition clinique seulement chez l'enfant	+
++	Convulsions répétées : au moins deux par 24 heures +	
+++	État de choc : pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes Périphériques d'insuffisance circulatoire.	
+++	OEdème pulmonaire (radiologique) : anomalies précisées chez l'enfant	+
++	Saignement anormal : définition purement clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale supérieure à 50 µmol l-1	+++
+	Hémoglobinurie macroscopique	+
<u>Données biologiques</u>		
+	Anémie profonde : hémoglobine < 5 g dl-1	+
+++	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol l-1	++
+++	Acidose : pH < 7,35 ou bicarbonates < 15 mmol l-1	++
+++	Hyperlactatémie : lactates plasmatiques > 5 mmol l-1	++
++	Hyperparasitémie : notamment parasitémie ≥ 4% chez le non immun	+
++	Insuffisance rénale : créatininémie > 265 µmol l-1	

a +++ Indique un mauvais pronostic.

b +++ Indique une fréquence élevée.

c Le score de Glasgow modifié d'un sujet normal est de 14 car l'item « réponse motrice non orientée à la douleur » est supprimé.

ANNEXE II

Fiche d'exploitation

Paludisme grave d'importation chez l'adulte

Identité:

N° Fiche :

Date d'entrée :

Date de sortie

Age :

Sexe : F M

Provenance du malade :

Urgences Médecine Autre hôpital

Motif d'admission en réanimation :

.....

Séjour dans la zone impaludée :

- Motif de séjour : Tourisme professionnel type :.....
- Pays visité :
- Consultation avant le voyage : oui non
- Durée de séjour :
- État immunitaire : immunité partielle immunité absente
- Zone de chimiorésistance : I II III
- Chimio prophylaxie : absente inadéquate correcte

Type :

Chloroquine durée : dose :

Proguanil durée : dose :

Méfloquine durée : dose :

Autres Type :

Délai date de retour - premiers signes :

Délai premiers signes - début de traitement :

Données cliniques et biologiques :

Température				Hb	
GCS				Hte	
PAS/PAD mmHg				GR	
FC				GB	
FR				PQ	
Diurèse				TP	
Ictère				TCA	
Glycémie				Fgène	
Bilirubine				Urée	
ASAT				Créatinine	
ALAT				Natrémie	
Sao ²				Bicarbonates	
Pao ² /Fio ²				ph	

Critères cliniques de gravité :

- Prostration oui non
- Trouble la conscience oui non
- Respiration acidosique oui non
- Convulsions répétées oui non
- Œdème pulmonaire oui non
- Saignement anormal oui non
- Ictère oui non
- Hémoglobinurie macroscopique oui non

Critères biologiques de gravité :

- Anémie sévère oui non
- Hypoglycémie oui non
- Acidose oui non
- Hyperlactatémie oui non
- Insuffisance rénale oui non

Traitement spécifique :

Médicaments :

Dose :

Durée :

Traitement non spécifique :

- Remplissage vasculaire : oui non quantité
- Drogues vasoactives oui non type :
- Ventilation artificielle : oui non durée :
- Sédation : oui non type :
- Anticonvulsivants : oui non type :
- Antibiothérapie : oui non type
- Transfusion : oui non nombre :
- EER : oui non nombre de séance :
- Autres :

Evolution :

Durée de séjour en réanimation : jours

Guérison : sans séquelles avec séquelles

Décès cause de décès :

ANNEXE III

TABLEAU II : Paludisme grave d'importation de l'adulte : définition en France métropolitaine .

Pronostic^a	Critères de gravité	Fréquence^b
Manifestations cliniques		
+++	Toute défaillance neurologique incluant : - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma avec score de Glasgow < 11	+++
+++	Toute défaillance respiratoire incluant : - si VMou VNI : PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg - si non ventilé PaO ₂ < 60 mmHg et/ou SpO ₂ < 90 % en air ambiant et/ou FR > 32 cycles min ⁻¹ - signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	Toute défaillance cardiocirculatoire incluant : - pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire - patient recevant des drogues vasoactives quel que soit le chiffre de pression artérielle - signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension	++
++	Convulsions répétées : au moins deux par 24 heures	+
++	Hémorragie : définition purement clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 µmol l ⁻¹	+++
+	Hémoglobinurie macroscopique	+
Données biologiques		
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g dl ⁻¹ , hématocrite < 20 %	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol l ⁻¹	+

I. REFERENCES

1-Candolfi E.

Le paludisme transfusionnel, les mesures de prévention. *Transfusion Clinique et Biologique*. **2005**; 12: 107-113.

2-El Ghouzzi MH, Garraud O.

Parasites et transfusion sanguine : causes et conséquences. *Hématologie*. **2006**; 12 (2): 129-139.

3-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 17 août 1999.

4-Kitchen A, Chiodini P.

Malaria and blood transfusion. *Vox Sanguinis*. **2006**; 90: 77-84.

5- Abdelhakim E, Lalami M, Cherigui S, Ibsouda K, Maniar S, El Maimouni, Rhajaoui M

Le paludisme importé dans le Centre Nord du Maroc entre 1997 à 2007.

