

Année : 2021

Thèse N° : 93

**PALUDISME POST-TRANSFUSIONNEL : PRÉVENTION
DANS LE CADRE DE LA QUALIFICATION BIOLOGIQUE
DES DONS**

THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le : 00 / 00 / 2021
PAR*

Madame Aïchatou TCHAKONDO

Née le 14 février 1996 au Togo

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mot clés : Hémovigilance, Paludisme post-transfusionnel, Prévention, Tests de dépistage des dons, Transfusion sanguine.

Membres du Jury :

Monsieur Samir SIAH

Professeur d'Anesthésie - Réanimation

Président

Monsieur Abdelkader BELMEKKI

Professeur d'Hématologie - Biologie

Rapporteur

Monsieur Saad MRANI

Professeur de Virologie

Juge

Monsieur Tarek DENDANE

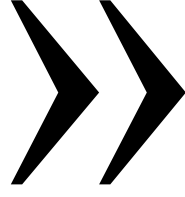
Professeur de Réanimation Médicale

Juge

Madame Najia EL AMRAOUI

Médecin Responsable de la promotion et communication au
CNTSH-Rabat

Juge



" و ما أوتيتم من العلم الا قليلا "

صدق الله العظيم

سورة الاسراء: الاية ٨٥



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur 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
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et
estudiantines Professeur Brahim LEKEHAL**

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la
Coopération Professeur Taoufiq DAKKA**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la
Pharmacie Professeur Younes RAHALI**

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET
PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT**

SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - Clinique Royale
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique

Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale - Directeur du CHUIS
--------------------------	--

Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima
Mars 1994

Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha
Mars 1995

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale

Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Pr. EL FTOUH Mustapha

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Pr. TACHINANTE Rajae

Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia

Pr. AJANA Fatima Zohra

Pr. BENAMR Said

Pr. CHERTI Mohammed

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Pr. EL HASSANI Amine

Pr. EL KHADER Khalid

Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

*Enseignant militaire

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Neurochirurgie

Anesthésie-Réanimation

Médecine Interne

Neurologie

Gastro-Entérologie

Chirurgie Générale

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**

Urologie

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pédiatrie

Pr. BALKHI Hicham*

Pr. BENABDELJLIL Maria

Pr. BENAMAR Loubna

Pr. BENAMOR Jouda

Pr. BENELBARHDADI Imane

Pr. BENNANI Rajae

Pr. BENOACHANE Thami

Pr. BEZZA Ahmed*

Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Pr. BOUMDIN El Hassane*

Pr. CHAT Latifa

Pr. EL HIJRI Ahmed

Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid

Pr. EL MADHI Tarik

Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed

Pr. ETTAIR Said

(Cheikh Khalifa)

Pr. GAZZAZ Miloudi*

Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane*

Pr. LAMRANI Moulay Omar

Anesthésie-Réanimation

Neurologie

Néphrologie

Pneumo-phtisiologie

Gastro-Entérologie

Cardiologie

Pédiatrie

Rhumatologie

Anatomie

Radiologie

Radiologie

Anesthésie-Réanimation

Neuro-Chirurgie

Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale

Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie

Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**

Chirurgie Thoracique

Traumatologie Orthopédie

Pr. LEKEHAL Brahim Acad. Est.	Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef*	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. CHOHO Abdelkrim*	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophthalmologie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. SIAH Samir*	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophthalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

*Enseignant militaire

Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie

Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*

*Enseignant militaire

Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie

Pneumo - Phtisiologie

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFI Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
*Enseignant militaire

Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie

Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina

Pharmacologie
Toxicologie

Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie-Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSghIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie

Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*

*Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie

Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
 Pr. EL ASRI Fouad*
 Pr. ERRAMI Nouredine*
 Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 O.R.L
 O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
 Pr. ASFALOU Ilyasse*
 Pr. BOUAITI El Arbi*
 Pr. BOUTAYEB Saber
 Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
 Pr. HAFIDI Jawad
 Pr. MAJBAR Mohammed Anas
 Pr. OURAINI Saloua*
 Pr. RAZINE Rachid
 Pr. SOUADKA Amine
 Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
 Cardiologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Oncologie Médicale
 Oncologie Médicale
 Anatomie
 Chirurgie Générale
 O.R.L
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Chirurgie Générale
 Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
 Pr. BENTALHA Aziza
 Pr. EL AHMADI Brahim
 Pr. EL HARRECH Youness*
 Pr. EL KACEMI Hanan
 Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
 *Enseignant militaire

Médecine interne
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie

Pr. FATIHI Jamal*
 Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
 Pr. JROUNDI Imane
 Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
 Pr. TADILI Sidi Jawad
 Pr. TANZ Rachid*

Médecine Interne
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
 Pr. SOULY Karim
 Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
 Microbiologie
 Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
 Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
 Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
 Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
 Pr. BASSIR RIDA ALLAH
 Pr. BOUATTAR TARIK
 Pr. BOUFETTAL MONSEF
 Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
 Pr. BOUZELMAT HICHAM*
 Pr. BOUKHRIS JALAL*
 Pr. CHAFRY BOUCHAIB*

Néphrologie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Radiothérapie
 Gynécologie-Obstétrique
 Anatomie
 Néphrologie
 Anatomie
 Chirurgie-Générale
 Cardiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Traumatologie-Orthopédie

Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM*	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIE NE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

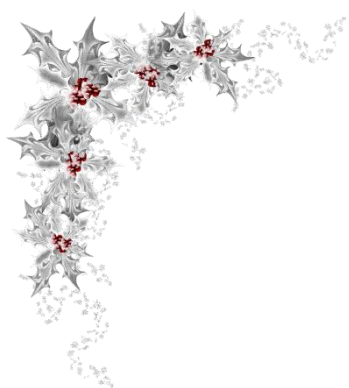
Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

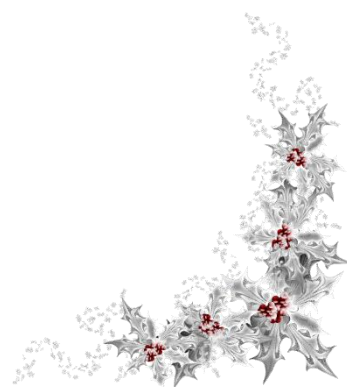
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces





*A Toi qui m'as prêté ce souffle de vie, gardée à l'abri et
inspirée tout au long de mon parcours.*

Louange à Toi autant de fois qu'il te plaise,

Au poids de ton trône.

Tu es seul,

L'unique,

Le plus digne d'être adoré.

Guide-nous chaque jour que Tu Fais

Et fais nous grâce aussi bien ici-bas

Que dans l'au-delà !

Amine !



*A mon papa TCHAKONDO Moustapha Ouro-séhré et
à ma maman AKPO Zara Anifa.*

*'Merci' est un mot bien trop petit et ne saurait
témoigner l'étendue de ma gratitude !*

*Cependant, devant l'exprimer, et ne connaissant autre,
je vous dis alors,*

Merci,

Papa maman de m'avoir dédié vos êtres !

N'ayant que ce travail comme acquis,

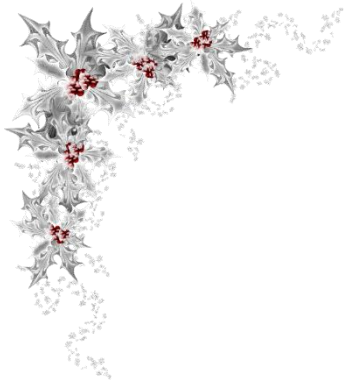
Je vous le dédie,

Et j'espère de tout cœur que vous en serez fiers.



*À ma grande sœur TCHAKONDO Khadidjatou et à
mon petit frère TCHAKONDO Abdou-Baki.*

*Votre existence,
Est source de joie,
Et d'un soutien infini !!!
Je prie le très Haut,
De vous montrer votre destinée,
Et d'ôter les épines sur le chemin de son
accomplissement.
Puisse nos cœurs,
Rester toujours unis aussi longtemps qu'ils battront.*



Remerciements





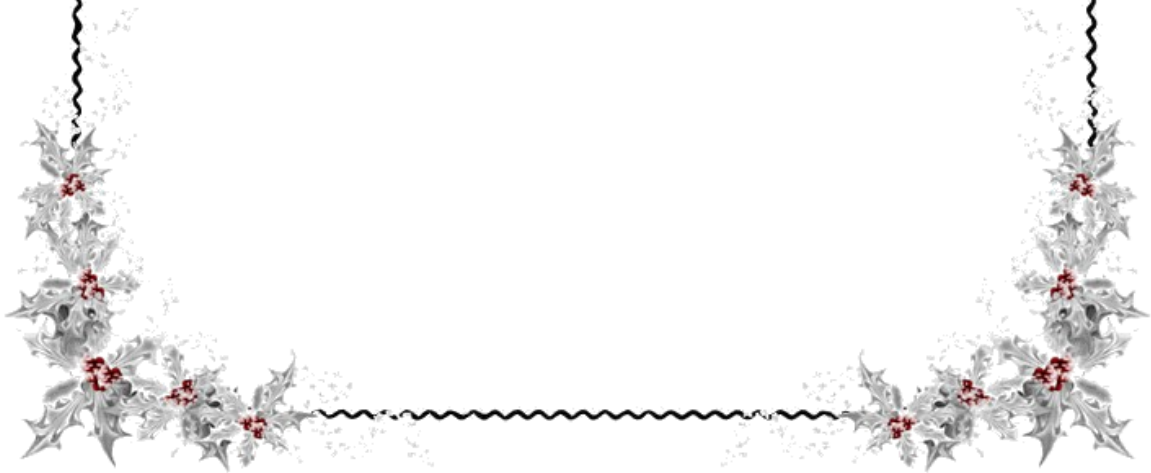
A notre maître et Président de jury,

Professeur Samir SIAH

Professeur d'Anesthésie – Réanimation du Val-de-Grâce Paris et Médecin Chef de Service de Chirurgie Plastique Réparatrice et des Brûlés de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V - Rabat.

Vous nous avez honorée en acceptant de juger notre travail et de présider le jury.

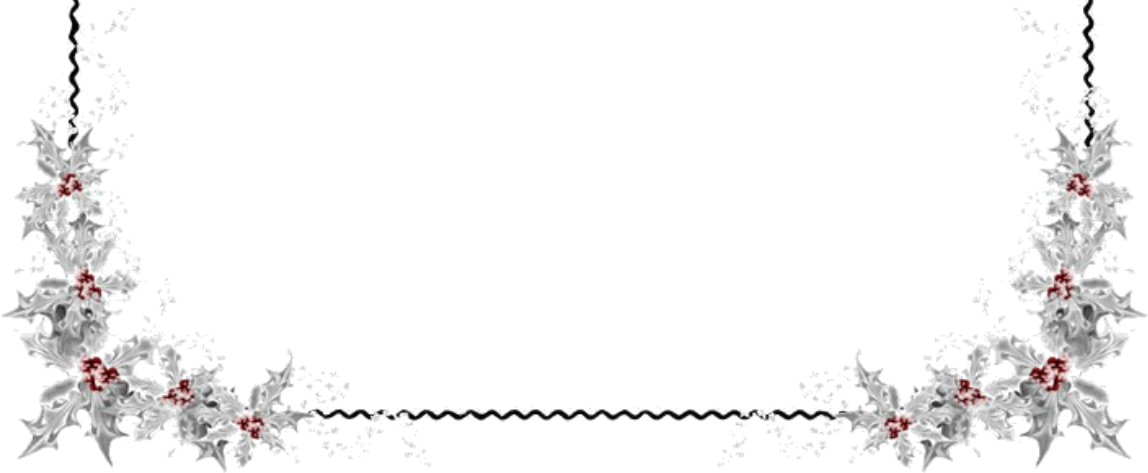
Nous vous en témoignons toute notre reconnaissance.





*A notre maître et Directeur de thèse
Professeur Abdelkader BELMEKKI
Professeur d'Hématologie – Biologie et Chef du Centre
de Transfusion Sanguine de l'Hôpital Militaire
d'Instruction Mohamed V - Rabat.*

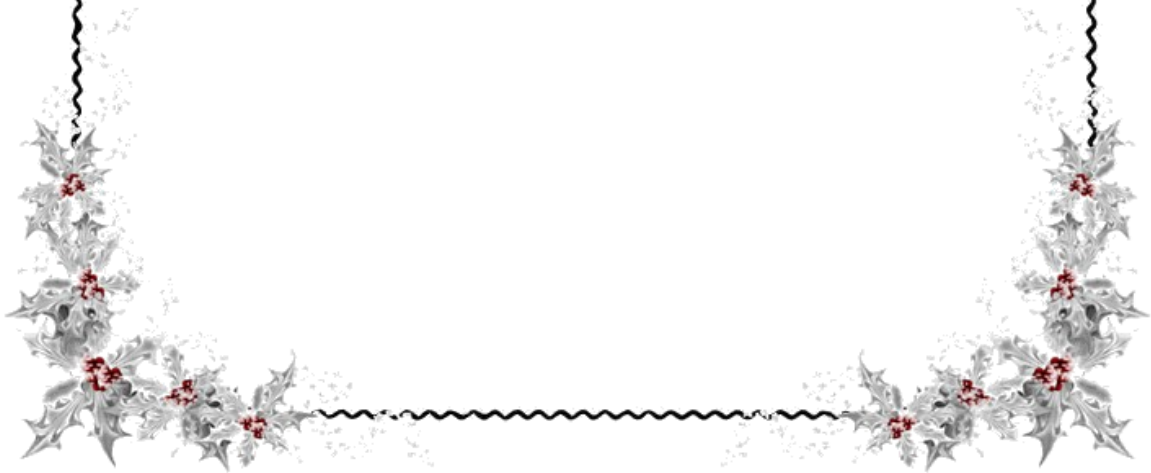
*Je vous prie de recevoir notre gratitude
Pour avoir accepté de travailler avec nous,
Pour nous avoir guidée tout au long
Et pour la gentillesse que vous avez témoignée envers
notre personne.*

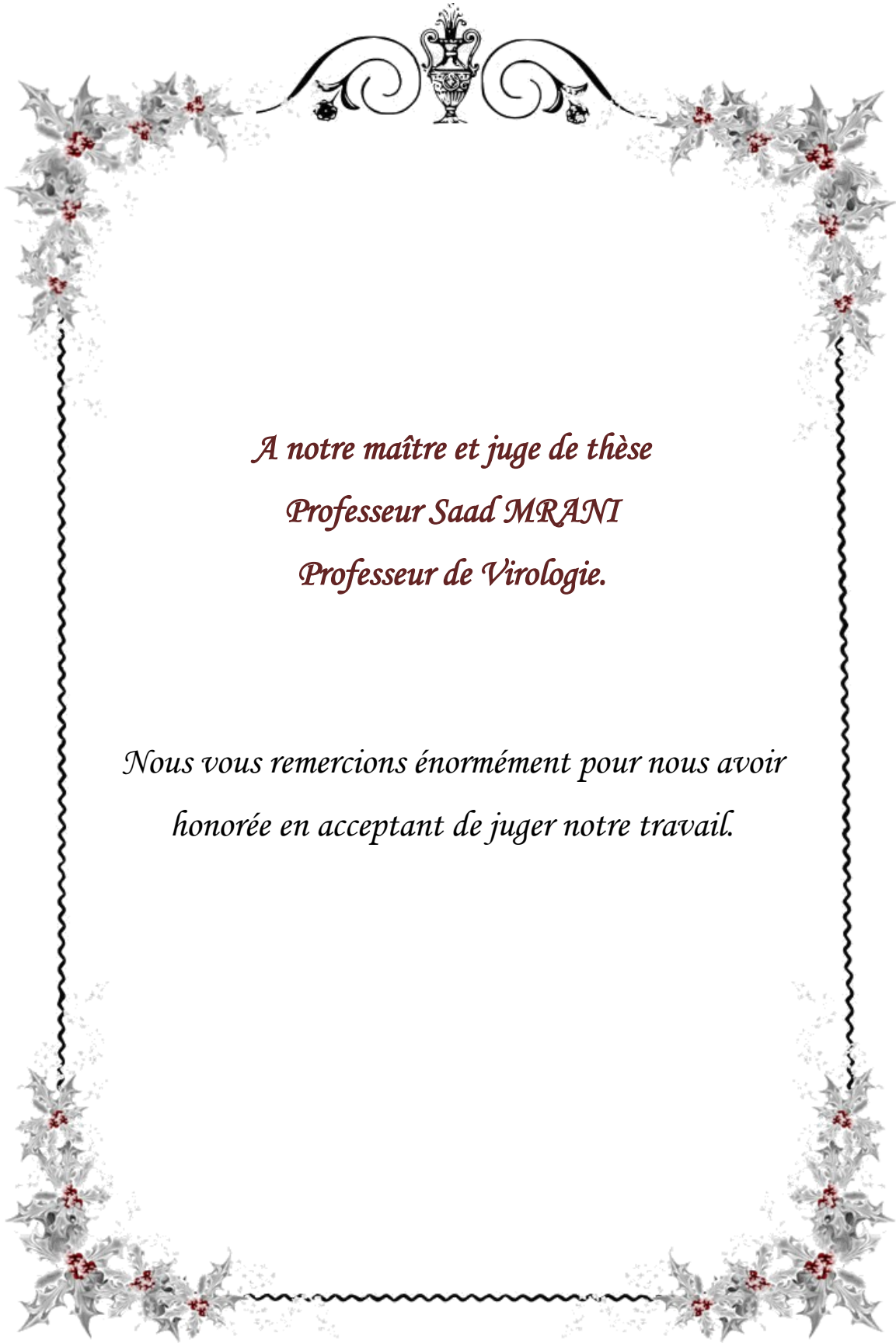




*A notre maître et juge de thèse
Professeur Tarek DENDANE
Professeur de Réanimation Médicale
Hôpital Ibn Sina – Rabat.*