Cahiers Santé 2009, vol .19, n° 1.

6- Simon F, Lavarde V.

Paludisme. Épidémiologie, étiologie, physiopathologie, évolution, traitement, principes de la prévention individuelle. La revue du praticien, maladies infectieuses 1999 ;B 187,81 p.

7- Fabrice Legros, Amandine Arnaud, Badr El Mimouni, Martin Danis et le réseau de correspondants du CNREPIA.

Paludisme d'importation en France métropolitaine : données épidémiologiques 2001-2004. *BEH* n°32 29 août 2006 ; 32 : 235-241

8- Danis M., F.Legros, M.Thellier, E.Caumes et les correspondants du réseau CNRMI.

Données actuelles sur le Paludisme en France Métropolitaine. *Méd.Trop* 2002 ; 62 :214-218

9- DESCIEENS R, CORNU.

Enquête épidémiologique et parasitologique concernant le barrage Hassan Addakhil et ses aménagements au Tafilalet Maroc. *Bull. Soc. Path Exot.*, 1975, 68 : 482-491.

10- Ministère de la Santé Publique (Maroc).

Direction de l'épidémiologie de la lutte contre les maladies parasitaires. *Bulletin Epidémiologie*, 1996, n°28

11- Institut de veille sanitaire.

Extraits Point Épidémiologique BHI (Bulletin Hebdomadaire International). N°264/10 octobre 2010

12- Hessissen L.

La surveillance épidémiologique au Maroc. Accessible sur: <http://www.santetropicale.com/santemag/maroc/surveillance.htm> . **2002**.

13- World Health Organization (WHO).

Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94(suppl1):S1-S90.

14- Bruneel F, Hocqueloux L, Chevret S, Wolff M, Bedos JP, Regnier B, et al.

Critères diagnostiques chez l'adulte. In: Saissy JM, editor.

Paludisme grave. Arnette Groupe Liaisons SA: Rueil- Malmaison; 2001.p.175-88.

15-White NJ, Ho M.

The pathophysiology of malaria. *Adv Parasitol* 1992; 31:83-1

16- Idro R, Jenkins NE, Newton CR

Pathogenesis, clinical features and neurological outcome of cerebral malaria. *Lancet Neurol* 2005; 4: 827-40.

17- Tran TH, Day NP, Nguyen HP, Nguyen TH, Tran TH, Pham PL, et al.

A controlled trial of artemether or quinine in Vietnamese adults with severe falciparum malaria. *N Engl J Med* 1996; 335:76-83

18-Yagmur Y, Kara IH, Aldemir M, Büyükbayram H, Tacyildiz IH, Keles C.

Spontaneous rupture of malarial spleen: two cases reports and review of literature.
Crit Care 2000; 4:309-13.

19-Bruneel F, Hocqueloux L, Chevret S, Regnier P, Vachon F.

Paludisme d'importation à *P. falciparum*. Quelle est la pertinence des critères de gravité de l'Organisation Mondiale de la Santé?
Med Mal Infect 1999; 29(suppl3):345-55.

20-Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, Wolff M, Chevret S, et al.

The clinical spectrum of severe imported *falciparum* malaria in the intensive care unit: report of 188 cases in adults.
Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:684-9

21 -Kwiatkowski DP, Luoni G.

Host genetic factors in resistance and susceptibility to malaria. In: Molecular approaches to malaria.
New York:ASM Press; 2005.

22-Daily JP, Le Roch KG, Sarr O, Ndiaye D, Lukens A, Zhou Y, et al.

In vivo transcriptome of *Plasmodium falciparum* reveals overexpression of transcripts that encode surface proteins.
J Infect Dis 2005; 191:1196-203.

23-Dondorp AM, Kager PA, Vreeken J, White NJ.

Abnormal blood flow and red blood cell deformability in severe malaria.
Parasitol Today 2000; 16:228-32.

24-Dondorp AM, Desakorn V, Pongtavornpinyo W, Sahassananda D, Silamut K, Chotivanich K, et al.

Estimation of the total parasite biomass in acute *falciparum* malaria from plasma PfHRP2. PLoS Med 2005; 2:e204

25-Wassmer SC, Lepolard C, Traore B, Pouvelle B, Gysin J, Grau GE.

Platelets reorient *Plasmodium falciparum*- infected erythrocyte cytoadhesion to activated endothelial cells.
J Infect Dis 2004; 189:180-9.

26-Pain A, Ferguson DJ, Kai O, Urban BC, Lowe B, Marsh K, et al.

Platelet-. Infected erythrocytes is a common adhesive phenotype and is associated with severe malaria.
Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98:1805-10.

27- Piguet PF, Kan CD, Vesin C.

Thrombocytopenia in an animal model of malaria is associated with an increased caspase-mediated death of thrombocytes.
Apoptosis 2002; 7:91-8.

28-Combes V, Taylor TE, Juhan-Vague I, Mege JL, Mwenechanya J, Tembo M, et al.

Circulating endothelial microparticles in Malawian children with severe *falciparum* malaria complicated with coma.
JAMA 2004; 291:2542-4.

29-P.Corne,K. Klouche ,D.Basset , L.Amigues J.-J.Béraud,O.Jonquet

Paludisme grave d'importation chez l'adulte .Étude rétrospective de 32 cas admis en réanimation

30- B. Charra, M. Sodqi, O. Sandali, H. Nejmi, A. Hachimi, H. Ezzouine, A. Benslam, H. Himmich, S.Motaouakkil,

Paludisme grave d'importation chez l'adulte : étude rétrospective de dix cas admis en réanimation à Casablanca

31- Deloron P, Chougnat C.

Is immunity to malaria really short-lived? Parasitol today 1991; 8:375-8.

32-MOCKENHAUPT F, CRAMER J, HAMANN L, STEGEMANN et al.

TLR polymorphisms in African children: common TLR-4 variants predispose to severe malaria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2006, 103: 177-182.

33- Charraa B, Sodqib M, Sandalia O, Nejmia H, Hachimia A, Ezzouinea H, A. Benslamaa A, Himmichb H, Motaouakkila S.

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.

34- Corne a P, Klouche b K, Basset c D, Amigues b L, Béraud b J, Jonquet O.

Paludisme grave d'importation chez l'adulte : étude rétrospective de 32 cas admis en réanimation *Pathologie Biologie* 2004,52: 622-626.

35-Talarmin F, Sicard JM, Mounem M, Verrot D, Husser JA.

Paludisme d'importation en Moselle: à propos de 75 cas en trois ans. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et médicales Elsevier). Rev Méd Interne* 2000, 21: 242-6.

36-Parola P , Minodier P , Soula G , Jaffré Y , Badiaga S , Retornaz K , Garnier JM , Delmont J , Parzy b D, Brouqui P .

Le paludisme d'importation à l'Hôpital-Nord de Marseille en 2001-2003 : étude prospective de 352 cas. *Médecine et maladies infectieuses* 2005,35 :482-488.

37-CHANG KH, STEVENSON MM.

Malarial anaemia : mechanisms and implications of insufficient erythropoietin during blood stage malaria. *International Journal of Parasitology.*, 2004, 34: 13-14.

38-CHAROENPAN P, INDRAPRASIT S, KIATBOONSRI S, SUVACHITTANONT T, TANOMSUP S.

Pulmonary oedema in severe falciparum malaria. Hemodynamic study and clinicophysiological correlation. *Chest.*, 1990, 97 : 1190-7.

39- Pages F, Orlandi-Pradines E, Corbel V.

Vecteurs du paludisme : biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. *Médecine et maladies infectieuses*, 2007, 37 : 153-16.

40- Anderios a, A. NoorRain b, I. Vythilingam c,2009

In vivo study of human *Plasmodium knowlesi* in *Macaca fascicularis* F.

41- Bronner U et coll.

Swedish traveller with *Plasmodium knowlesi* after visiting Malaysian Borneo. *Malaria Journal*. 2009; 8: 15.

42- Bronner U, Divis PCS, Färnert A, Singh B, 2009.

Swedish traveller with *Plasmodium knowlesi* malaria after visiting Malaysian Borneo *Malaria Journal* 8:15.

43- Eede PV, Van HN, Van Overmeir C, Vythilingam I, Duc TN, Hung LX, et al. Human

Plasmodium knowlesi infections in young children in central Vietnam. *Malar J* 2009;8:249.

44-RAY P, SAHOO N, SINGH B, KIRONDE FA.

Serum antibody immunoglobulin G of mice convalescent from *Plasmodium yoeli* infection inhibits growth of *Plasmodium falciparum* in vitro: blood stage antigens of *Plasmodium falciparum* involved in interspecies cross-reactive inhibition of parasite growth. *Infect. Immun.*, 1994, 62 (6): 2354-61.

45-BATE A, TAVERNE J, DAVE A & PLAYFAIR JH.

Malaria exoantigens induce T-independent antibody that blocks their ability to induce TNF. *Immunology*, 1990, 70, 315-320.

46-Rogier C, Orlandi-Pradines E, Fusaï T, Pradines B, Briolant S, Almeras L.

Vaccins contre le paludisme : perspectives et réalité.

Médecine et maladies infectieuses, 2007, 36, 414-422

47-GUPTA S, SNOW RW, DONNELLY CA, MARSH K, NEWBOLD C.

Immunity to non-cerebral severe malaria is acquired after one to two infections.

Nature Med., 1999, 5 : 340-3.

48-STIEHM ER.

Disease versus disease: how are disease may ameliorate another.

Pediatrics, 2006, 117: 184-191.

49-GENTON B, D'ACREMONT V

Malaria sévère : multitudes d'études mais peu de certitudes.

Méd et hyg., 2000, 1105-1111.

50-JIMENEZ JN, MUSKUS CE, VELEZ ID.

Genetic diversity of *Plasmodium falciparum* and its implication in the epidemiology of malaria. *Biomedical*, 2005, 25: 588-602.

51-GARCIA A, MARQUET S, BUCHETON B, et al.

Linkage analysis of blood *Plasmodium falciparum* level : interest of the 5q31-q33 chromosome region.