*Nous avons éprouvé une grande estimation, lorsque
vous avez accepté de juger notre travail.
Nous vous en remercions profondément.*





*A notre maître et juge de thèse
Professeur Saad MRANI
Professeur de Virologie.*

*Nous vous remercions énormément pour nous avoir
honorée en acceptant de juger notre travail.*

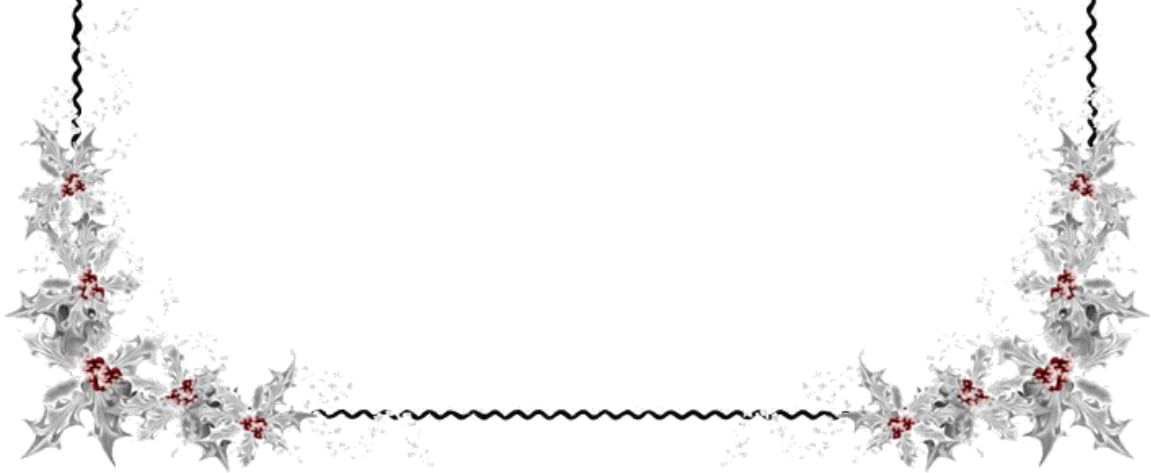


*A notre maître et juge de thèse
Docteur Najia EL AMRAOUI
Médecin Responsable de la communication et
promotion au Centre National de Transfusion
Sanguine et d'Hématologie Rabat.*

*Avec un grand enthousiasme, vous avez accepté notre
invitation.*

Votre amabilité nous a profondément touchée.

*Nous vous en remercions
Et sommes pleine d'admiration.*





*A notre co-rapporteuse de thèse
Docteur Lamyaa ENNEFFAH.*

*Vous nous avez ramenée sur la bonne voie chaque fois
que nous nous sommes égarée.*

*Nous avons été sincèrement marquée par votre
affabilité.*

Et nous vous en témoignons tout notre reconnaissance.



*A tous ceux qui m'ont instruite, depuis le préscolaire
jusqu'aux études universitaires.*

*Merci pour le savoir que vous m'avez diligemment
transmis.*

*A son Excellence Monsieur le Chargé d'Affaires de
l'Ambassade du Togo au Maroc Monsieur Kouidjo
Jean-Christophe ADANOÛ*

A mes oncles :

*SOULEMANE Abdel Ganiou, merci d'être ce second
père pour Khadi, Abdou-Bakï et moi ;*

*AKPO Manane et SAIBOU ISSAKA Massahoudou,
merci pour l'intérêt que vous portez pour ma personne*

A toutes les familles AKPO et TCHAKONDO



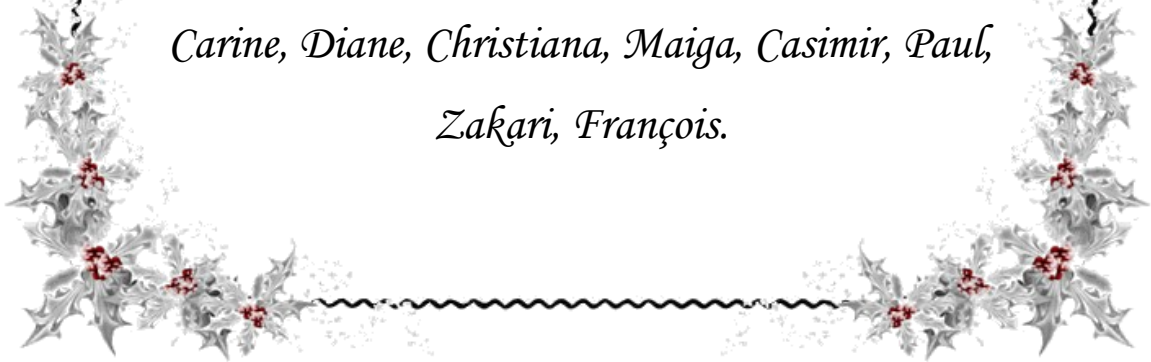
A toute la famille HAZEMDJI-NIMICHE.

*Spécialement à toi Arafat, merci pour ton soutien et
puisse le très Haut nous assister dans nos projets
communs.*

*A NEGBANE Abdel Wadjidou, merci d'avoir
affectueusement pris soin de moi.*

*Pensées spéciales à : Waogwendé PASGO ma
partenaire de tous les jours, Asikim Mohammed
TCHAHAYE, Marc Sulikouia LARE, Barkawi
MANSOUR BADAMASSI, Jérôme AFANGNIBO,
Rachid DJIRAM, Ablam Barnabé SOEDJI,
Emmanuel BADJABANI ; recevez ma profonde
reconnaissance pour l'estime que vous me témoignez.*

*A mes anciens et anciennes : Nicole, Rosemonde,
Carine, Diane, Christiana, Maiga, Casimir, Paul,
Zakari, François.*





A tous les étrangers de la 30^{ème} promotion Pharmacie

Rabat.

Ces quelques années que nous avons partagées furent fabuleuses et resteront gravées dans ma mémoire. Une brillante carrière je vous souhaite, et surtout restons fidèle à notre Serment.

A Nima, Rafa, Fahdilou, Nadia, Consuéla, Ephrem, Ibrahim, Maxim, Victoire, Hyacinthe, Thomas, Pierre, Malick, Cédric, Mawouéna, Chakirou, Edem, Zainab, Asfat, Sadate, Ebenezer, Djéri, Hamza, Marouphe, Odjo, Olivier, Joseph, Xolali, Marie-José, Miracle, Denise, Nabila, Barkate, Habsatou, Sara, ... ; ces pages ne suffiront point pour tous vous citer. Merci pour toutes les couleurs que vous apportez à mon existence !



Liste des abréviations

Ac	: Anticorps
ACD	: Acide Citrique Citrate et Dextrose
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
Ag	: Antigène
ALAT	: Alanine Aminotransferase
ARCBS	: Australian Red Cross Blood Service
ARN	: Acide Ribonucléique
AT	: Antenne de Transfusion
AVK	: Antivitamine K
BBB	: Blood Brain Barrier
BPAC	: Blood Product Advisory Committee
BS	: Banque de Sang
CCP	: Concentré de Complexe Prothrombinique
CGR	: Concentré de Globules Rouges
CI	: Contre-Indication
CIVD	: Coagulation Intravasculaire Disséminée
CMV	: Citomegalo Virus
CNTHS	: Centre National de Transfusion Sanguine et d'Hématologie
CNTS	: Centre National de Transfusion Sanguine
CP	: Concentré de Plaquettaire
CRTS	: Centre Régional de Transfusion Sanguine
CSA	: Chondroïtin Sulfate A

CSP	: Circumsporozoite Protein
DGV	: Diagnostic Génomique Viral
EFS	: Etablissement Français du Sang
EIA	: Enzyme Immuno Assay
EIGD	: Effet Indésirable Grave Donneur
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ES	: Etablissement de Soins
ETS	: Etablissement de Transfusion Sanguine
FDA	: Food and Drug Administration
GAG	: Glycoaminoglycans
GPI	: Glycophosphoinositol
HTLV	: human T-cell lymphotropic virus
IC	: Intervalle de confiance
ICAM1	: Intercellular Adhesion Molecule-1
ICT	: Immunochromatographique Test
IFI	: Immunofluorescence Indirecte
IFN-γ	: Interferon gamma
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine
IPA	: Indice Parasitaire Annuel
IPD	: Information Post-don
KAH-RP	: Knob-associated Histidine-rich Protein

LCR	: Liquide Céphalo-rachidien
M	: Microscopie
MAHRP1	: Membrane-associated Histidine-rich Protein-1
MESA	: Mature-parasite-infected Erythrocyte Surface Antigen
MGG	: May-Grünwald Giemsa
MSP	: Merozoite Surface Protein
NFS	: Numération Formule Sanguine
NO	: Monoxyde d'azote
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCR	: Polymerase Chain Reaction
Pf	: <i>Plasmodium falciparum</i>
Pf332	: <i>Plasmodium</i> Antigen 332
PFC	: Plasma Frais Congelé
PfHRP2	: <i>Plasmodium falciparum</i> Histidine-rich Protein-2
PfMP	: <i>Plasmodium falciparum</i> Erythrocyte membrane Protein
PfSBP1	: <i>Plasmodium falciparum</i> Skeleton Binding Protein-1
pLDH	: <i>Plasmodium</i> Lactate Dehydrogenase
Pm	: <i>Plasmodium malariae</i>
Po	: <i>Plasmodium ovale</i>
PPT	: Paludisme Post-transfusionnel
pRBC	: Parasited Red Blood Cell
PRP	: Plasma Riche en Plaquettes

PSL	: Produit Sanguin Labile
Pv	: <i>Plasmodium vivax</i>
QBD	: Qualification Biologique du Don
RAE	: Recherche d'anticorps anti-érythrocytaire
RBC	: Red Blood Cell
RESA	: Ring-infected Erythrocyte Surface Antigen
REX1	: Ring Exported protein-1
RH	: Rhésus
SAG-Mannitol	: Saline-Adénine-Glucose-Mannitol
SIDA	: Syndrome d'Immunodéficience Acquise
TCA	: Temps de Céphaline activée
TDR	: Test de Diagnostic Rapide
TIH	: Thrombopénie Induite par l'Héparine
TNF-α	: Tumor Necrosis Factor alpha
TP	: Taux de Prothrombine
TPHA	: <i>Treponema pallidum</i> Hemagglutination Assay
TRALI	: Transfusion Related Acute Lung Injury
TRAP	: Thrombospondin-related Anonymous Protein
TS	: Transfusion Sanguine
VHB	: Virus de l'hépatite B
VHC	: Virus de l'hépatite C
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine



Liste des illustrations



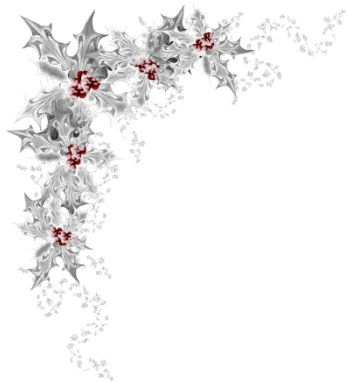
Liste des figures

Figure 1 : Réseau Marocain de transfusion sanguine	15
Figure 2 : Le circuit de la poche de sang	16
Figure 3: Réalisation de l'immuno-adhérence	25
Figure 4 : Préparation des produits sanguins labiles	29
Figure 5 : Poche de sang quadruple avec filtre	31
Figure 6 : Poche de sang triple	31
Figure 7 : Agitateur des poches de plaquettes	33
Figure 8 : Réfrigérateur pour CGR	34
Figure 9 : Congélateur des poches de plasma	35
Figure 10 : Les étapes principales de la délivrance	37
Figure 11 : Organisation de l'hémovigilance au Maroc	44
Figure 12 : Répartition du paludisme dans le monde (OMS 2020)	51
Figure 13 : Anopheles gambiae	54
Figure 14 : Gîte à Anopheles gambia s.s	54
Figure 15 : Répartition des anophèles dans le monde	55
Figure 16 : Principaux foyers du paludisme à P. falciparum	57
Figure 17 : Principaux foyers du paludisme à P. vivax	58
Figure 18 : Principaux foyers du paludisme à P. ovale	59
Figure 19 : Principaux foyers du paludisme à P. malariae	60
Figure 20 : Cas d'infections à Plasmodium knowlesi signalés chez l'homme et les macaques et limites de la distribution naturelle des moustiques vecteurs et des macaques ...	61
Figure 21 : Cycle biologique du parasite	65
Figure 22 : Processus d'infection des hépatocytes par les sporozoïtes de Plasmodium	66
Figure 23 : Développement de P. falciparum dans les hématies	67
Figure 24 : Leucocytes mélanifères	68
Figure 25 : Squelette de la membrane dans les globules rouges non infectés (a) et infectés (b).	71
Figure 26 : Endothélium cérébral pendant la pathogenèse du paludisme cérébral	72
Figure 27 : Résultats de l'examen microscopique du receveur et de la donneuse	85

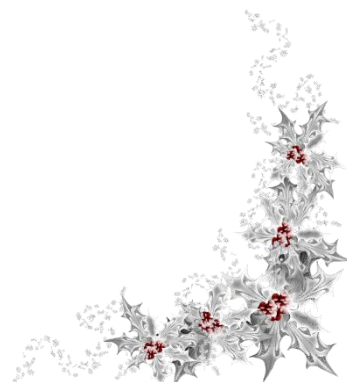
Figure 28 : Résultat de la PCR nichée	85
Figure 29 : Algorithme de sélection de donneur en Angleterre	97
Figure 30 : Algorithme de sélection des donneurs en Australie	99
Figure 31 : Algorithme de sélection des donneurs au Canada	100
Figure 32 : Frottis (en haut) et goutte épaisse (en bas) avant coloration	106
Figure 33 : Plasmodium sur des étalements de sang après coloration	108
Figure 34 : Coloration à l'orange acridine montrant les parasites	109
Figure 35 : principe de fonctionnement d'un test de diagnostic rapide	110
Figure 36 : Différentes situations rencontrées avec un test détectant les antigènes HRP2 (spécifique de <i>P. falciparum</i>), détectant des antigènes spécifiques de <i>P. vivax</i> (LDH ou aldolase) et des antigènes spécifiques des 4 espèces (LDH ou aldolase)	111
Figure 37 : Principe de l'immunofluorescence indirecte	114
Figure 38 : Principales étapes du dosage sériques par ELISA indirect	115
Figure 39 : Algorithme de test de l'étude australienne	122
Figure 40 : Algorithme recommandé pour la sélection des donneurs	130
Figure 41 : Algorithme de test recommandé.....	131

Liste des tableaux

Tableau I : Cas de paludisme post-transfusionnel durant la période 1911-1972	6
Tableau II : Critères de sélection des donneurs du sang au Maroc	17
Tableau III : Analyses obligatoires réalisées selon le type de dons et les circonstances du don en France	21
Tableau IV : Méthodes utilisées en France pour le dépistage des agents transmissibles par le sang	23
Tableau V: Résultats des techniques d'agglutination et d'immuno-adhérence	25
Tableau VI : Impacts des résultats des analyses biologiques de QBD sur les PSL	26
Tableau VII : Incidents transfusionnels immédiats et leur gravité selon le diagnostic survenus entre 1997 et 2003 au CRTS de Casablanca	48
Tableau VIII : Récapitulatif des caractéristiques des cinq espèces pathogènes pour l'homme	62
Tableau IX : critères de définition du paludisme à <i>P. falciparum</i> pour la recherche et l'épidémiologie	69
Tableau X : Cibles cellulaires et récepteurs impliqués dans la séquestration	71
Tableau XI : Rapport de cas de paludisme post-transfusionnel	77
Tableau XII : Moyenne des durées d'incubation du paludisme post-transfusionnel dans les séries de cas de Verra et al, Mungai et al, Dover et Schultz et moyenne des durées dans l'infection naturelle	88
Tableau XIII : Critères en vigueur en France pour la sélection des donneurs	96
Tableau XIV: recommandations de la FDA en vigueur pour la sélection des donneurs au regard de la prévention du paludisme transfusionnel	101
Tableau XV : Critères de sélection des donneurs de sang au regard du risque d'exposition au paludisme au Portugal	102
Tableau XVI : Risque de paludisme associé aux valeurs d'IPA	140