Am J Trop Med Hyg, 1988, 58 : 705-9.

52-Le Bras J.

Chimiorésistance de *Plasmodium falciparum*.

Méd Mal Infect 1999, 29 Suppl 3: 274-81.

53-NANOJ T, DURAISINGH, COWMAN and ALAN F.

Contribution of the *pfmdr1* gene to antimalarial drug-resistance.

Acta. Tropical, 2005, 94 : 181-190.

54-Le Bras J, Musset L, Clain J

Les résistances aux médicaments antipaludiques.

Médecine et maladies infectieuses, 2006, 36 : 401-405.

55- Campbell CC.

Challenges facing antimalarial therapy in Africa. *J Infect Dis* 1991; 163:1207-11.

56- Winters RA, Murray HW.

Malaria-TheMime revisited: fifteen more years of experience at a New York City teaching hospital.

Am J Med 1992; 935: 243-6.

57-GODET C, LE MOAL G, RODIER MH, LANDRON C, ROBLOT JACQUEMIN AND BECQ-GIRAUDON J.

Paludisme d'importation : il faut renforcer le message de prévention.

Médecine et Maladies infectieuses, 2004, 34 : 546-549

58-LEGROS F, DANIS M, GAY F, GENTILINI M.

Paludisme en France métropolitaine en 1997 (pédiatrie). *Bull CNRMI* 1998, 14 : 1-63.

59- WORLD HEALTH ORGANIZATION -

Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84 Suppl 2 : 1-65

60- Société de pathologie infectieuse de langue française, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Société de réanimation de langue française, Société française de médecine des armées, Société française de parasitologie, Société française de Pédiatrie, et al. Recommendations for clinical practice. Management and prevention of imported *Plasmodium falciparum* malaria. (Revision 2007 of the 1999 Consensus conference). *Méd Mal Infect* 2008; 38:39-117.

61- BONE RC, BALK RA, CERRA FB et Coll -

Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992 ; **101** :1644-1655.

62- Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM.

Clinical review: Severe malaria. *Crit Care* 2003;7: 315-23.

63- WHO guidelines for the treatment of malaria. World Health Organization, 2006.

64- Legros F, Fromage M.

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Enquête nationale de recensement des cas de paludisme d'importation en France métropolitaine pour l'année 2004. *Contrôle National de Qualité*, Novembre 2006, n° 7.

65-Maguire JD, Lederman ER, Barcus MJ, O'Meara WA, Jordon RG, Duong S, et al. Production and validation of durable, high quality standardized malaria microscopy slides for teaching, testing and quality assurance during an era of declining diagnostic proficiency. *Malar J* 2006;5:92.

66- Genton B, D'Acremont V.

Le diagnostic de malaria au cabinet : comment gérer l'incertitude ? *Rev Med Suisse* 2005;1:1284—9.

67- Thellier M, Datry A, Alfa Cisse O, Biligui S, Silvie O, Danis M.

Diagnosis of malaria using thick bloodsmears: definition and evaluation of a faster protocol with improved readability. *Ann Trop Med Parasitol* 2002;96:115—24.

68- Moody A.

Rapid diagnosis tests for malaria parasites. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:66—78.

69- Marx A, Pewsner D, Egger M, Nüesch R, Bucher HC, Genton B, et al.

Meta-analysis: accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic area. *Ann Intern Med* 2005;142:836—46.

70-Playford EG, Walker J.

Evaluation of the ICT Malaria P.f/P.v and the Optimal rapid diagnostic tests for malaria in febrile returned travellers. *J Clin Microbiol* 2002;40:4166—71.

71-Iqbal J, Siddique A, Jameel M, Hira PR.

Persistent Histidine-rich protein 2, parasite lactate dehydrogenase and panmalarial antigen reactivity after clearance of *Plasmodium falciparum* mono-infection. *J Clin Microbiol* 2004;42:4237—41.

72- Biswas S, Tomar D, Rao DN.

Investigation of the kinetics of histidine-rich protein 2 and of the antibody responses to the antigen in a group of malaria patients from India. *Ann Trop Med Parasitol* 2005;99:553—62.

73- Bartoloni A, Sabatinelli G, Benucci M.

Performance of two rapid tests for *Plasmodium falciparum* malaria in patients with rheumatoid factors. *N Engl J Med* 1998;338:1075.

74- Iqbal J, Sher A, Rab A.

Plasmodium falciparum Histidine-Rich Protein 2-based immunocapture diagnostic assay for malaria: cross-reactivity with rheumatoid factors. *J Clin Microbiol* 2000;38:1184—6.

75- Lee N, Baker J, Andrews KT, Gatton ML, Bell D, Cheng Q, et al.

Effect of sequence variation in *Plasmodium falciparum* histidine-rich protein 2 on binding of specific monoclonal antibodies: implications for rapid diagnostic tests for malaria. *J Clin Microbiol* 2006;44:2773—8.

76- Rennie W, Phetsouvanh R, Lupisan S, Vanisaveth V, Hongvanthong B, Phompida S, et al.

Minimising human error in malaria rapid diagnosis: clarity of written instructions and health worker performance. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:9—18.