Sommaire



Introduction.....	1
I. Historique du paludisme post-transfusionnel	4
II. Généralités sur la Transfusion sanguine.....	9
II.1. Historique de la Transfusion sanguine	10
II.2. Définitions	11
II.4. Chaîne transfusionnelle	15
II.4.1. Collecte du don	16
II.4.2. Qualification biologique du don	19
II.4.2.1. Définition et Objectifs	19
II.4.2.2. Analyses biologiques de la QBD	20
a- Méthodologie des analyses biologique	23
b- Impact des résultats des analyses biologiques	25
II.4.3. Préparation des produits sanguins labiles PSL	28
II.4.4. Distribution et délivrance des produits sanguins labiles.....	36
II.5. Indication des PSL.....	38
II.5.1. Indications du plasma thérapeutique.....	38
II.5.2. Indications du concentré de globules rouges	39
II.5.3. Indications du concentré de plaquettes	40
II.6. Hémovigilance.....	41
II.6.1. Définition et objectif	41
II.6.2. Organisation de l'hémovigilance au Maroc	42
II.6.3. Hémovigilance donneurs	44
II.6.3.1. Effets indésirables graves donneurs	45
II.6.3.2. Informations post-don	45

II.6.3.3. Épidémiologie des donneurs	47
II.6.4. Hémovigilance receveurs	47
III. Paludisme.....	50
III.1. Epidémiologie du paludisme	51
III.2. Vecteur	52
III.3. Agent pathogène.....	56
III.4. Physiopathologie du paludisme.....	65
IV. Paludisme post-transfusionnel	75
IV.1. Quelques rapports de cas.....	76
IV.2. Modalités et facteurs de risque du paludisme post-transfusionnel	86
V. Prévention du paludisme post-transfusionnel	92
V.1. Les directives d'exclusion	93
V.1.1. Recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé.....	93
V.1.2. Directives de sélection des donneurs dans quelques pays au regard de la prévention du paludisme transfusionnel	95
V.1.2.1. Zones non endémiques.....	95
V.1.2.2. Zone d'endémicité mixte : Le Brésil.....	103
V.1.2.3. Zones endémiques.....	104
V.2. Qualification biologique des dons	105
V.2.1. Mise en évidence des parasites intracellulaires	106
V.2.2. Détection des antigènes plasmodiaux circulants	109
V.2.3. Détection de l'ADN plasmodial	112
V.2.4. Recherche des anticorps plasmodiaux	113
V.3. Hémovigilance.....	119

IV. Exemple de cas d'introduction d'analyse biologique dans la stratégie de prévention du paludisme : Etude australienne	120
IV.1. Matériels et Méthode de l'étude australienne	121
IV.2. Résultats de l'étude australienne	124
IV.3. Discussion des résultats de l'étude australienne	125
IV. Recommandations	127
Conclusion	132
Résumés	134
Annexes.....	138
Références bibliographiques	142



Introduction

Le paludisme, cette parasitose dont est exposée près de la moitié de la population mondiale, particulièrement celle localisée dans la zone intertropicale, est une affection à transmission vectorielle dont le vecteur connu sous le nom d'anophèle appartient à la famille des Culicidés. Sa transmission par le biais de la transfusion est l'un des accidents transfusionnels infectieux faisant du don, cet acte humain devant sauver une vie, la mettant plutôt en péril. En zone d'endémie, son risque est élevé et est directement proportionnel à l'endémicité. En effet, la prévalence de l'infection palustre chez les donneurs de sang en Afrique sub-saharienne est estimée entre 14 et 29 % (détection par microscopie), faisant du *Plasmodium* le premier agent infectieux y étant transmis par transfusion comparé à d'autres agents tels que le virus de l'immunodéficience humaine, le virus de l'hépatite C et le virus de l'hépatite B dont les prévalences sont estimées respectivement entre 0.5-16%, 0.5-3% et 5-25% [1, 2]. En zone non endémique, le risque est très faible. Les incidences sont évaluées à moins de 0.1 par million d'unités de concentrés de globules rouges transfusées aux Etats-Unis, entre 0,2 et 0,5 par million d'unités transfusées en France et à moins d'un cas par 15 millions d'unités en Australie [3-5]. La mondialisation, entraînant des mouvements de la population des zones d'endémie vers les zones non endémiques et vice versa pour les affaires, les études, les vacances, les interventions militaires, etc ; est responsable du nombre de cas de paludisme importé de plus en plus élevés (4 750 cas en France en 2015 représentant une augmentation de 9.4 % par rapport à l'année précédente, 500 à 900 cas en Australie chaque année, 50 cas au Maroc chaque année), faisant que ce risque bien que faible demeure présent en zones non impaludées [3, 6, 7].

En matière de prévention, il est clair que l'ajournement définitif des donneurs à risque constitue le moyen le plus efficace de prévenir la transmission transfusionnelle du paludisme. Cependant, une telle stratégie bien qu'efficace, entraîne des pertes en produits sanguins et une diminution de la base de données de donneurs au fil des ans.

Les besoins en sang sont en augmentation continue. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) l'estime dans les conditions normales de consommation à 2% chaque année [8]. En effet, cette augmentation est liée à l'espérance de vie de plus en plus élevée, et cette population vieillie non seulement n'est pas éligible au don, mais aussi représente celle chez qui la

transfusion est plus indiquée ; aux avancées en médecine avec la chirurgie, les transplantations et des thérapies basées sur l'usage des produits sanguins labiles davantage indiquées. D'un autre côté, des affections chroniques justifiant une contre-indication au don (entre autres les pathologies cardiovasculaires et le diabète) sont toujours prévalentes, mettant les établissements de sang face à une situation délicate : devoir répondre aux besoins en augmentation face aux entrées stables voire insuffisantes. Des stratégies visant à recruter de nouveaux donneurs et à préserver les anciens doivent donc être mises en place.

L'objectif de notre travail consiste à proposer une analyse biologique pouvant permettre de dépister une infection palustre chez les candidats donneurs, afin d'éviter les pertes en produits sanguins tout en garantissant l'innocuité de ceux-ci. Pour atteindre cet objectif, nous :

- ✓ Reverrons les mécanismes cellulaires associés au paludisme au cours de l'infection normale ;
- ✓ Passerons en revue quelques cas de paludisme post-transfusionnel et les modalités associées ;
- ✓ Prendrons connaissance des critères de sélection de donneurs au regard de la prévention du paludisme post-transfusionnel de quelques pays ; puis
- ✓ Comparerons les différentes cibles servant à la mise en évidence d'une infection palustre.



I. Historique du paludisme post-transfusionnel



L'histoire du paludisme transfusionnel remonte à 1884, lorsque Gerhardt démontra sur 2 sujets humains que le paludisme pouvait être transmis par inoculation sanguine. Il s'en est suivi une série d'expériences similaires menées en Italie, Allemagne et en Russie, confirmant toutes que l'agent infectieux du paludisme était présent dans le sang et pouvait facilement infecter des sujets sains. [9]

Le premier rapport de cas de paludisme accidentellement transmis par transfusion remonte en 1911. Ce cas, rapporté par **Woosley** est survenu aux Etats-Unis suite à la transfusion de bras à bras, et fut le tout premier accident transfusionnel infectieux dans l'histoire de la transfusion sanguine ; *P. vivax* étant l'espèce en cause rapportée. Depuis lors, les cas de paludisme post-transfusionnel (PPT) furent décrits un peu partout dans le monde, d'autant plus que la transfusion devenait commune. [10, 11]

Entre 1911-1940, période des transfusions directes de bras à bras, une particularité était observée dans les cas de PPT rapportés. En effet, ils survenaient aussi bien chez les receveurs que les donneurs. Dans le dernier cas de figure, l'infection était due au retour du sang dans la seringue, du receveur infecté vers le donneur sain. [9, 12]

La découverte de la possibilité de conserver le sang pendant quelques jours, donna de l'espoir quant à la suppression du paludisme transfusionnel. Cependant, cet espoir se basant sur la fragilité de *Plasmodium*, s'effondra lorsque **Gordon** en 1941 publia le premier rapport de cas de PPT suite à la transfusion du sang conservé. Le donneur, un Italien ayant immigré aux USA depuis 20 ans était responsable de ce paludisme post-transfusionnel. L'espèce en cause rapportée n'étant autre que *P. malariae*. [12]

En 1946, en Chine, **Chen** rapporta 21 cas de PPT, et décida de mettre tous les patients receveurs sous quinine avant la transfusion : ce fut la toute première méthode de prévention véritable du paludisme post-transfusionnel. [10]

Entre 1911-50, d'après les données de l'OMS, 350 cas de PPT furent rapportés dont 245 étaient bien décrits (Tableau I). Dans ces 350, n'étaient pas inclus les cas d'infections volontaires pour le traitement de la neurosyphilis ou pour les expérimentations. [9]

Les 20 années qui ont suivi ont connu une explosion de cas. En effet, entre 1950-72, un total de 1756 cas (Tableau I) de PPT ont été rapportés dans 49 pays dont l'Italie, la France, la Roumanie, la Yougoslavie, la Grande-Bretagne, le Liban, l'Australie, la Russie, les USA, etc. D'après **Bruce-Chwatt**, cette augmentation d'incidence était due à l'élévation de la fréquence de transfusions en chirurgie et dans la pratique médicale (au Royaume-Uni par exemple, le nombre annuel de donation est passé de 460 000 en 1949 à 1,7 millions en 1970), à l'augmentation du paludisme importé des zones tropicales, reflétait également la performance des outils de diagnostic et une meilleure notification. [9, 12]

Tableau I : Cas de paludisme post-transfusionnel durant la période 1911-1972 [9]

Période	<i>P. falciparum</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	Infections mixtes	Inconnues	Total
1911-50	24 (9.8)	38 (15.5)	154 (62.8)	0	0	29 (11.8)	245
1950-72	64 (4.6)	840 (47.8)	336 (19.1)	2 (0.11)	4 (0.22)	510 (29.0)	1756
Total	88 (4.4)	878 (43.9)	490 (24.5)	2 (0.09)	4 (0.18)	539 (26.9)	2001

Pourcentage en parenthèses

L'ampleur que prenait le problème, amena les institutions internationales et nationales œuvrant déjà pour l'éradication mondiale du paludisme, à mettre en place des moyens de prévention (sélection clinique des donneurs, prolongement de la durée de conservation du sang, traitement du receveur quelques heures avant la transfusion) [13, 14]. La Food and Drug Administration (FDA) par exemple, recommandait en 1963 qu'un donneur devrait être exempt de toute maladie infectieuse, y compris la syphilis et le paludisme, transmissible par transfusion sanguine dans la mesure où les antécédents pouvaient le déterminer [13]. Ces mesures de prévention évoluèrent au fil des ans en réponse au cas de PPT et aux réalités de la pratique médicale. En effet, le prolongement de la durée de conservation du sang fut abandonné, parce qu'il fallait conserver le sang longtemps pour qu'il soit sans danger. Certaines études affirmaient qu'il fallait conserver le sang pendant 20 jours pour garantir l'innocuité de celui-ci vis-à-vis du paludisme. Or, la limite de conservation était de 21 jours. Ce qui créa un décalage entre la quantité de sang conservée et les besoins en sang. Le traitement prophylactique du receveur à dose unique quelques heures avant la transfusion quant à lui, bien qu'efficace s'est

vu limité par le caractère de gravité et d'extrême urgence de la plupart des cas nécessitant l'hémothérapie. [12, 14]

Le diagnostic des sujets parasitémiqes par la détection de *Plasmodium*, puis leur traitement mis en place par le programme mondial d'éradication du paludisme, a permis une élimination des foyers de *P. falciparum* et de *P. vivax*, diminuant leur transmission par transfusion. Cependant, *P. malariae* demeurait problématique. En Roumanie par exemple, où le paludisme était éradiqué en 1965, 150 cas tous de *P. malariae* durant la période 1959-71 ont été rapportés. La Russie qui l'a éradiqué depuis 1960, a enregistré 47 cas dont 39 à *P. malariae*, 7 à *P. vivax* et un seul à *P. falciparum* entre 1958-64. En Iran entre 1970-72, des 56 cas enregistrés, 41 étaient à *P. malariae* et 15 à *P. vivax* [9]. La possibilité de déceler les parasitémiqes asymptomatiques, par la recherche des anticorps dans le sérum sanguin au moyen de test d'immunofluorescence, et leur traitement par la quinine par voie orale à raison de 1g/jour pendant 5 jours, ont permis d'éliminer les réservoirs de l'espèce et ainsi diminuer les incidences de PPT à *malariae*. [14]

En 1971 où les incidences de PPT à *vivax* avaient considérablement diminué, l'Espagne a connu une explosion inhabituelle de 54 cas de cette espèce, dont 43 consécutifs à une transfusion de sang total et 11 à une plasmaphérèse. La plupart de ces cas ont été attribués à une banque de sang à Barcelone, qui a fait appel à des travailleurs d'Afrique du Nord et d'Afrique centrale comme donneurs. [9]

Vers la fin du XX^{ème} siècle et à ce début de XXI^{ème} siècle, les incidences de PPT ont considérablement diminué en zone non impaludée. Cette diminution est liée aux stratégies de prévention basées pour certains pays sur l'ajournement définitif ou temporaire selon le donneur considéré ; et pour d'autres tels que la France, la Grande-Bretagne, l'Australie et l'Italie depuis respectivement 1986, 2001, 2005, 2015 sur l'introduction de la sérologie pour le dépistage des donneurs à risque en plus de l'ajournement temporaire [15, 16]. Cependant, *P. falciparum* est l'espèce la plus rapportée parmi les cas survenus. En effet, aux Etats-Unis entre 1990-99, 10 des 14 cas rapportés étaient dus à *falciparum* [13]. Au Canada entre 1994-99, 3 cas, tous de l'espèce ont été rapportés [17]. En Grande-Bretagne entre 1986-2005, 5 cas, tous de l'espèce ont été également rapportés [18]. En Australie entre 1990-2000, 1 seul cas et de l'espèce fut

rapporté [3]. Entre 2002-2016, 12 cas dont 9 à *falciparum* et 3 à *malariae* furent rapportés dans l'ensemble France/Grande-Bretagne/Etats-Unis/Canada/Australie/Pays-Bas ; et les cas fatals en France en 2002 et en Grande-Bretagne en 2003, ont valu la mise à jour des règles de sélection de donneurs en vigueur (extension de la sérologie anti-palustre au-delà de 3 ans pour les donneurs ayant résidé en zone endémique), car n'ont pas pu empêcher la survenue de ces cas [4]. Au Maroc, après l'élimination du dernier foyer de *P. vivax* en 2004, tous les cas de paludisme rapportés sont tous des paludismes d'importation. Le seul cas de PPT rapporté est celui d'un Français mais dont la transfusion fut faite en dehors du territoire national [19].



II. Généralités sur la Transfusion

sanguine



II.1. Historique de la Transfusion sanguine

L'histoire de la transfusion sanguine remonte au 17^{ème} siècle, les pionniers étant les Français et Anglais. La toute première transfusion de sang faite chez l'Homme, fut un échange d'environ 100 ml de sang d'un jeune patient de 15-16 ans, souffrant de fièvre depuis deux mois contre environ 300 ml de sang de mouton. Elle fut réalisée par le philosophe, mathématicien puis médecin Français **Jean Baptiste Denis** le 15 juin 1667 en France. Après cette première tentative réussie, il transfusa 3 autres patients au cours de la même année, cependant les deux derniers décédèrent. Le dernier patient décédé avait été transfusé 3 fois, dont la deuxième transfusion entraîna un accident hémolytique, et cela fut le tout premier décrit dans l'histoire de la transfusion sanguine. Ce dernier décès a valu un procès, et bien que le philosophe ait été disculpé, la transfusion sanguine fut dès lors interdite.

Ce n'est qu'en 1818 par l'obstétricien **James Blundell**, que recommença la transfusion, mais cette fois-ci du sang humain. L'indication retenue à l'époque était l'hémorragie aiguë, le but étant de contrôler les hémorragies du post-partum.