- 77- Wongsrichanalai C, Namsiripongpun V, Pornsilapatip J, Kyle DE, Wilde H.**
Sensitivity of QBC malaria test. *Lancet* 1992;340:792—3.
- 78-Gay F, Traore B, Zanoni J, Danis M, Gentilini M.**
Evaluation of the QBC system for the diagnosis of malaria. *Sante* 1994;4:289—97.
- 79- Secardin Y, Le Bras J.**
Essai de diagnostic d'espèce des Plasmodium humains par la technique QBC. *Med Trop* 1999;59:276—8.
- 80- Snounou G, Viriyakosol S, Zhu XP, Jarra W, Pinheiro L, Rosario VE, et al.**
High sensitivity of detection of human malaria parasites by the use of nested polymerase chain reaction. *Mol Biochem Parasitol* 1993;61:315—20.
- 81- Snounou G, Viriyakosol S, JarraW, Thaitong S, Brown KN.**
Identification of the four human malaria parasite species in field samples by the polymerase chain reaction and detection of high prevalence of mixed infections. *Mol Biochem Parasitol* 1993;58:283—92.
- 82- de Monbrison F, Angei C, Staal A, Kaiser K, Picot S.**
Simultaneous identification of the four human Plasmodium species and quantification of Plasmodium DNA load in human blood by real-time polymerase chain reaction. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003;97:387—90.
- 83- Perandin F, Manca N, Calderaro A, Piccolo G, Galati L, Ricci L, et al.**
Development of a real-time PCR assay for detection of *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, and *Plasmodium ovale* for routine clinical diagnosis. *J Clin Microbiol* 2004;42:1214—9.
- 84- Rougemont M, Van Saanen, Sahli R, Hinrikson HP, Bille J, Jatton K.**
Detection of four *Plasmodium* species in blood from humans by 18SrRNA gene subunit-based and species-specific real-time PCR assays. *J Clin Microbiol* 2004;42:5636—43.
- 85- Mangold KA, Manson RU, Koay ES, Stephens L, Regner M, Thomson Jr RB, et al.**
Real-time PCR for detection and identification of *Plasmodium* spp. *J Clin Microbiol* 2005;43:2435—40.
- 86-Berry A, Fabre R, Benoît-Vical F, Cassaing S, Magnaval JF.**
Contribution of PCR-based methods to diagnosis and management of imported malaria. *Med Trop* 2005;65:176—83.
- 87- Johnston SP, Pieniazek NJ, Xayavong MV, Slemenda SB, Wilkins PP, da Silva AJ.**
PCR as a confirmatory technique for laboratory diagnosis of malaria. *J Clin Microbiol* 2006;44:1087—9.
- 88-de Monbrison F, Raynaud D, Latour-Fondanaiche C, Staal A, Favre S, Kaiser K, et al.**
Real-time PCR for chloroquine sensitivity assay and for pfmdr1-pfprt single nucleotide polymorphisms in *Plasmodium falciparum*. *J Microbiol Methods* 2003;54:391—401.
- 89-Fialon P, Macaigne F, Becker M, Boisseau MR, Cazenave J, Ripert C.**
Aspects hématologiques du paludisme d'importation. Intérêt diagnostique dans les formes pauciparasitaires. *Pathol Biol* 1991;39:122—5.
- 90-Hansmann Y, Staub-Schmidt T, Christmann D.** Le paludisme d'importation à Strasbourg : une étude épidémiologique, biologique et thérapeutique. *Trop Med Int Health* 1997;2:941—52.
- 91-Erhart LM, Yingyuen K, Chuanak N, Buathong N, Laoboochai A, Miller RS, et al.**
Hematologic and clinical indices of malaria in a semi-immune population of western Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70:8—14.
- 92-Ericksson B, Hellgren U, Rombo L.**
Changes in erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and haematologica parameters in patients with acute malaria. *Scand J Infect Dis* 1989;21:435—41.

93-Gillespie SH, Chiodini P.

Is serology helpful in the diagnosis of malaria. *Serodiagnosis Immunother Infect Dis* 1988;2:157—60.

94 -Ochola LB, Vounatsou P, Smith T, Mabaso ML,

Newton CR. The reliability of diagnostic techniques in the diagnosis and management of malaria in the absence of a gold standard. *Lancet Infect Dis* 2006;6:582—8.

95-Trape JF, Pison G, Preziosi MP, et al.

Impact of chloroquine resistance on malaria mortality. *C R Acad Sci III* 1998;321:689-97.

96-Trape JF.

The public health impact of chloroquine resistance in Africa. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64(1-2 Suppl):12-7.

197-Jelinek T, Schelbert P, Loscher T, et al.

Quinine resistant falciparum acquired in east Africa. *Trop Med Parasitol* 1995;46:38-40.

98-Tish KN, Pillans PI.

Recrudescence of *Plasmodium falciparum* malaria contracted in Lombok, Indonesia after quinine/doxycycline and mefloquine: case report. *N Z Med J* 1997;110:255-6.

99-Pradines B, Pistonne T, Ezzedine K, et al.

Quinine-resistant malaria in traveler returning from Senegal. *Emerg Infect Dis* 2010;16:546-8.