La transfusion sanguine a ensuite évolué grâce aux nombreuses découvertes et inventions spectaculaires :

- La découverte du groupe sanguin ABO en 1900 par **Karl Landsteiner**, puis plus tard de nombreux systèmes de groupes sanguins y compris le système RH, et lui ont valu le prix Nobel de médecine en 1930, et l'OMS pour lui rendre hommage retiendra le 14 juin (jour de sa naissance) pour célébrer la journée internationale du don de sang ;
- La description du premier accident transfusionnel infectieux par **Georges Woosley** en 1910 ;
- L'usage pour la première fois du citrate comme anticoagulant par le médecin **Belge Albert Hustin** en 1914 ;
- La mise au point de l'appareil de Tzanck en 1925 puis de la pompe à galets de Bakey en 1935, technologies permettant la maîtrise du volume de sang transfusé lors des transfusions de bras à bras ;

- La découverte de la possibilité de la conservation du sang total, puis sa conservation en flacons scellés pendant 10 jours maximum, donnant naissance aux réserves de sang dont la première fut mise en place à la Mayo clinic aux Etats-Unis en 1935, ce qui a permis le passage de la transfusion historique (de bras à bras) à la transfusion moderne ;
- La mise au point de la technique de fractionnement du plasma en ses différentes protéines aux Etats-Unis par **Edwin Cohn** en 1940, permettant ainsi la préparation de l'albumine ;
- La mise au point par **Loutit** et **Mollison** de la solution de conservation ACD (Acide citrique, Citrate et Dextrose) permettant le prolongement de la conservation du sang total à 21 jours ;
- La mise au point de la première poche de sang en matière plastique en 1952 par **Walter** et **Murphy** ;
- La mise au point des technologies pour le prélèvement et la préparation des produits sanguins labiles :
 - 1963 : concentrés de plaquettes (méthode dite « Plasma Riche en Plaquettes »),
 - 1973 : séparation de cellules sanguines par aphérèse (granulocytes, puis plaquettes),
 - 1978 : solution SAG (Saline-Adénine-Glucose), la solution additive pour les concentrés de globules rouges,
 - 1986 : concentrés de plaquettes (méthode dite « couche leuco-plaquettaire ») ;
- La mise au point des analyses biologiques dans le but d'assurer la sécurité des transfusions sanguines ;
- Puis récemment l'amélioration de la sécurité transfusionnelle par la mise au point des technologies de déleucocytation et de réduction des agents pathogènes pour le sang total, le plasma et les concentrés plaquettaires. [11]

II.2. Définitions

Le Français **Dom Robert**, une figure importante de la préhistoire de la transfusion, lors d'une réunion de l'académie de Montmor définissait la transfusion à l'époque où elle n'avait même

pas encore commencé comme étant un mouvement de sang d'un sujet sain vers un sujet malade ou affaibli [20].

L'OMS la définit comme étant un transfert de sang ou de constituants du sang d'un individu (donneur) à un autre (transfusé) [21].

La transfusion sanguine est une composante capitale des soins de santé modernes. Elle est une discipline médicale et scientifique à fort caractère transversal, où s'associent bon nombre de métiers et de spécialités cliniques et biologiques [22]. Elle est associée à bon nombre d'effets indésirables tant chez le donneur (hématome, lésion nerveuse, plaie artérielle, allergie de contact, veinite, thrombophlébite malaise vagal, syncope, tétanie, défaillance cardiovasculaire) que le receveur (infections virales, bactériennes, parasitaires ; immunisation ; surcharge volumique ou métabolique ; allergie). Cependant, du fait que jusque-là, il n'existe pas de produits de substitution efficaces au sang, fait qu'elle est d'actualité et le restera probablement encore pour plusieurs années à venir [23-25].

Le sang, cette matière première de la transfusion provient essentiellement des dons. Les services de santé se doivent donc d'assurer un approvisionnement suffisant en sang adéquat pour tous les patients dans le besoin, de garantir la qualité de celui-ci et de ses produits dérivés à usage clinique, et de veiller à ce qu'ils soient utilisés judicieusement. Pour y parvenir, les recommandations de l'OMS sont les suivantes :

- Organisation des services de transfusion sanguine et leur coordination au plan national
- Collecte de sang chez des donneurs réguliers, volontaires et non rémunérés, issus de populations à faible risque
- Examen de tous les dons de sang, comprenant la recherche des agents infectieux transmissibles par transfusion, groupage sanguin et test de compatibilité
- Mise en place d'une stratégie appropriée d'utilisation clinique du sang. [23]

Il existe plusieurs types de transfusion : l'autotransfusion ou la transfusion autologue qui consiste à l'injection au patient de son propre sang prélevé au préalable ; la transfusion homologue qui consiste à l'injection de sang compatible provenant d'un autre humain [26].

La voie d'injection est généralement intraveineuse. Les voies intra-osseuse et intra-artérielle ont des indications spéciales. L'injection sous-cutanée de sang prélevé au patient (autohémothérapie) utilisée autrefois pour traiter des états allergiques est actuellement abandonnée [26].

II.3. Organisation de la transfusion sanguine au Maroc

La transfusion sanguine au Maroc est organisée par le Centre National de Transfusion Sanguine et d'Hématologie (CNTSH), sous tutelle du ministère de la santé. Elle est une activité médicale réglementée. Les principales références réglementaires la régissant sont : la loi n° 03-94 relative au don, au prélèvement et à l'utilisation du sang humain ; les décrets n° 2-94-20 du 16 novembre 1995 et 2-96-421 du 20 novembre 1996 pris pour l'application de cette loi ; ainsi que des arrêtés et circulaires. [27]

Son système est piloté par le CNTSH et comporte 16 CRTS, 13 banques de sang (BS) et 30 antennes de transfusion (AT) se répartissant dans les différentes régions (figure 1). Chaque entité du système assure des tâches bien spécifiques :

❖ Le CNTSH :

Dirigé par un médecin spécialiste en hématologie et en transfusion sanguine, il est chargé de la mise en application de la politique du Ministère de la santé en matière de transfusion sanguine et l'hémovigilance. Il est donc chargé d'organiser la politique transfusionnelle du Royaume, du développement du programme de promotion du don de sang, de la formation continue, de la fourniture d'équipements fongibles aux CRTS, BS et AT et la coordination de leurs activités, de la production ou l'acquisition des réactifs et des dérivés sanguins stables, d'assurer l'application de l'hémovigilance à l'échelle nationale, d'assurer et suivre l'assurance qualité et la sécurité transfusionnelle.

❖ Le CRTS :

Dirigé par un médecin spécialiste en hématologie et en transfusion sanguine, il est chargé de la promotion du don, de sa collecte, de sa qualification biologique, du groupage des transfusés, des études immuno-hématologiques et d'éventuelles évaluations visant à réduire le risque de conflits immunologiques entre donneur et

receveur, du suivi médical éventuel du donneur, et d'animer l'activité de sécurité transfusionnelle à l'échelle régionale.

❖ **La BS :**

Placé sous la responsabilité d'un médecin compétant en transfusion sanguine, elle est chargée de stocker et fournir aux malades les produits sanguins labiles nécessaires préparés et livrés par le CRTS, d'organiser la collecte de sang, d'envoyer le sang collecté au CRTS en vue de la préparation des produits sanguins labiles et la réalisation des examens obligatoires, réaliser les tests immuno-hématologiques des patients.

❖ **L'AT :**

Rattachée au CRTS, elle assure la conservation et la livraison des PSL, et assure également la réalisation des bilans immuno-hématologiques des patients. [27, 28]

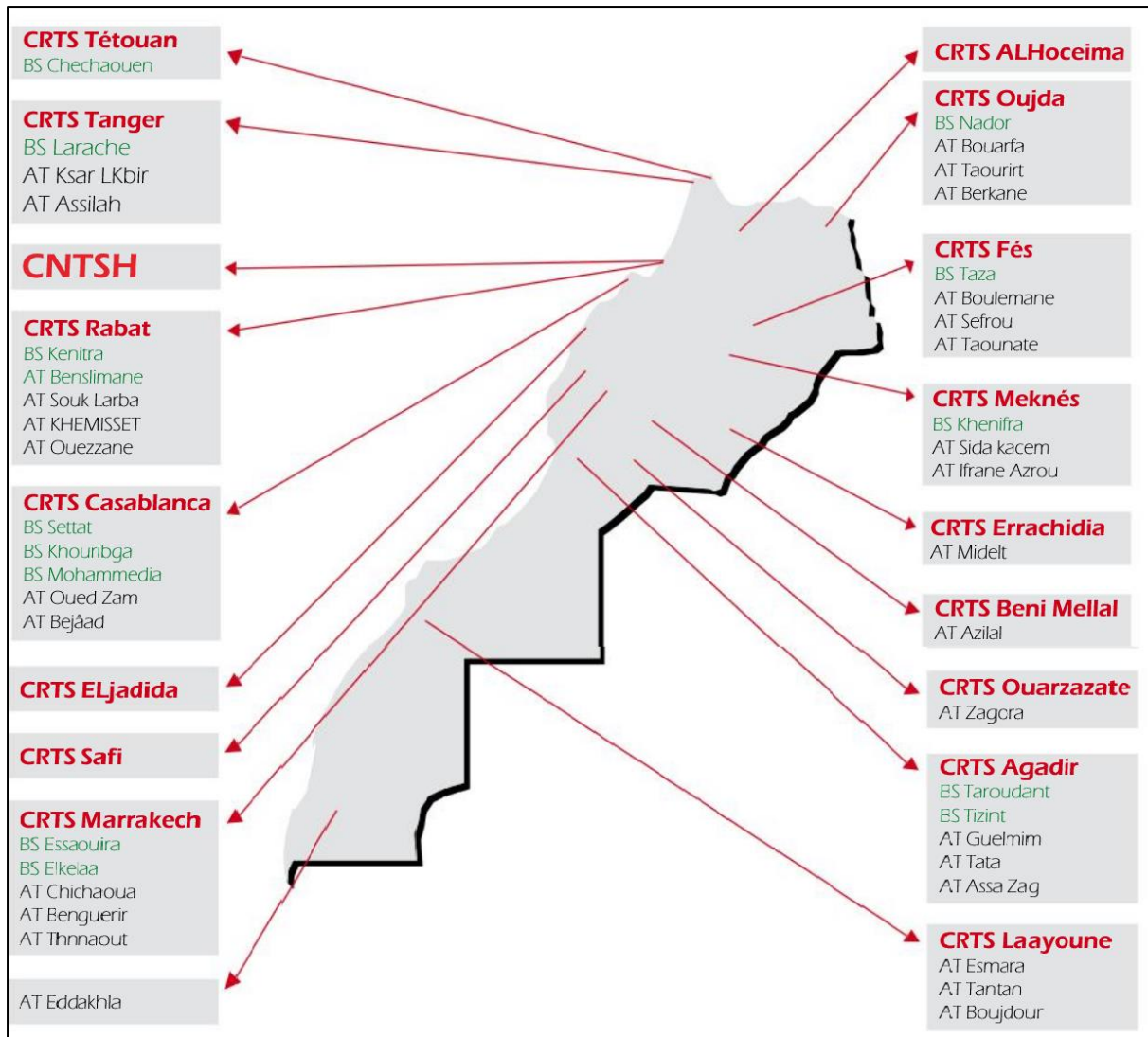


Figure 1 : Réseau Marocain de transfusion sanguine [28]

II.4. Chaîne transfusionnelle

La chaîne transfusionnelle est une série d'étapes reliant le donneur et receveur en passant par la collecte du don, sa qualification biologique, la préparation des produits sanguins labiles à partir de celui-ci, leur distribution à un dépôt de sang, leur délivrance aux patients suite à une prescription et l'acte transfusionnel proprement dit (figure 2). Chaque étape de la chaîne est réalisée suivant les règles de bonnes pratiques et tout le processus est surveillé par différents outils et systèmes, le but étant d'assurer la qualité du processus et donc des produits finis afin de garantir la sécurité tant pour le donneur que pour le receveur [24, 29].

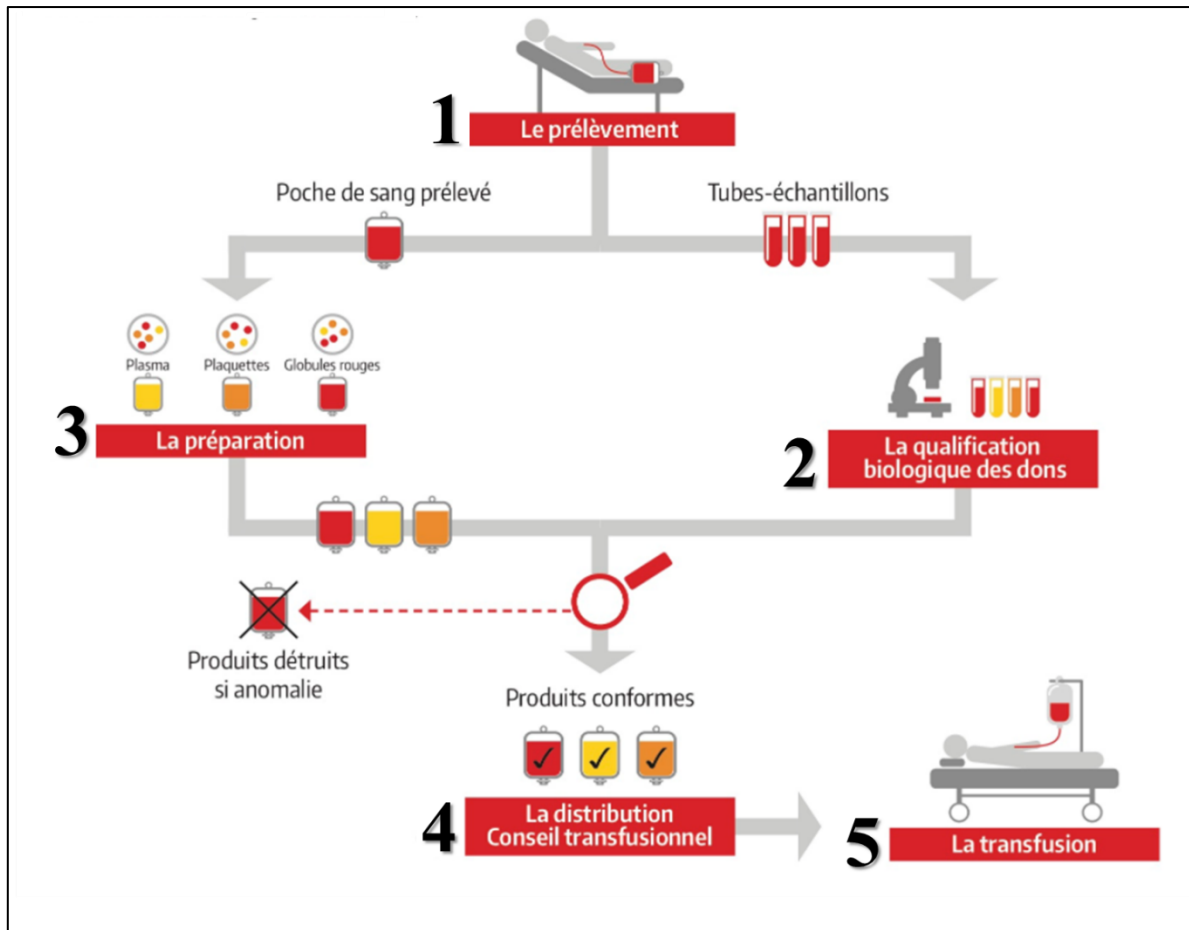


Figure 2 : Le circuit de la poche de sang [30]

II.4.1. Collecte du don

Le sang, comme suivant les recommandations, est collecté chez les donneurs volontaires. Cette collecte est précédée d'un entretien médical, qui est à son tour est précédé du questionnaire pré-don (**annexe I**). Le but étant de sélectionner les donneurs aptes et d'exclure tout candidat donneur, dont le don pourrait être dangereux pour lui et/ou le receveur. Le chargé de cet entretien, se doit donc de s'assurer que le candidat ait bien compris le sens des questions, et de respecter rigoureusement les critères de sélection en vigueur (tableau II).

Tableau II : Critères de sélection des donneurs du sang au Maroc [31-33].

Détails sur les donneurs	
Age compris entre 18-65 ans	
Poids \geq 50 kg	
Pouls régulier et compris entre 50-100 pulsations par minute	
Tension artérielle systolique $<$ 160 mm de mercure et diastolique $<$ 90 mm de mercure	
Hémoglobine et hématocrite respectivement \geq 12 g/dl et 38% chez la femme et 13 g/dl et 40% chez l'homme	
Situations ou affections résultant à une contre-indication définitive au don	
Néphropathies chroniques	
Endocrinopathies chroniques	
Diabète	
Cirrhose	
Hépatite aiguë ou chronique	
Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)	
Ulcère	
Asthme	
Hémopathies chroniques	
Cancer	
Angor	
Infarctus	
Séjour en zone impaludée	
Toxicomanie par voie intraveineuse	
Maladie de Creutzfeldt-Jacob ou antécédent familial de la maladie	
Syphilis	
Greffe de dure-mère ou de cornée	
Voyage et/ou séjour au Royaume Uni $>$ 1an cumulé dans la période du 1er janvier 1980 et 31 décembre 1996	
Traitement par extraits hypophysaires avant 1989 (d'origine humaine)	
Antécédent d'allogreffe, de xéno greffe ou de transfusion sanguine	
Transmission d'un agent pathogène inconnu (principe de précaution)	
Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou épisodes répétés de syncope	
Relation homosexuelle entre hommes	
Infection par HTLV I et II	
Antécédent de Trypanosomiase américaine, Babésiose, Leishmaniose viscérale	
Vitiligo	
Antécédent d'anaphylaxie avérée ou d'Allergie sévère	
Antécédent de gastrectomie	
Maladie auto-immune	
Hypertension artérielle	
Situations ou affections résultant à une contre-indication temporaire au don	
Affections ou situations	Durée de la contre-indication

Endoscopie avec ou sans biopsie	Quatre mois
Acupuncture, tatouage, body piercing ou Hijama	Quatre mois
Soins dentaires (détartrage, extraction dentaire, traitement de carie)	Quatre mois
Accident d'exposition au sang	Quatre mois
Rapports sexuels non protégés avec nouveau partenaire, partenaire occasionnel ou partenaires multiples	Quatre mois après le dernier rapport non protégé
Chirurgie	Quatre mois
Epilepsie	Trois ans après l'arrêt du traitement en l'absence de crise
Température supérieure à + 38 °C, maladie de type grippal	Deux semaines après la disparition des symptômes
Glomérulonéphrite aiguë	Cinq ans d'exclusion après guérison complète
Prise médicamenteuse	Délai correspondant aux propriétés pharmacocinétiques du médicament surtout s'il présente des effets tératogènes
Ostéomyélite	Deux ans après guérison
Grossesse	Six mois après l'accouchement ou l'interruption de grossesse
Allaitement au sein	Jusqu'à l'arrêt de l'allaitement
Toxoplasmose	Six mois après la guérison clinique
Tuberculose	Deux ans après guérison
Infection par le virus du Nil Occidental	Cent-vingt jours après la fin des symptômes
Trypanosomiase américaine	Quatre mois après retour d'une zone endémique si sérologie négative
Diarrhées fébriles	Un mois après la guérison, et Six mois si infection avérée à <i>Yersinia enterocolitica</i>
Anémie aigue	Jusqu'au retour aux valeurs normales du taux d'hémoglobine
Lésions cutanées (Eczéma...) au point de ponction	Jusqu'à la guérison des lésions
Plaie cutanée (ulcère variqueux, plaies infectées)	Jusqu'à la cicatrisation
Vaccination récente par vaccins vivants atténués : BCG, fièvre jaune, rubéole, rougeole, oreillons, poliomyélite (voie orale)	Quatre semaines
Vaccination récente par vaccins bactériens inactivés : choléra, typhoïde, vaccin antityphique polysidique capsulaire,	Don autorisé si l'état est satisfaisant

Vaccination récente par vaccins virus inactivés : poliomyélite (injection), grippe	Don autorisé si l'état est satisfaisant
Vaccin antirabique	Un an si la vaccination est faite après l'exposition au virus mais don autorisé si l'état est satisfaisant et en l'absence d'exposition au virus.
Sérothérapie d'origine animale (Anatoxines : diphtérie, tétanos)	Deux semaines
Sérothérapie d'origine humaine (Anti-D)	Trois mois

Il existe actuellement deux types de dons : le don de sang total et le don par aphérèse. Ce dernier a pour avantage l'obtention d'un composant sanguin prélevé en plus grande quantité, à partir d'un seul donneur qui peut être éventuellement sélectionné en fonction d'une compatibilité immunologique avec le receveur. [27]

La quantité du sang recueillie lors de chaque prélèvement, conformément à la loi n° 03-94 , ne doit pas être supérieure à 400 ml, et à 600 ml lorsqu'il s'agit de prélèvements spécifiques ; les échantillons nécessaires aux analyses n'étant pas pris en compte [31].

Les fréquences de prélèvement de sang conformément à la même loi, sont d'au plus cinq fois pour les hommes et trois fois pour les femmes par an ; avec un intervalle entre deux prélèvements égal à deux mois au moins pour les hommes, et trois mois au moins pour les femmes. Quant aux prélèvements spécifiques de plaquettes, de globules blancs, de globules rouges ou de plasma, la fréquence doit être d'au plus une fois tous les trois mois lorsqu'ils sont effectués à l'aide d'appareils à cytophérèse, et à une fois tous les quinze jours lorsqu'il s'agit d'appareils à plasmaphérèse. [31]

II.4.2. Qualification biologique du don

II.4.2.1. Définition et Objectifs

La qualification biologique du don (QBD) est définie comme une activité intégrant :

- ✓ L'ensemble des analyses obligatoires systématiques ou non, effectuées sur des échantillons provenant de la collecte ;

- ✓ Le traitement d'informations disponibles liées au don ou au donneur utiles à la qualification biologique, les données de l'entretien pré-don, les informations post-don, les données de vigilances, ainsi que les résultats du suivi de la qualité ;
- ✓ Les analyses non obligatoires qui complètent les qualifications de certains produits sanguins labiles, afin de répondre à des utilisations thérapeutiques spécifiques. [34]

Elle vise plusieurs objectifs :

- Assurer la sécurité du receveur vis-à-vis des risques liés à la compatibilité immuno-hématologique et aux maladies transmissibles par le sang ;
- Participer à l'information du donneur lorsque des anomalies ou des particularités sont mises en évidence à l'occasion de ces analyses (soit des caractéristiques phénotypiques rares, soit des sérologies positives vis-à-vis des agents transmissibles) ;
- Participer au moyen des résultats biologiques recueillis à des missions de santé publique. [34, 35]

II.4.2.2. Analyses biologiques de la QBD

Les analyses biologiques obligatoires réalisées dans les laboratoires de QBD sont réparties en celles systématiques réalisées sur tous les dons, celles réalisées en fonction des données de l'entretien pré-don, annuellement (protéines plasmatiques), ou en fonction du type de dons (bilan hématologique et d'hémostase pour les dons de granulocytes, dosage de la ferritine à l'occasion du premier don en érythraphérèse) (tableau III). Aux analyses obligatoires s'ajoutent les analyses complémentaires nécessaires pour la qualification définitive du don, pour certains besoins (si besoin de PSL sans anticorps anti-CMV, les dons sont dépistés sérologiquement vis-à-vis des anticorps anti-CMV ; si besoin de plasmas pour le fractionnement et la préparation d'immunoglobulines spécifiques, les dons sont titrés pour les anticorps anti-tétaniques et/ou anti-HBs ; si besoin de concentrés globulaires poly-phénotypés dans d'autres groupes sanguins, les groupages sont réalisés pour les antigènes Duffy, Kidd, MNS et d'autres selon les besoins spécifiques ; dans le but de réduire le risque de survenue de TRALI, les anticorps anti-HLA sont recherchés chez les femmes donneuses de plasma thérapeutique et de plaquettes par aphérèse), et pour l'information du donneur. [35, 36]

Tableau III : Analyses obligatoires réalisées selon le type de dons et les circonstances du don en France [35-37]

Circonstances et type de dons	Immuno-hématologie	Dépistage des agents transmissibles	Autres pour la protection du donneur
Systématique sur tous les dons autologues et homologues	ABO et Rh(D) encore dénommé Rh1 (RH1)	Sérologique de la syphilis,	Numération sanguine qualifiante pour chaque don Hb pré-don avant chaque don autologue
	C (RH2), E (RH3), c (RH4) et e (RH5) et Kell (KEL1) lors des deux premiers dons	Antigène HBs, Anticorps anti-HBc	
	RAE	Anticorps anti-VIH 1 et anti-VIH 2,	
	Anticorps anti-A et anti-B immuns	Anticorps anti-VHC, Anticorps anti-HTLV-I et anti HTLV-II pour les produits prélevés sur les primo-donneurs et dans les départements de la Guadeloupe et de la Martinique	
En fonction du contexte épidémiologique, selon les données de l'entretien pré-don		Dépistage sérologique des Ac dirigés contre l'agent du paludisme ou l'agent de la maladie de Chagas	
Systématique sur tous les dons homologues		Dépistage génomique viral du VIH-1, VHC et VHB	
Obligatoires annuellement ou avant certains types de don			Dosage des protéines totales pour les dons d'aphérèse plaquettaire et plasmatiques

			Dosage de la ferritinémie lors du premier don d'érythraphèse
Sur certains types de don ou selon des besoins spécifiques	Anticorps anti-HLA pour les dons de plasma thérapeutique ou des plaquettes par aphérèse si femme et ayant au moins un enfant	Anticorps anti-tétaniques et anti-HBs pour les dons de plasma pour le fractionnement, Anticorps anti-CMV, ARN-VHC	
Avant chaque don d'aphérèse plaquettaire et de granulocytes			NFS et numération plaquettaire
Avant chaque don de granulocytes par aphérèse			Bilan d'hémostase

Au Maroc, conformément à la loi n° 03-94, les analyses biologiques suivantes sont réalisées sur le sang faisant objet du don :

- La détermination du groupe sanguin ABO et Rhésus. La détermination du groupe Rhésus doit rechercher les antigènes D-C-E. Ne peut être considéré comme Rhésus négatif que le sang dépourvu de ces trois antigènes ;
- La mesure du taux de l'hémoglobine ou de l'hématocrite ;
- Le dépistage sérologique de la syphilis ;
- La détection de l'antigène HBs (marqueur de l'hépatite B) ;
- La détection des anticorps dirigés contre le virus responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) ;
- Le dépistage de l'Hépatite C et le dosage des ALAT ;

- La recherche d'hémolysines Anti A et Anti B dans le sang du groupe O. En cas de positivité une étiquette portant la mention “ A ne transfuser qu'à des sujets de groupe O ” doit être collée sur la poche ;
- Le dépistage systématique des agglutinines irrégulières. [31]

a- Méthodologie des analyses biologique

Les analyses biologiques sont effectuées sur des échantillons de sang veineux, prélevés sur la même ligne de prélèvement que le don lui-même ; et les techniques mises en œuvre doivent faire l'objet d'une validation pour chaque réactif et matériel.

Concernant les analyses microbiologiques, en règle générale, un dépistage initial utilisant une technique spécifique validée pour la mise en évidence d'un marqueur spécifique est réalisé. Le résultat obtenu, si négatif, en absence de discordance avec les antécédents du donneur pour le marqueur recherché, le don est qualifié négatif pour ce marqueur et donc conforme. Par-contre, ce premier test initial, si réactif, le test est répété une nouvelle fois et en double dans les mêmes conditions que le test initial. Le don est ensuite qualifié de négatif si les deux résultats sont négatifs et en absence de discordance avec les antécédents ; de positif si un ou les deux résultats sont réactifs, et fera l'objet d'analyses complémentaires pour l'attribution d'un statut final et la prise en charge des donneurs si nécessaire. [35]

Les différentes techniques utilisées en France pour les analyses microbiologiques sont consignées dans le tableau ci-dessous (tableau IV).

Tableau IV : Méthodes utilisées en France pour le dépistage des agents transmissibles par le sang [35]

Dépistage sérologique	Techniques utilisées en dépistage et confirmation
Syphilis	TPHA et test Elisa – Confirmation par immunoblot
VIH1-2 et O	ELISA associé au DGV – Confirmation par immunoblot
VHC	ELISA associé au DGV – Confirmation par immunoblot
HTLV I/II	ELISA – Confirmation par immunoblot

VHB	ELISA : AgHBs confirmé par neutralisation ; Ac anti-HBc
CMV	ELISA : Ac anti-CMV IgG + IgM
Paludisme	ELISA et éventuellement IFI
Maladie de Chagas	ELISA préparé à partir de lysats parasitaires, compléter par une IFI si nécessaire
Dépistage génomique viral	Techniques utilisées en dépistage et confirmation
DGV VIH-1, VHC et VHB	Procleix® Tigris® System (Novartis Diagnostics) : Procleix® Ultrio® (multiplex dépistant les 3 acides nucléiques simultanément), tests discriminatoires VIH-1, VHC et VHB en cas de positivité

Quant aux analyses immuno-hématologiques, la détermination du groupage sanguin ABO-RH1 et de phénotype RH-KEL1 se fait en double en utilisant deux lots de réactifs différents et deux techniques différentes ; par un technicien si automatisation des opérations et par deux techniciens au cas contraire. Les techniques mises en œuvre sont celles d'agglutination réalisées sur une microplaque (techniques en microplaque) ou sur une micro-colonne contenant un milieu défini (techniques en filtration). Les techniques utilisant une microplaque avec des hématies préfixées et des hématies sur lesquelles est fixée l'antiglobuline humaine anti-IgG pour la révélation (technique par immuno-adhérence), constituent une alternative aux premières citées et sont également applicables pour la détection des anticorps anti-érythrocytaires (figure 3). La recherche de ces derniers se fait en deux étapes : la première consistant au dépistage et la seconde à l'identification spécifique du ou des anticorps présents en cas de positivité (tableau V) de la première ; et la méthodologie technique repose sur le test indirect à l'antiglobuline polyspécifique (réaction fondamentale) permettant de détecter un anti-RH1 humain de concentration égale à 20 ng/ml ou sur le test aux enzymes protéolytiques, tous deux possibles sur colonne de filtration ou en immuno-adhérence. [38]

1. *Fixation des hématies sur la microplaque*
2. *Fixation des anticorps sur les antigènes correspondants*
3. *Révélation de la sensibilisation par des hématies révélatrices portant de l'antiglobuline humaine*

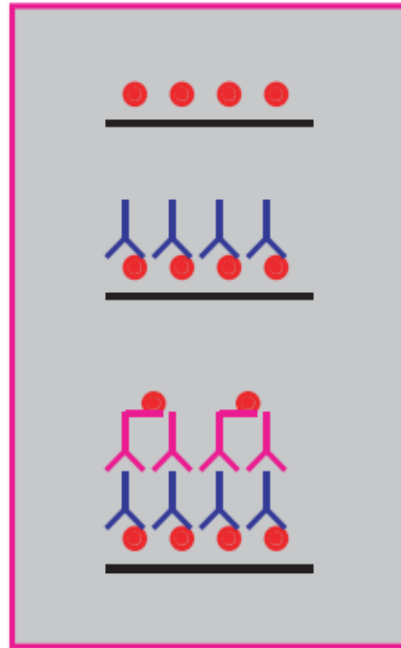






Figure 3: Réalisation de l'immuno-adhérence [38]

Tableau V: Résultats des techniques d'agglutination et d'immuno-adhérence [38, 39]

Résultats	Techniques	
	Agglutination	Immuno-adhérence
Positif		
Négatif		

b- Impact des résultats des analyses biologiques

Les résultats des analyses biologiques influencent fortement le devenir des produits sanguins. En effet, les dons qualifiés conformes vont poursuivre leur parcours dans la chaîne transfusionnelle, tandis que les non conformes vont être retirés puis détruits. Pour certains paramètres microbiologiques, la positivité n'entraîne que le retrait de certains produits issus du don du même donneur et non tous. Et pour les paramètres immuno-hématologiques, des

instructions spécifiques vont être mentionnées sur les étiquettes en cas de positivité pour orienter l'utilisation (tableau VI).

Tableau VI : Impacts des résultats des analyses biologiques de QBD sur les PSL [35]

Paramètre (information du donneur pour tout résultat positif)	Résultat	Concentré de globules rouges	Produits plaquettaires	Plasma thérapeutique	Plasma destiné au fractionnement
VIH	Négatif	Oui	Oui	Oui	Oui
	Positif ou ind	Non	Non	Non	Non
VHC	Négatif	Oui	Oui	Oui	Oui
	Positif ou ind	Non	Non	Non	Non
HTLV-I/II	Négatif	Oui	Oui	Oui	Oui
	Positif ou ind	Non	Non	Non	Non
Antigène HBs	Négatif	Oui	Oui	Oui	Oui
	Positif ou ind	Non	Non	Non	Non
Anticorps anti-HBc	Négatif	Oui	Oui	Oui	Oui
	Positif ou ind	Non	Non	Non	Non
Anticorps anti-HBc avec anticorps anti-HBs > 500 UI/mL	Négatif	Oui	Oui	Oui	Oui
	Positif ou ind	Non	Non	Non	Oui
Syphilis	Négatif	Oui	Oui	Oui	Oui
	Positif ou ind	Non	Non	Non	Non
Paludisme	Négatif	Oui	Oui	Oui	Oui

	Positif ou ind	Non	Non	Non	Oui
Chagas	Négatif	Oui	Oui	Oui	Oui
	Positif ou ind	Non	Non	Non	Non
CMV	Négatif	OUI avec qualificatif « CMV négatif »	OUI avec qualificatif CMV négatif	Oui	Oui
	Positif	Oui	Oui	Oui	Oui
RAE	Négatif	Oui	Oui	Oui	Oui
	Positif	Selon la spécificité de l'anticorps	Selon la spécificité de l'anticorps	Non	Non
Anti A et/anti B immuns	Négatif	Oui	Oui	Oui	Oui
	Positif	Oui avec mention pour transfusion isogroupe	Oui avec mention pour transfusion isogroupe	Oui	Oui
Leucocytes*	Entre 2 500 et 15 000/mm ³	Oui	Oui	Oui	Oui
	< 2 500 ou > 15 000/mm ³	Non	Non	Non	Non
Hémoglobine*	< 120 g/L pour les femmes, 130 g/l pour les hommes	Mesure de la conformité de l'hémoglobine de la poche	Oui	Oui	Oui

Plaquettes*	Entre 120 000** et 600 000/ mm ³	Oui	Oui	Oui	Oui
	< 120 000 ou > 600 000/ mm ³	Non	Non	Non	Non

Ind = Indéterminé

* L'association de deux ou trois anomalies simultanées de la numération conduit à la destruction des PSL.