100-Duarte EC, Fontes CJ, Gyorkos TW, et al.

Randomized controlled trial of artesunate plus tetracycline versus standard treatment (quinine plus tetracycline) for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1996;54:197-202.

101-Looareesuwan S, Wilairatana P, Vanijanonta S, et al.

Efficacy of quinine-tetracycline for acute uncomplicated falciparum malaria in Thailand. *Lancet* 1992;339:369.

102-Kremsner PG.

Clindamycin in malaria treatment. *J. Antimicrob Chemother* 1990;25:9-14.

103-Gushimana Y, Doepner B, Martinez-Hackert E, et al.

Kinetics of quinine-deuteroheemin binding. *Biophys Chem* 1993;47:153-62.

104-Dorn A, Vippagunta S, Matile H, et al.

An assessment of drug-haematin binding as a mechanism for inhibition of haematin polymerization by quinoline antimalarials. *Biochem Pharmacol* 1998;55:727-36.

105-Sugioka Y, Suzuki M.

The chemical basis for the ferriprotoporphyrin IX-chloroquine complex induced lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta* 1991;1074:19-24.

106-Atamna H, Ginsburg H.

Heme degradation in the presence of glutathione. *J Biol Chem* 1995;270:24876-83.

107-Sidhu AB, Verdier-Pinard D, Fidock DA.

Chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* malaria parasites conferred by pfcrt mutations. *Science* 2002;298:210-3.

108-Peel SA, Bright P, Yount B, et al.

A strong association between mefloquine and halofantrine resistance and amplification, overexpression, and mutation in the P-glycoprotein gene homolog (*pfmdr*) *Plasmodium falciparum* in vitro. *Am J Trop Med Hyg* 1994;51: 648-58.

109-Cowman AF, Galatis D, Thompson JK.

Selection for mefloquine resistance in *Plasmodium falciparum* is linked to amplification of the *pfmdr1* gene and cross-resistance to halofantrine and quinine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:1143-7.

110-Muller O, Van Hensbroek MB, Jaffar S, et al.

A randomized trial of chloroquine, amodiaquine, and pyrimethamine/sulfadoxine in Gambian children with uncomplicated malaria. *Trop Med Int Health* 1996;1:124-32.

111- Shah NK, Akler AP, Sem R, et al.

Molecular surveillance for multidrug-resistant *Plasmodium falciparum*, Cambodia. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1637-40.

112- Carrara VI, Zwang J, Ashley EA, et al.

Changes in the treatment responses to artesunate-mefloquine on the Northwestern border of Thailand during 13 years of continuous deployment. *PlosOne* 2009;4:4451.

113- Rogers WO, Sem R, Tero T, et al.

Failure of artesunate-mefloquine combination therapy for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in southern Cambodia. *Malar J* 2009;8:10.

114- Cowman AF, Galatis D, Thompson JK.

Selection for mefloquine resistance in *Plasmodium falciparum* is linked to amplification of the *pfmdr1* gene and cross-resistance to halofantrine and quinine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:1143-7.

115- Price RN, Uhlemann AC, Brockman A, et al.

Mefloquine resistance in *Plasmodium falciparum* and increased *pfmdr1* gene copy number. *Lancet* 2004;364(9432):438-47.

116- Duraisingh M, Cowman A.

Contribution of the *pfmdr1* gene to antimalarial drug-resistance. *Acta Trop* 2005;94:181-90.

117- Bertaux L, Quang Le H, Sinou V, et al.

New PfATP6 mutations found in *Plasmodium falciparum* isolates from Vietnam. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4570-1.

118- Jambou R, Martinelli A, Pinto J, et al.

Geographic structuring of the *Plasmodium falciparum* Sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺ ATPase (PfSERCA) gene diversity. *PlosOne* 2010;5:9424.

119- Chiodini PL, Conlon CP, Hutchinson DB, et al.

Evaluation of atovaquone in the treatment of patients with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:1073-8.

120- Looareewusan S, Vivaran C, Webster HK, et al.

Clinical studies of atovaquone, alone or in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1996;54:62-6.

121- Canfield CJ, Pudney M, Gutteridge WE.

Interactions of atovaquone with other antimalarial drugs against *Plasmodium falciparum* *in vitro*. *Exp Parasitol* 1995;80:373-81.

122- Srivatava IK, Vaidya AB.

A mechanism for the synergistic antimalarial action of atovaquone and proguanil. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1334-1.

123-Looareesuwan S, Chulay JD, Canfield CJ, et al.

Malarone (atovaquone and proguanil hydrochloride) : a review of its clinical development for treatment of malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:533-41.

124-Hogh B, Ckarke PD, Camus D, et al.

Atovaquone-proguanil versus chloroquine-proguanil for malaria prophylaxis in nonimmune travellers : a randomised, double-blind study. *Lancet* 2000;356:1888-94.

125- Musset L, Bouchaud O, Matheron S, et al.

Clinical atovaquoneproguanil resistance of *Plasmodium falciparum* associated with cytochrome b codon mutations. *Microb Infect* 2006;8:2599-604.