** 100 000 à l'EFS, avec information du donneur à 120 000 mm³.

II.4.3. Préparation des produits sanguins labiles PSL

La préparation des PSL a pour objectif d'apporter à un malade un dérivé sanguin sous la forme la plus adaptée en concentration, en pureté, en quantité suffisante et avec la qualité optimale. Ainsi, le sang recueilli dans un anticoagulant, est fractionné en ses différents constituants, donnant des concentrés de globules rouges (CGR), des concentrés de plaquettes (CP), le plasma et cryoprécipité. [22, 27]

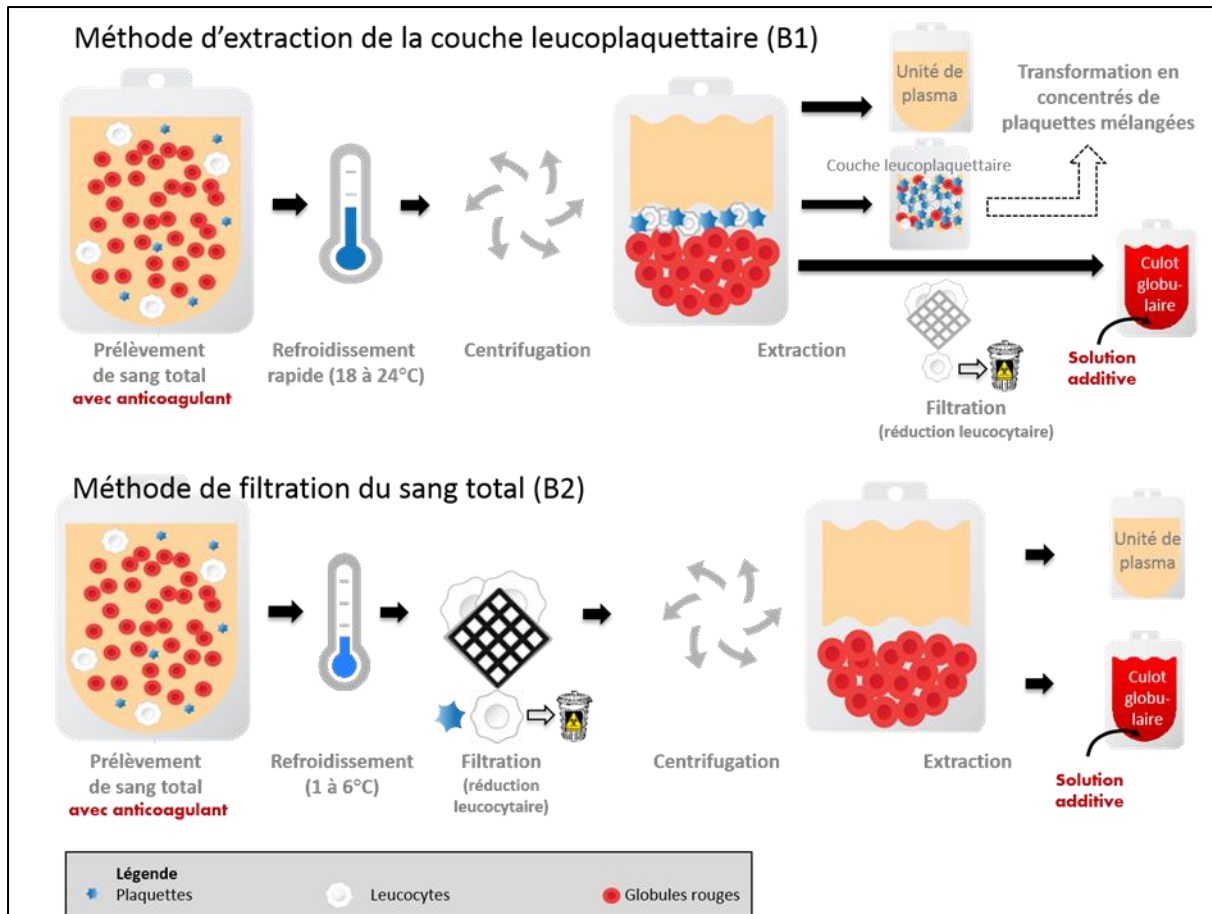


Figure 4 : Préparation des produits sanguins labiles [40]

Les principaux procédés utilisés lors de la préparation des PSL sont :

❖ **Centrifugation :**

Elle est un procédé physique utilisé pour accélérer la séparation des éléments. Deux grands types de centrifugation sont réalisés :

- La centrifugation dite « dure », séparant le plasma des hématies, et à l'interface de ces deux phases, une fine couche constituée de leucocytes et de plaquettes (couche leucoplaquettaire) à partir du sang total (figure 4, B1) ;
- La centrifugation dite « douce », permettant l'obtention à partir d'une poche de sang total, d'un concentré globulaire et un plasma riche en plaquettes. [22, 27]

❖ **Séparation ou décantation des produits sanguins :**

Son objectif consiste à séparer physiquement les différents constituants du sang. À partir d'une poche de sang total, il est possible d'obtenir une poche de plasma, une poche de concentré de globules rouges et, potentiellement, une poche de couche leuco-plaquettaire. [22, 27]

❖ **Déleucocytation des produits sanguins labiles**

L'objectif de cette étape consiste à éliminer aseptiquement par filtration la majeure partie des leucocytes. Elle met en œuvre un matériau filtrant, pour une rétention sélective des leucocytes tout en préservant les éléments cellulaires ou plasmatiques (figure 4).

Au Maroc, cette étape n'est pas systématique. Au CNTS, elle n'est réalisée qu'à la demande du médecin, et les poches triples sans filtre sont celles habituellement utilisées pour la collecte des dons (figure 5). À l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat, la déleucocytation est systématiquement réalisée, et les poches quadruples avec filtre sont à cet effet celles utilisées pour la collecte (figure 4).

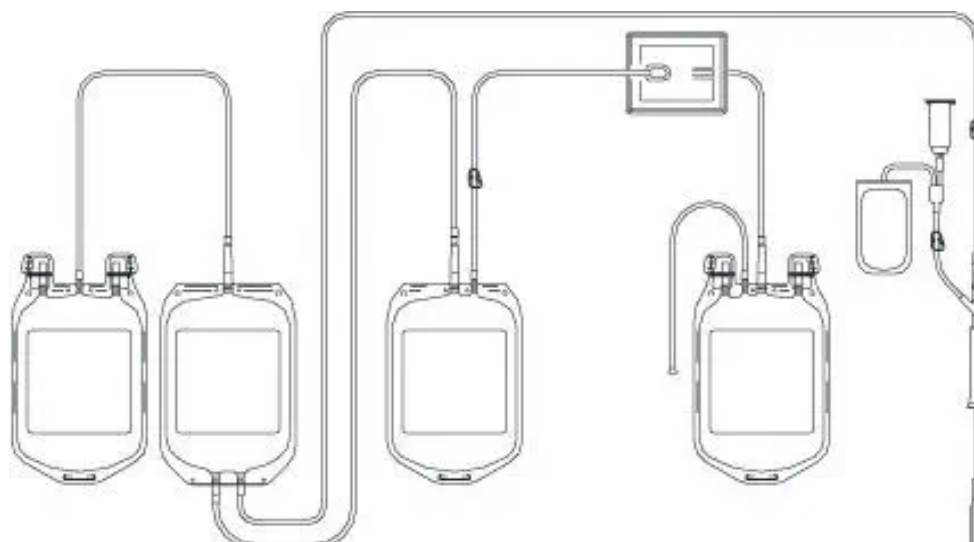


Figure 5 : Poche de sang quadruple avec filtre [41]

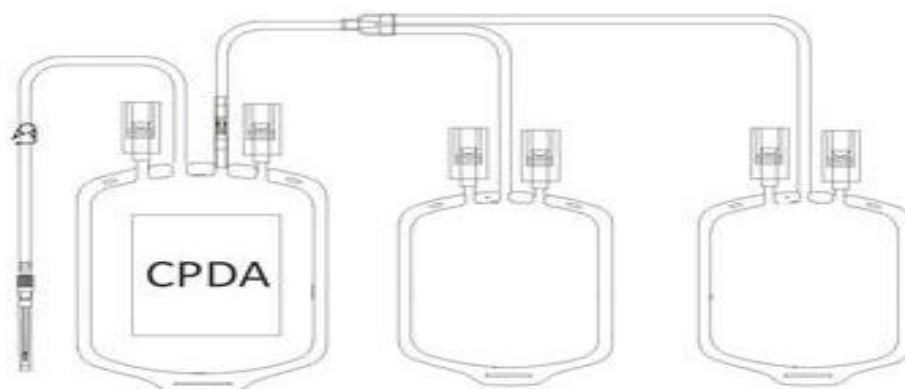


Figure 6 : Poche de sang triple [42]

Outre le fait que la présence de leucocytes dans les PSL accentue les lésions de conservation des globules rouges et des plaquettes, sur le plan clinique, la déleucocytation a pour intérêt la prévention des nombreux effets iatrogènes dont sont à l'origine les leucocytes tels que: les réactions d'intolérance immédiates à type de frissons-hyperthermie, la transmission directe de microorganismes variés, la réactivation virale chez le receveur, la stimulation allogénique dans les systèmes de groupes sanguins portés par les leucocytes, la réaction du greffon contre l'hôte aiguë chez les receveurs immunodéprimés, l'état d'immunosuppression post-transfusionnelle. [22, 27]

❖ **Atténuation virale et bactérienne des PSL**

Cette étape consiste à l'utilisation d'un agent inactivant, capable de détruire ou de réduire la charge infectieuse d'agents pathogènes présents dans les PSL, qu'ils soient intracellulaires ou extracellulaires. Ces agents inactivant doivent, en plus de la réduction ou la destruction de la charge d'agents pathogènes, éviter toutes altérations chimiques ou biologiques significatives des produits thérapeutiques. Parmi les technologies disponibles peuvent être cités : le traitement par un solvant (tri n-butyl phosphate) et un détergent (Triton), au bleu de méthylène, par un psoralène (l'amotosalen-HCl) et la lumière ultraviolette, par la riboflavine et la lumière ultraviolette. [27, 43-46]

❖ **Étiquetage et libération des PSL**

Cette étape consiste à l'attribution à chaque poche ses caractéristiques (entre autres les résultats de la QBD), et les mentions portées par l'étiquette doivent être conformes à la réglementation en vigueur. Elle atteste la conformité des produits et autorise leur libération pour l'utilisation. [27]

❖ **Conditions de stockage et d'utilisation des PSL**

• **Concentrés de plaquettes**

Les plaquettes en solution additive se conservent sous agitation (figure 6) lente et continue à une température comprise entre +20 et +24°C, pendant 5 jours au maximum après prélèvement si elles sont contenues dans un plastique perméable à l'oxygène. Cette durée limitée de conservation est liée au risque de prolifération bactérienne. Les plaquettes perdent leurs propriétés coagulantes lorsqu'elles sont conservées à une température plus basse, et donc ne doivent jamais être mises au réfrigérateur. [27, 31, 47]

• **Concentrés de globules rouges et sang total**

Les globules rouges et le sang total conservent au mieux leur qualité lorsqu'ils sont conservés au froid. Ils sont conservés entre +2 et +6 °C (figure 7) en solution de conservation additive saline-adénine-glucose et mannitol (SAG-M), pendant 42 jours après prélèvement. La température minimale de stockage ne doit pas être inférieure à +2 °C, car les globules rouges

s'hémolyseront s'ils gèlent, ce qui leur feront perdre leur qualité. La température maximale de stockage ne doit pas non plus être supérieure à +6 °C, afin de réduire au minimum le développement de toute contamination bactérienne dans l'unité de sang. Les globules rouges et le sang doivent être perfusés dans les 30 minutes qui suivent leur sortie du réfrigérateur, et ne devront pas être remis dans ce dernier pour un usage ultérieur si plus de 30 minutes se sont écoulées, en raison du risque de contamination bactérienne et de la perte de fonction des cellules sanguines.[31, 47]

- **Plasma**

Le plasma se conserve à – 25°C (figure 8) ou en dessous pendant une année au plus. Ce seuil maximal de – 25 °C a pour but de maintenir la stabilité des facteurs V et VIII. Le plasma frais congelé doit être décongelé par la banque de sang dans un bain-marie dont la température est comprise entre 30 °C et 37 °C, et délivré dans une boîte de transport isotherme dans laquelle la température est maintenue entre +2 °C et +6 °C. Il doit ensuite être perfusé dans les 30 minutes qui suivent sa décongélation ; s'il n'est pas utilisé dans l'immédiat, il doit être conservé au réfrigérateur entre +2 °C et +6 °C et transfusé dans les 24 heures. [47]



Figure 7 : Agitateur des poches de plaquettes [48]



Figure 8 : Réfrigérateur pour CGR [48]



Figure 9 : Congélateur des poches de plasma [48]

II.4.4. Distribution et délivrance des produits sanguins labiles

La distribution consiste en la fourniture des PSL aux établissements de soins gérant les dépôts de sang et aux fabricants des produits dérivés du sang humain. Le but principal de cette opération est de faciliter la délivrance en rendant les PSL disponibles au bon moment. [49, 50]

La délivrance (ou distribution nominative) quant à elle, consiste en la mise à disposition du prescripteur par un dépôt de sang d'un établissement de soins, des PSL pour un patient donné. Elle ne doit se faire qu'avec la connaissance des caractéristiques immuno-hématologiques du patient, afin d'éviter d'attribuer le mauvais PSL à celui-ci (cause principale des réactions immuno-hématologiques). Elle doit se faire suivant les règles de bonnes pratiques et les recommandations en vigueur. [49-51]

Les différentes étapes de la délivrance sont les suivantes (figure 10) :

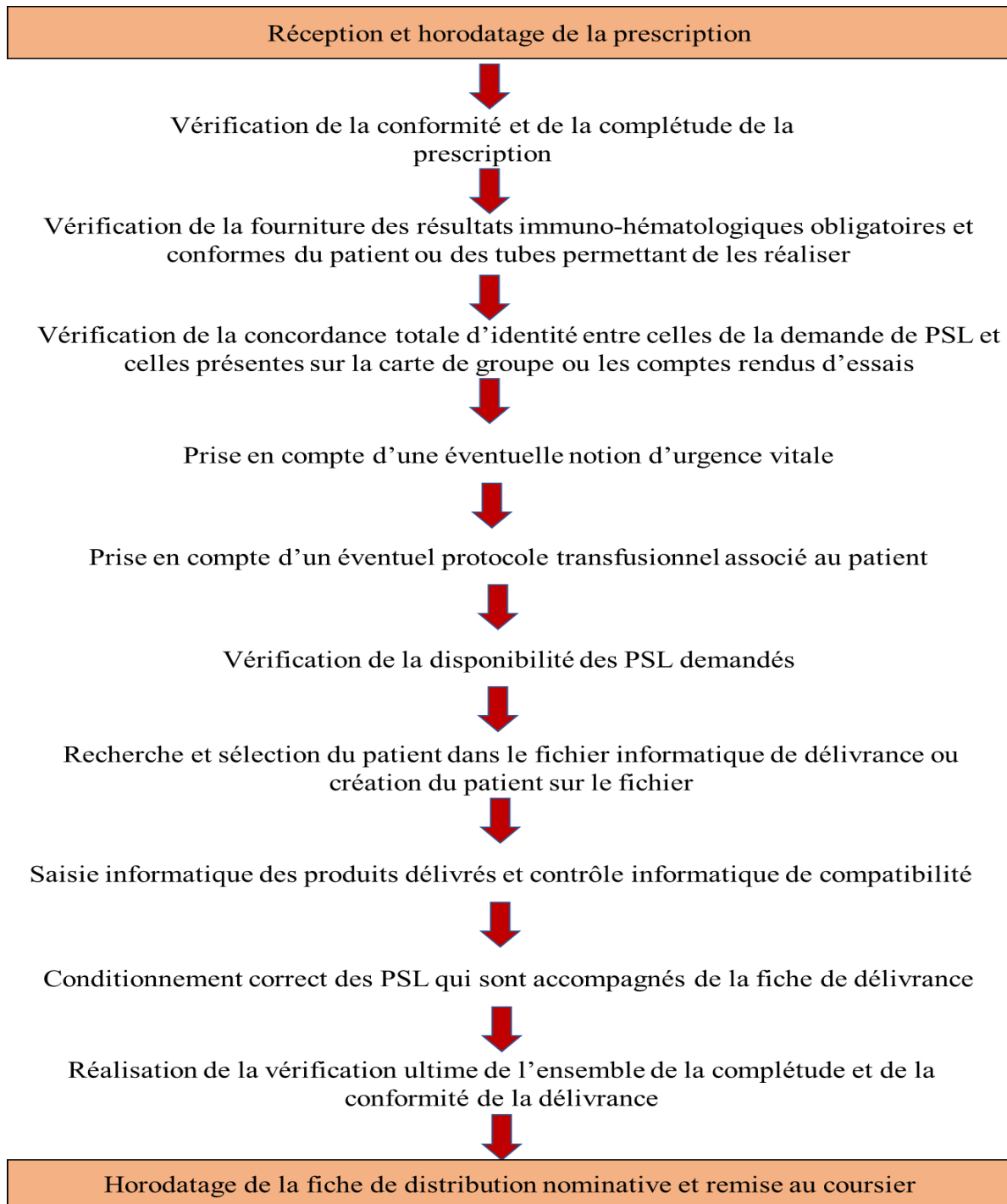


Figure 10 : Les étapes principales de la délivrance [49]

II.5. Indication des PSL

La prescription de la transfusion ne doit se faire qu'en dernier recours lorsque toutes les autres alternatives ont été envisagées, d'une part pour des raisons d'économie (gestion du stock), et d'autre part pour des raisons de sécurité dans la mesure où la transfusion peut être associée à des effets indésirables (certains connus et maîtrisables et d'autres non) [51]. Le médecin prescripteur se doit donc d'évaluer le bénéfice/risque avant chaque prescription et de limiter celle-ci aux indications validées.

II.5.1. Indications du plasma thérapeutique

Le plasma est indiqué dans le but d'apporter les facteurs de coagulation. Il est indiqué dans les situations suivantes :

- Hémorragie d'intensité modérée, peu évolutive ou contrôlée (guidée en priorité par les tests de laboratoire avec un ratio temps de Quick patient/témoin > 1,5) ;
- Choc hémorragique et situations à risque d'hémorragie massive, en association à des concentrés de globules rouges avec un ratio PFC : CGR compris entre 1 : 2 et 1 : 1 ;
- En neurochirurgie en l'absence de transfusion massive (TP < 50 % lors de la surveillance du traumatisé crânien grave et < 60 % pour la pose d'un capteur de pression intracrânienne) ;
- Au cours de la chirurgie cardiaque, en cas de persistance d'un saignement microvasculaire et de déficit en facteurs de coagulation (TP ≤ 40 % ou TCA >1,8/témoin en présence d'un temps de thrombine normal ou de facteurs de coagulation ≤ 40 %) ;
- CIVD obstétricale, lorsque le traitement étiologique ne permet pas de contrôler rapidement l'hémorragie ;
- CIVD avec effondrement des facteurs de la coagulation (TP inférieur à 35-40 %), associée à une hémorragie active ou potentielle (acte invasif) ;
- Micro-angiopathie thrombotique (purpura thrombotique thrombocytopénique et syndrome hémolytique et urémique avec critères de gravité) :

- En cas de déficit en un facteur de la coagulation et impossibilité d'obtenir rapidement une préparation de facteur purifié, dans le cadre d'une situation d'urgence hémorragique,
 - En tant que produit de substitution et non de remplissage vasculaire, chez les patients sans facteur de risque hémorragique traités par des échanges plasmatiques rapprochés ;
 - Chez le nouveau-né et l'enfant, les indications sont similaires à celles de l'adulte. Chez l'enfant de moins de 29 semaines de gestation en détresse vitale, la transfusion de PFC est recommandée lorsque les facteurs de coagulation sont inférieurs à 20 %, même en l'absence de syndrome hémorragique clinique ;
 - En cas de surdosage grave en AVK, dans deux rares situations :
 - Absence de concentrés de complexe prothrombinique,
 - Absence de CCP ne contenant pas d'héparine en cas d'antécédents de TIH.
- [45]

II.5.2. Indications du concentré de globules rouges

Les globules rouges sont indiqués dans le but d'augmenter la concentration d'hémoglobine et donc la capacité de transport d'oxygène du sang. Le seuil d'hémoglobine suscitant la transfusion de globules rouges est de 70-80 g/litre pour la plupart des patients et de 80-90 g/litre pour ceux avec les antécédents de maladie cardiaque ; néanmoins, les facteurs individuels des patients doivent être pris en compte. L'évaluation initiale doit intégrer les facteurs tels que l'âge, le poids corporel et toute comorbidité pouvant prédisposer à une surcharge circulatoire associée à la transfusion (comme une insuffisance cardiaque, une insuffisance rénale ou une hypoalbuminémie). La surcharge liquidienne doit être prise en compte lors de la prescription du volume et du débit de la transfusion, et éventuellement pour décider si des diurétiques doivent être prescrits. Chez les adultes de petite taille et frêles, la prescription en millilitres comme dans la pratique pédiatrique est recommandée. Il est également recommandé chez les patients ne saignant pas qu'une seule unité soit transfusée, suivie d'une réévaluation de l'augmentation de l'hémoglobine et de la réponse clinique ; la prescription générale de plusieurs unités devant être évitée.

Les globules rouges sont indiqués dans les situations suivantes :

- Hémorragie aiguë, en particulier lorsque la perte de sang est supérieure à 30 % suivant :
 - Chirurgie
 - Traumatisme
 - Accouchement
 - Saignement gastro-intestinal
- Troubles de la moelle osseuse provoquant une anémie, tels que :
 - Myélodysplasie
 - Hémopathies malignes (par exemple, leucémie aiguë, myélome)
 - Fibrose de la moelle osseuse
 - Infiltration de moelle osseuse avec cancer secondaire
 - Anémie aplasique
 - Chimiothérapie/radiothérapie ou transplantation de moelle osseuse
- Anémies héréditaires :
 - Thalassémie
 - Drépanocytose (par exemple, à la suite d'un accident vasculaire cérébral)
- Maladie hémolytique du nouveau-né
- Anémie hémolytique auto-immune. [51]

II.5.3. Indications du concentré de plaquettes

Les plaquettes sont indiquées pour le traitement ou la prévention des hémorragies chez les patients atteints de thrombocytopénie, ou de dysfonctionnement plaquettaire. Elles sont indiquées dans les situations suivantes :

- Insuffisance médullaire :
 - Prévention des saignements spontanés lorsque le nombre de plaquettes est $<10 \times 10^9/\text{litre}$ ou $<20 \times 10^9/\text{litre}$ s'il existe un risque supplémentaire (ex : septicémies)
- Avant les interventions invasives :
 - Si insertion de lignes veineuses centrales : augmenter le nombre de plaquettes à $>20 \times 10^9/\text{litre}$
 - Si chirurgie majeure : augmenter le nombre de plaquettes à $>50 \times 10^9/\text{litre}$

- Si chirurgie oculaire ou neurochirurgie : augmenter le nombre de plaquettes à $>100 \times 10^9/\text{litre}$
- Transfusion sanguine massive (nombre de plaquettes $<50 \times 10^9/\text{litre}$ escompté après $1.5-2 \times$ le volume de remplacement sanguin) :
 - Maintien du nombre de plaquettes à un niveau $>50 \times 10^9/\text{litre}$
- CIVD aiguë en cas d'un faible taux de plaquettes et de saignement
- Dysfonctionnement plaquettaire :
 - Héritaire : thrombasthénie de Glanzmann
 - Acquis : médicaments antiagrégants plaquettaires (aspirine, clopidogrel)
- Thrombocytopénie auto-immune
 - Si hémorragie massive présente.

Les plaquettes sont contre-indiquées dans les purpuras thrombotiques thrombocytopéniques, et ne sont pas non plus recommandées dans les insuffisances médullaires et CIVD chroniques asymptomatiques. [51]

II.6. Hémovigilance

II.6.1. Définition et objectif

L'hémovigilance est définie conformément au décret n° 1-95-133 pris pour l'application de la loi n° 03-94 relative au don, au prélèvement et à l'utilisation du sang humain, comme l'ensemble des procédures et règles de surveillance organisées, depuis la collecte du sang et de ses composantes jusqu'au suivi des receveurs, en vue de recueillir et d'évaluer les informations sur les effets inattendus ou indésirables résultant de l'utilisation thérapeutique des produits sanguins labiles et d'en prévenir l'apparition [32].

Son objectif ultime est d'assurer la sécurité transfusionnelle en identifiant les dangers ayant causé, causant ou susceptible de causer des incidents ou des effets indésirables qui ont menacé, menacent ou peuvent menacer la santé des donneurs ou des receveurs, afin d'en éliminer ou d'en réduire les risques associés [52]. L'atteinte de cet objectif repose non seulement sur la traçabilité, mais aussi sur la surveillance des deux extrémités de la chaîne transfusionnelle, et la notification des incidents survenant chez ces deux extrémités. Une étroite collaboration entre

les établissements de transfusion sanguine et les établissements de soin est donc nécessaire à l'exhaustivité des informations afin que les analyses soient pertinentes et les décisions prises adéquates.[53, 54]

II.6.2. Organisation de l'hémovigilance au Maroc

Instituée au Maroc en mai 1995 à Casablanca dans deux services pilotes du CHU de Ibn-Rochd (le service d'hématologie et le service d'oncologie) [53], l'hémovigilance est actuellement organisée au niveau national, au niveau régional et au niveau urbain de façon suivante (figure 11) :

❖ Le niveau national

Le CNTS assure la mise en œuvre de l'hémovigilance, en définit les orientations, anime et coordonne les actions des différents intervenants, et veille également au respect des procédures de surveillance organisées. Il prend, en cas de survenue d'incident, les mesures appropriées en vue d'assurer la sécurité transfusionnelle ou saisit les autorités compétentes. Il transmet ensuite au ministre de la santé, les informations de nature épidémiologique qu'il recueille dans l'exercice de sa mission d'hémovigilance.

Pour l'exercice de cette mission, il

- Est informé de tout effet inattendu ou indésirable résultant de l'utilisation thérapeutique d'un PSL ;
- Est destinataire, dans les conditions prévues par la loi, des informations recueillies au cours des phases de préparation, de conservation et d'utilisation des PSL ;
- Procède à des enquêtes épidémiologiques et à des études relatives aux conditions d'emploi des PSL.

❖ Le niveau régional

Dans chaque région, un coordonnateur de l'hémovigilance est chargé de :

- Suivre la mise en œuvre des dispositions réglementaires relatives à l'hémovigilance et à la sécurité transfusionnelle par les ES et ETS ;
- Entretenir des relations directes avec chacun des correspondants d'hémovigilance de la région, de veiller avec eux à la qualité et à la fiabilité des informations

recueillies et de se tenir informé de toute difficulté que les correspondants rencontrent dans l'exercice de leur mission ;

- Informer régulièrement le CNTS de son activité, de le saisir sans délai de toute difficulté susceptible de compromettre la sécurité transfusionnelle, et de saisir également le ministère de la santé si une telle difficulté trouve son origine au sein d'un établissement de soins ;
- Proposer, au cas échéant, au CNTS, l'adoption de toute mesure susceptible d'améliorer la qualité, la fiabilité et la cohérence du dispositif d'hémovigilance.

❖ **Le niveau urbain**

Dans chaque ville, un comité veille à la mise en œuvre des règles et des procédures d'hémovigilance, et contribue par ses études et ses propositions à l'amélioration de la sécurité des patients qui y sont transfusés. Dans ce cadre, au sein de chaque établissement public ou privé et de chaque CRTS, un correspondant d'hémovigilance est chargé d'assurer pour le compte de l'établissement, le recueil et la conservation des données de traçabilité des PSL, ainsi que le signalement et le suivi de tout effet inattendu ou indésirable survenu après un acte transfusionnel.

En ce qui concerne la déclaration d'incident transfusionnel, elle constitue un devoir de tout acteur de santé. Ils (médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, infirmiers) se doivent de signaler sans délai au correspondant de l'hémovigilance de leur établissement tout effet inattendu ou indésirable lié à l'administration d'un PSL dont ils ont connaissance au sein de celui-ci. [48, 53]

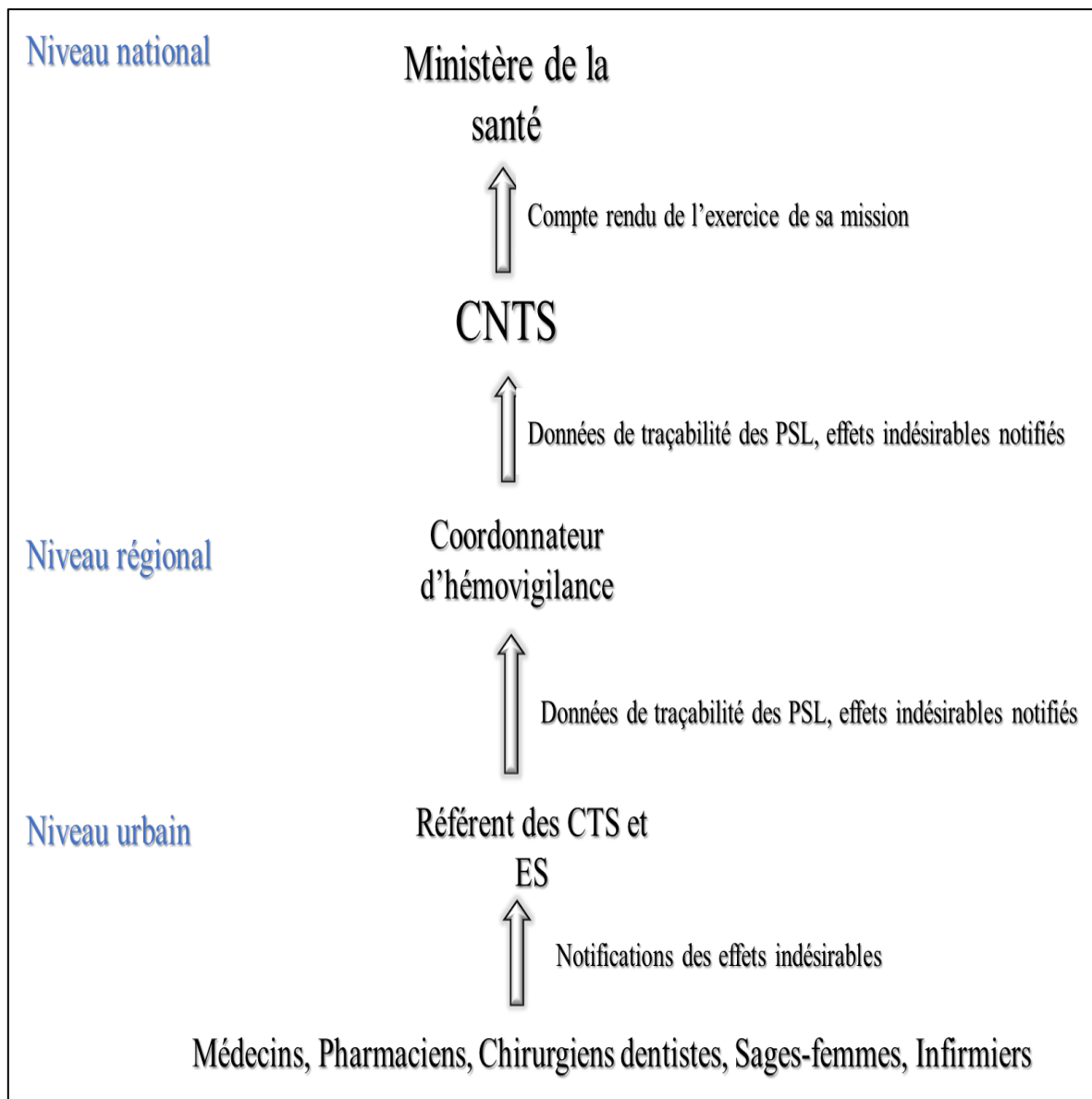


Figure 11 : Organisation de l'hémovigilance au Maroc [48]

II.6.3. Hémovigilance donneurs

Trois volets sont individualisés dans l'hémovigilance donneurs : les effets indésirables graves donneurs (EIGD), les informations post-don (IPD) et l'épidémiologie des donneurs. L'hémovigilance donneur, bien que l'accent soit mis sur le donneur intègre les deux extrémités de la chaîne. En effet, elle participe à la sécurité du donneur à travers la surveillance des EIGD survenus au cours et au décours du don, à travers la gestion des IPD et à la sécurité des patients

receveurs de PSL à travers la surveillance épidémiologique des donneurs et la gestion des IPD. [55]

II.6.3.1. Effets indésirables graves donneurs

Ils représentent tout incident survenant chez le donneur suite à un don et ayant nécessité ou aurait dû nécessiter une prise en charge médicale. Tout comme les effets indésirables chez les receveurs, ils font également objet d'une notification obligatoire. [55]

L'analyse des EIGD prend en compte non seulement l'ensemble des informations relatives au donneur, mais aussi au contexte du don afin d'appréhender les causes, dessiner les profils donneurs les plus à risque et de prévenir leurs répétitions. Les résultats faisant suite aux analyses sont pris en compte lors de l'actualisation des critères de sélection des donneurs et contribuent notamment à la mise en place des mesures pour une prise en charge solide et appropriée des donneurs ; les accompagnant ainsi dans leur démarche généreuse. [55]

En France en 2019, 6879 EIGD ont été déclarés. Les plus fréquents, par ordre décroissant, étaient les malaises vagues (immédiats et retardés), les hématomes et ponctions artérielles. L'incidence de survenue lors du don de sang total est inférieure à celle des dons par aphaèse (221.4/100 000 contre 296/100 000) ; et est plus élevée chez les nouveaux donneurs que les habituels. [56]

II.6.3.2. Informations post-don

Elles représentent toute information communiquée à l'établissement de transfusion sanguine (ETS) après un don, concernant le donneur et susceptible de remettre en cause la qualité et/ou la sécurité d'un ou plusieurs de ses dons antérieurs, et donc pouvant entraîner un risque pour le receveur. [55]

1 958 IPD ont été déclarées en France en 2019, la majorité (90 %) émanant des donneurs. Les IPD associées à un risque infectieux étaient plus fréquentes avec 37.4 % de risque avéré (les infections gastro-intestinales étant plus représentées dans ce groupe), et 13.3 % de séroconversion du donneur (respectivement par ordre décroissant la syphilis et l'hépatite E étant plus répertoriées). [56]

Deux sources d'information post-don peuvent être identifiées :

a- Informations transmises directement par le donneur ou un de ses proches :

Le donneur, lors de la collecte est sensibilisé sur la nécessité de signaler à l'ETS la survenue de tout symptôme dans les 15 jours suivant le don. Ces informations sont ensuite traitées par une équipe médicale mise en place à cet effet. Suivant les résultats du traitement, le devenir du produit est alors décidé avec l'unique objectif d'assurer la sécurité du receveur dans le respect du donneur et de son don. Si un risque potentiel de transmission d'un agent pathogène lors de la transfusion d'un produit issu de ce don est identifié :

- Les produits encore en stock sont détruits ou mis en quarantaine si des éléments comme l'évolution des symptômes sont encore en attente,
- Le médecin prescripteur des produits est averti si la transfusion est déjà réalisée afin que le receveur bénéficie de la prise en charge adéquate.

b- Information transmise par le laboratoire de QBD en cas de séroconversion virale :

Le don positif est écarté et le donneur est convoqué pour un entretien médical et un prélèvement de contrôle. Si la positivité est confirmée : il est alors orienté vers une consultation spécialisée, le statut sérologique du ou des receveurs des produits issus de ce don sera contrôlé afin de vérifier que le prélèvement n'a pas eu lieu au cours de la fenêtre sérologique, les éventuels établissements destinataires d'un produit seront informés, et les données concernant le facteur de risque et la date de contamination probable seront transmises à l'institut chargé de la veille sanitaire, pour la surveillance épidémiologique des donneurs. [55, 57]

Au terme du traitement de l'IPD, si une contre-indication au don, temporaire ou définitive, doit être posée, le donneur sera informé et celle-ci sera enregistrée sur son dossier informatique.