126- Savini H, Bogreau H, Bertaux L, et al.

First case of emergence of atovaquone-proguanil resistance in *Plasmodium falciparum* during treatment in a traveller in Comoros. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2283-4.

127-Briolant S, Almeras L, Fusai T, et al.

Cyclines and malaria. *Med Trop* 2007;67:86-96.

128-Briolant S, Fusai T, Rogier C, et al.

Tetracycline antibiotics in malaria. *Open Trop Med J* 2008;1:31-46.

129-Briolant S, Baragatti M, Parola P, et al.

Multinormal *in vitro* distribution model suitable for the distribution of *Plasmodium falciparum* chemosusceptibility to doxycycline. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:688-95.

130- Briolant S, Wurtz N, Zettor A, et al.

Susceptibility of *Plasmodium falciparum* isolates to doxycycline is associated with *pftetQ* sequence polymorphism and copy numbers of *pftetQ* and *pfmdt*. *J Infect Dis* 2010;201:153-9.

131- Hyde J.

Exploring the folate pathway in *Plasmodium falciparum*. *Acta Trop* 2005;94:191-206.

132- Dahlstrom S, Veiga MI, Martensson A, et al.

Polymorphism in PfMRP1 (*Plasmodium falciparum* multidrug resistance protein 1) amino acid 1466 associated with resistance to sulfadoxine-pyrimethamine treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:2553-6.

133- Malvy D, Djossou F, Thiebaut R, Le Bras M.

Plasmodies-Malaria. Formes cliniques, diagnostic. *Encycl. Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier), Maladies Infectieuses*, 2000 ; 8-507-A-20, 16 p.

134- Corne P, Jonquet O.

Paludisme grave d'importation chez l'adulte: diagnostic et traitement. *Antibiotiques* 2004; 6:229-235.

135- Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Recommandations sanitaires pour les voyageurs. *Bultin épidémiologique hebdomadaire* juin 2009,242 :23-24

136- VAN DER MURSCH H.

Review of the use of artemisinin and its derivatives in the treatment of malaria. *J. Pharmacol. Belge*, 2005, 60: 23-29.

137- WHITE NJ.

The treatment of malaria. *N. Eng. J. Med.*, 1996, 335: 800-6.

138- Corne a P, Klouche b K, Basset c D, Amigues b L, Béraud b J, Jonquet O.

Paludisme grave d'importation chez l'adulte :étude rétrospective de 32 cas admis en réanimation *Pathologie Biologie* 2004,52: 622-626.

139- GERRITSEN JG, VAN DER ZWAN JC.

Acuterenal failure in severe chloroquineresistant falciparum malaria. *Intensive Care Med.*, 1992, 18: 177-9.

140- HOMMEL D, MICHARD F, BOLLANDARD F, HULIN A.

Probable effect of hemofiltration on hemodynamis and tissue oxygenation in shock secondary to severe malaria.

Cah Anesthesiol., 1996, 44: 163-6.

141- NICHOLAS J, WHITE DSC.

The management of severe *Falciparum* malaria.
Am. J. Respiratory and Critical Care Medicine, 2003, 167: 673-679.

142- STUBY U, BIESENBACH G, ZAZGORNIK J.

Therapie der schweren Malaria.
Wien Med Wochenschr, 1989, 139 : 222-7.

143- WHO.

Division of control of tropical diseases. Severe and complicated malaria. Second edition.
Trans R Soc Trop Med Hyg 1997; 84 Suppl. 2 : 1-65.

144- PHILLIPS RE, LOOAREESUWAN S, MOLYNEUX ME, HATZ C, WARELL DA.

Hypoglycemia and counterregulatory hormone responses in severe *falciparum* malaria treatment with sandostatin.
Q.J. Med., 1993, 86: 233-40.

145- USTIANOWSKI A, UBRICH SCHWAB, GEOFFREY PASSOL.

Case report: severe acute symptomatic hyponatremia in *falciparum* malaria. Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg., 2002, 96: 647-648.

146- SAITO Y, TAKAMARI M, KIMURA M.

A rapidly fatal case of severe *falciparum* malaria complicated with high-level metabolic acidosis.
Kansenshogaku Zasshi 2000, 74 (5): 491-6.

147- KRISHNA S, SUPANARANOND W, PUKRITTAYAKAMEE S, KUILE FT, RUPRAH M, WHITE NJ.

The disposition and effects of two doses of dichloroacetate in adults with severe *falciparum* malaria. Br J Clin Pharmacol 1996, 41 (1) : 29-34.

148- BEAUCAIRE G.

Traitements adjuvants d'une forme grave de paludisme à *Plasmodium falciparum*. Med Mal Infect., 1999; 29 Suppl 3; 372-84.

149-collectif. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2002.

BEH 2002; 24; 111-121.

150- Lewis SJ, Davidson R, Ross E, Hall A.

Severity of imported malaria: effect of taking antimalaria prophylaxis.
BMJ 1992; 305:741.

151-Greenwood B. Malaria vaccines.

Evaluation and implementation. Acta Trop 2005;95(3):298-304.

152-Fairley NH.

Sidelights on malaria in man obtained by subinoculation experiments. Trans R Soc Trop Med Hyg 1947;40:621-76.

153- C. Rogier*, E. Orlandi-Pradines, T. Fusai, B. Pradines, S. Briolant, L. Almera Malaria vaccines: prospects and reality

154-Arevalo-Herrera M, Solarte Y, Yasnot MF, Castellanos A, Rincon A, Saul A, et al. Induction of transmission-blocking immunity in Aotus monkeys by vaccination with a *Plasmodium vivax* clinical grade PVS25 recombinant protein. Am J Trop Med Hyg 2005;73(5 Suppl):32-7.

155-Malkin EM, Durbin AP, Diemert DJ, Sattabongkot J, Wu Y, Miura K, et al. Phase 1 vaccine trial of Pvs25H: a transmission blocking vaccine for *Plasmodium vivax* malaria. Vaccine 2005;23(24):3131-8.

156-Xiao L, Rafi-Janajreh A, Patterson P, Zhou Z, Lal AA. Adjuvants and malaria vaccine development. *Chem Immunol* 2002;80:343–65.

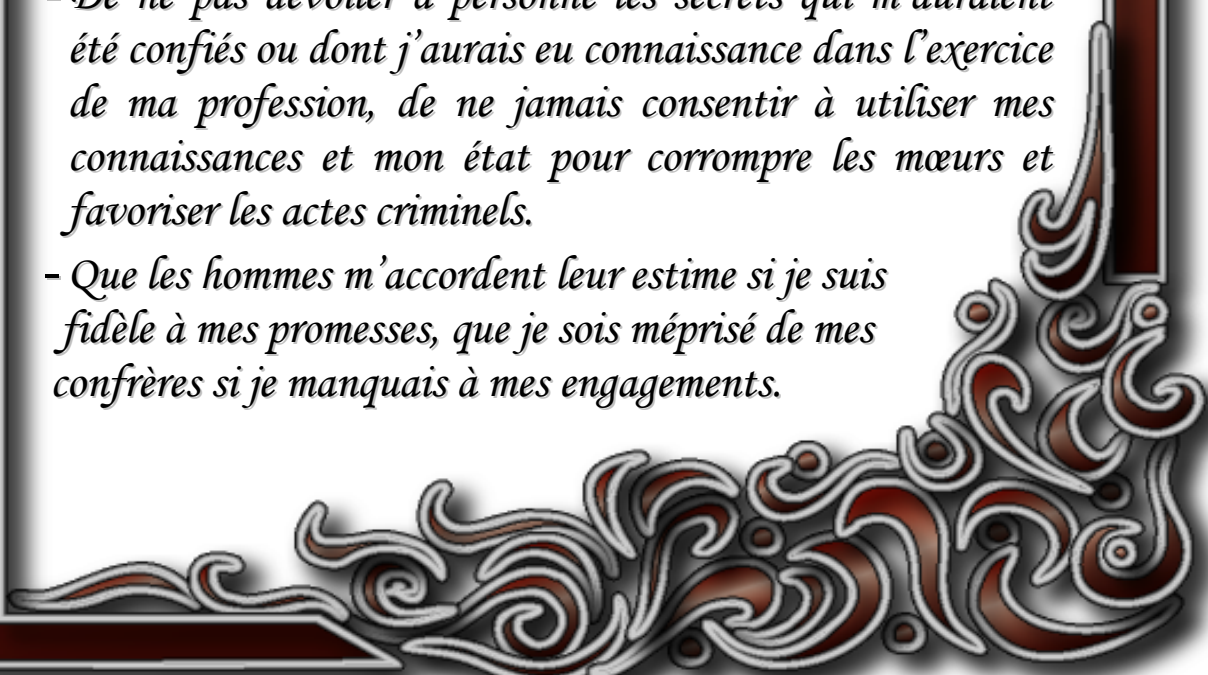
157-Miller LH, Saul A, Mahanty S. Revisiting Freund's incomplete adjuvant for vaccines in the developing world. *Trends Parasitol* 2005;21(9):412–4.

158- Singh B, Lee KS, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul SSG, Cox-Singh J, Thomas A, Conway DJ (2004). "A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings". *Lancet* 363: 1017–24

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

أقسم 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 إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

**حمى المستنقعات الخطيرة المستوردة
في المستشفى العسكري ابن سينا بمراكش**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: سفيان الفراري

المزاد في: 22 يوليوز 1986 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: حمى المستنقعات الخطيرة – حمى المستنقعات المستوردة – بلاسموديوم فاليسباروم –
الوقاية الكيميائية – بلاسموديوم ناوليزي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيدة: وفاء الملوكي
مشرف	أستاذة في علم الطفيليات
	السيد: رضوان موتاج
	أستاذ مبرز في علم الطفيليات
	السيد: محمد بوغالم
	أستاذ في الإنعاش والتخدير
أعضاء	السيد: بدر الدين الميموني
	أستاذ في علم الطفيليات
	السيد: لحسن بليمانى
	أستاذ مبرز في الإنعاش والتخدير
عضو شرف	السيد: محمد الزياتي
	أستاذ مساعد في الطب الباطني