Une grande réactivité suite à la réception de l'information puis une collaboration étroite entre les différents acteurs (correspondants d'hémovigilance des ETS et des établissements de soin, les laboratoires de QBD, les donneurs, etc) sont essentielles à la bonne gestion des IPD et donc à l'assurance de la sécurité des deux extrémités de la chaîne. [55]

II.6.3.3. Épidémiologie des donneurs

Ce volet consiste à la surveillance des donneurs dans le but d'assurer au mieux la sécurité du receveur. En effet, les données sur les caractéristiques démographiques des donneurs positifs tels que : le sexe, l'âge, le type de donneurs, le mode probable de contamination sont transmises par l'ETS à l'institut chargé des missions de surveillance, lui permettant de suivre la prévalence et l'incidence des infections transmissibles par le sang et donc une évaluation continue du risque résiduel de transmission de ces infections. De plus, à travers l'analyse des cas incidents, d'éventuels facteurs de risque émergents peuvent être identifiés. Tout ceci participe à l'affinement des critères de sélection des donneurs, et donc constitue indirectement une mesure de prévention des infections transmissibles par le sang. [55]

II.6.4. Hémovigilance receveurs

Elle consiste à la surveillance des événements indésirables survenus chez les patients transfusés, leur analyse en tenant compte des données de la traçabilité, puis la mise en place des mesures appropriées afin de les prendre en charge et prévenir leur répétition [58].

Entre 1997 et 2003, sur un total de 446 881 PSL livrés par le Centre Régional de Transfusion Sanguine (CRTS) de Casablanca, 240 incidents transfusionnels immédiats ont été notifiés (tableau VII). Le retour d'information était de 51 % et sur cette base l'incidence était estimée à 0.5/1000 PSL distribués [53]. D'après le rapport d'activité du CNTSH, en 2011, le retour d'information était compris entre 20-86 %, ce taux toujours faible étant majoritairement lié à l'absence d'implication des établissements de soins [28].

Tableau VII : Incidents transfusionnels immédiats et leur gravité selon le diagnostic survenus entre 1997 et 2003 au CRTS de Casablanca [53].

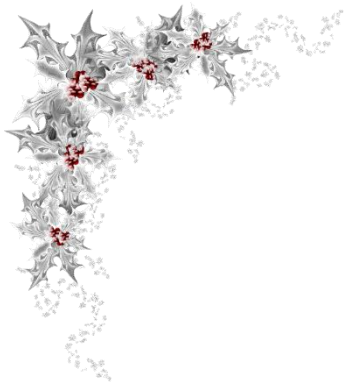
Type de réaction	Nombre	Pourcentage	Grades			
			1	2	3	4
Frissons / hyperthermie	150	62	150 (62 %)	-	-	-
Allergie	64	26	62 (26 %)	-	2 (1 %)	-
Incompatibilité ABO	10	4	5 (2 %)	-	5 (2 %)	-
Choc probablement septique	8	3	3 (1,2 %)	-	5 (2 %)	-
Incompatibilité Rhésus	3	2	1 (0,4 %)	-	2 (1 %)	-
Transfusion de sang hémolysé	3	2	1 (0,4 %)	-	2 (1 %)	-
Accident de surcharge	2	1	-	-	2 (1 %)	-
TOTAL	240	100	222 (92 %)	-	18 (8 %)	-

Grades : 1 = Absence de menace vitale immédiate ou à long terme, 2 = Morbidité à long terme, 3 = Menace vitale immédiate, 4 = Décès.

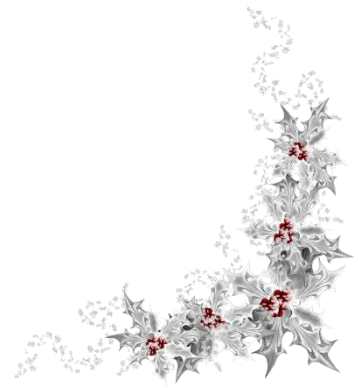
En France, en 2019, 9243 effets indésirables receveurs ont été déclarés. Les plus répertoriés étaient l'allo-immunisation isolée, la réaction fébrile non hémolytique, l'allergie, l'incompatibilité immunologique, l'œdème pulmonaire de surcharge, la réaction hypertensive ; d'incidences par 100 000 PSL cédés étant respectivement 109.6, 53.1, 31.0, 10.2, 9.7 et 7.9 [56]. En 2014, l'œdème aigu pulmonaire post-transfusionnel a représenté la première cause de décès en transfusion [59]. L'hémolyse drépanocytaire, une hémolyse retardée post-transfusionnelle survenant chez le drépanocytaire, souvent associée à une importante mortalité, longtemps négligée, a commencé par bénéficier de l'attention depuis 2016 des cliniciens et hémovigilants ; ayant pour conséquence des prises de dispositions telles que : l'abstention d'une nouvelle transfusion lors de l'épisode et l'administration précoce des agents stimulants l'érythropoïèse, et l'administration d'immunomodulateurs en vue de réduire la réponse si nécessité d'une nouvelle transfusion. Des réflexions sont encore en cours pour une prise en charge plus adaptée de ces patients et une prévention des récives. [60, 61]

Suite à la notification d'un effet indésirable d'origine infectieuse, grâce aux données de traçabilité, les produits sanguins du donneur suspecté encore en stock sont rapidement mis en quarantaine en attente de confirmation afin d'éviter qu'ils soient utilisés, si éventuellement leurs transfusions ont été réalisées alors les receveurs seraient recherchés, les analyses sont réalisées sur le plasma issu du don, le donneur lui-même est retrouvé pour les analyses complémentaires, et si confirmation les produits sont détruits, le donneur ainsi que les éventuels receveurs bénéficieront ensuite d'une prise en charge adéquate. Ainsi, la notification aurait évité une éventuelle contamination, ou aurait permis une prise en charge précoce au cas contraire, évitant les complications. [4]

L'hémovigilance receveurs n'a donc de l'intérêt que si les événements indésirables survenus chez les receveurs sont notifiés. Les professionnels de santé se doivent d'être pleinement engagés dans la notification de tout effet inattendu dont ils ont connaissance auprès de leur correspondant d'hémovigilance, afin que l'optimisation de la thérapeutique des patients soit effective. En vue d'accroître la notification, les soignants doivent être systématiquement formés sur l'hémovigilance, la sécurité transfusionnelle et notamment sur les effets indésirables receveurs. Les receveurs doivent également être impliqués en les informant avant la transfusion des bénéfices et risques associés à celle-ci, et notamment de l'intérêt de la déclaration des effets post-transfusionnels observés ou ressentis, dans l'amélioration de sa thérapeutique. [62]



III. Paludisme



III.1. Epidémiologie du paludisme

Le paludisme est une parasitose très ancienne ayant marqué l'histoire du monde et continuant par sévir. Son aire d'endémie est très mouvante. Autrefois, ses frontières s'étendaient bien au-delà des régions tropicale et subtropicale [63].

Actuellement, près de la moitié de la population mondiale est exposée au risque. D'après le « rapport du paludisme dans le monde » publié par l'OMS le 30 novembre 2020, le nombre de cas est estimé à 229 millions en 2019, avec 409 000 décès dont les 67 % étaient des enfants de moins de 5 ans. L'Afrique intertropicale à elle seule a rassemblé 94 % des cas de paludisme et de décès, avec la majorité par ordre décroissant enregistrée au Nigéria, en République démocratique du Congo, en République-Unie de Tanzanie, au Burkina Faso, en Mozambique et au Niger [64, 65].

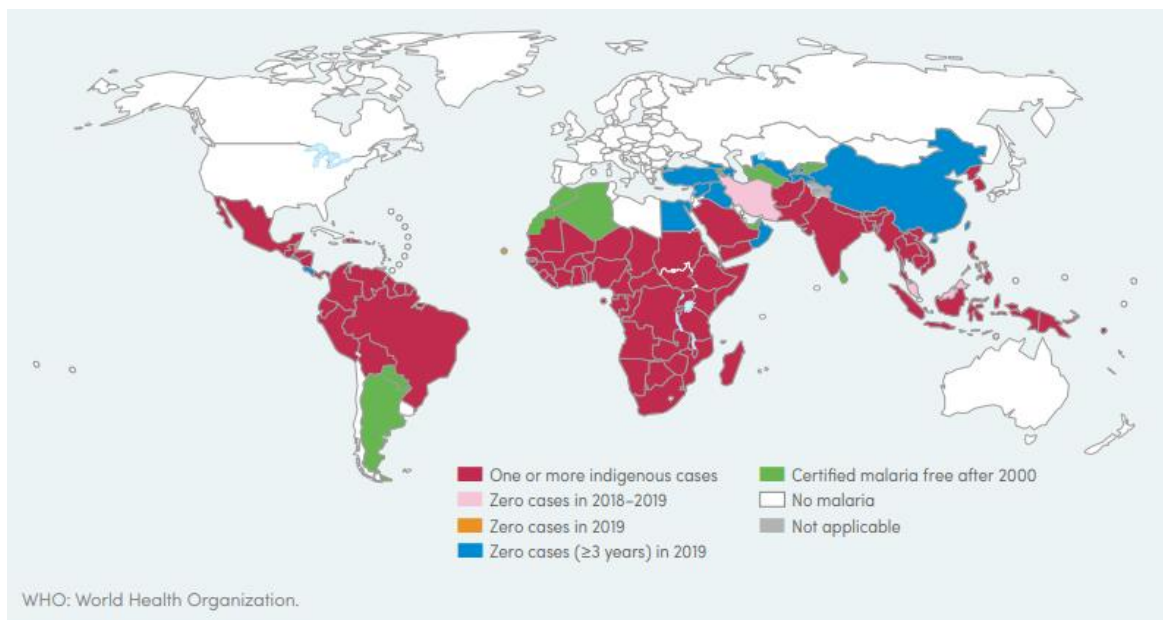


Figure 12 : Répartition du paludisme dans le monde (OMS 2020) [64]

Trois partenaires sont indispensables à la transmission : le parasite, le vecteur et l'hôte. Les facteurs environnementaux (la chaleur, l'humidité), les facteurs socio-économiques (liés à l'activité humaine) et les facteurs biologiques (résistance du parasite aux antipaludéens ou une utilisation des médicaments insuffisamment efficaces) sont responsables du maintien de la transmission en augmentant le réservoir du parasite, et par leur combinaison créent une

mosaïque de situations épidémiologiques, et expliquent également les discontinuités dans la diffusion spatiale et temporelle de la maladie. En effet, la transmission est plus forte en zone rurale qu'en zone urbaine, car l'environnement et les activités humaines sont propices au développement du vecteur en lui offrant les lieux de pontes et de repos ; et elle est également forte en saison de pluies d'autant plus que celle-ci offre également des lieux de pontes aux anophèles (figure 14). L'altitude est un facteur défavorisant la transmission car plus on va en altitude plus la température diminue, or celle-ci est déterminante aussi bien pour la sporogonie (température minimale se situant entre 16 et 19° C) que pour le développement du vecteur (la température minimale est de 16°C et la durée de la maturation est inversement proportionnelle à la température) [66-69].

III.2. Vecteur

Le vecteur transmettant le parasite à l'hôte est un arthropode, possédant 3 paires de pattes, un corps segmenté en 3 parties avec une paire d'ailes se repliant en arrière au repos, appartenant à la famille des Culicidés et du genre *Anopheles*. Ce genre contient plus de 500 espèces, mais seule une cinquantaine sont capables d'assurer la transmission du paludisme à l'humain. Dans la pratique, une vingtaine assurent l'essentiel de la transmission dans le monde (*An. gambiae* (figure 13), *An. arabiensis*, *An. aquasalis*, *An. funestus*, ...). Les autres ne participent pas à la transmission soit parce qu'ils sont réfractaires à une ou plusieurs espèces plasmodiales, soit parce qu'ils piquent préférentiellement les animaux [68, 69].

Les anophèles n'ont pas une distribution cosmopolite (figure 15). Chaque espèce vit dans des parties précises du globe selon que les conditions soient favorables à sa survie (présence d'eau car les œufs et les larves ont une vie aquatique, température optimale pour leur développement). Ils recherchent des gîtes d'eau propre et selon les espèces : les eaux ensoleillées des eaux ombragées, les eaux douces, les eaux saumâtres, les eaux stagnantes, des eaux courantes, etc. Leur distance de dispersion à la recherche de l'hôte n'excède pas 3 km. Cependant, le transport passif leur permet de parcourir de longues distances, soit grâce au vent, soit assistés par l'homme via les moyens de transport. Ceci est responsable du paludisme d'aéroport, de l'invasion et la propagation de la maladie dans les endroits où elle était absente (cas du Brésil

en 1930 lorsque *An. gambiae* originaire du Sénégal envahit la province de Natal et ceux des îles Maurice et La Réunion) [63, 69-71].

Les mâles ne transmettent pas le parasite. Seule la femelle a la capacité de transmission. Cette dernière est variable selon les espèces et joue un rôle dans la répartition géographique de la maladie [68, 69]. Elle dépend de plusieurs facteurs :

- ✓ La présence dans la population humaine de porteurs de gamétocytes, formes infestantes pour l'anophèle
- ✓ La réceptivité au développement complet du *Plasmodium*
- ✓ La longévité des femelles d'anophèles qui doit être supérieure à la durée de la sporogonie
- ✓ La fréquence élevée des contacts hôte – vecteur qui est liée à une forte anthropophilie des anophèles et un cycle gonotrophique court, de sorte qu'il y a de nombreux contacts vecteurs – hommes et une grande probabilité des passages homme – vecteur du *Plasmodium*.
- ✓ Les conditions de température doivent permettre le déroulement de la sporogonie (en deçà de 16 °C aucun développement sporogonique ne se réalise) [72].

La recherche de l'hôte se fait à distance en remontant les émissions de gaz carbonique et à proximité en fonction des odeurs corporelles. Le vol des femelles est silencieux. Leur piqure est indolore et sont caractérisées par une activité nocturne. En effet, elles piquent dès la tombée de la nuit jusqu'au lever du jour avec des pics d'agressivité variant suivant les espèces et l'endroit. Seules ont une activité diurne les espèces du sous-genre *Kerteszia* en Amérique du sud. Certaines femelles préfèrent se nourrir à l'intérieur (endophagie) et d'autres à l'extérieur (exophagie). Après leur repas, elles se réfugient dans un gîte jusqu'à la fin de leur cycle gonotrophique (cycle durant en moyenne deux jours), et selon que ce gîte soit situé à l'intérieur ou à l'extérieur elles sont dites endophiles ou exophiles. Leur durée de vie est en moyenne d'un mois, et une fois qu'elles s'infestent le reste toute leur vie. La durée de la sporogonie varie en fonction de l'espèce plasmodiale et de la température. Pour *P. falciparum* par exemple, elle est de 12 jours à 25 °C et de 23 jours à 20 °C [68].



Figure 13 : *Anopheles gambiae* [68]



Figure 14 : Gîte à *Anopheles gambiae* s.s [68]

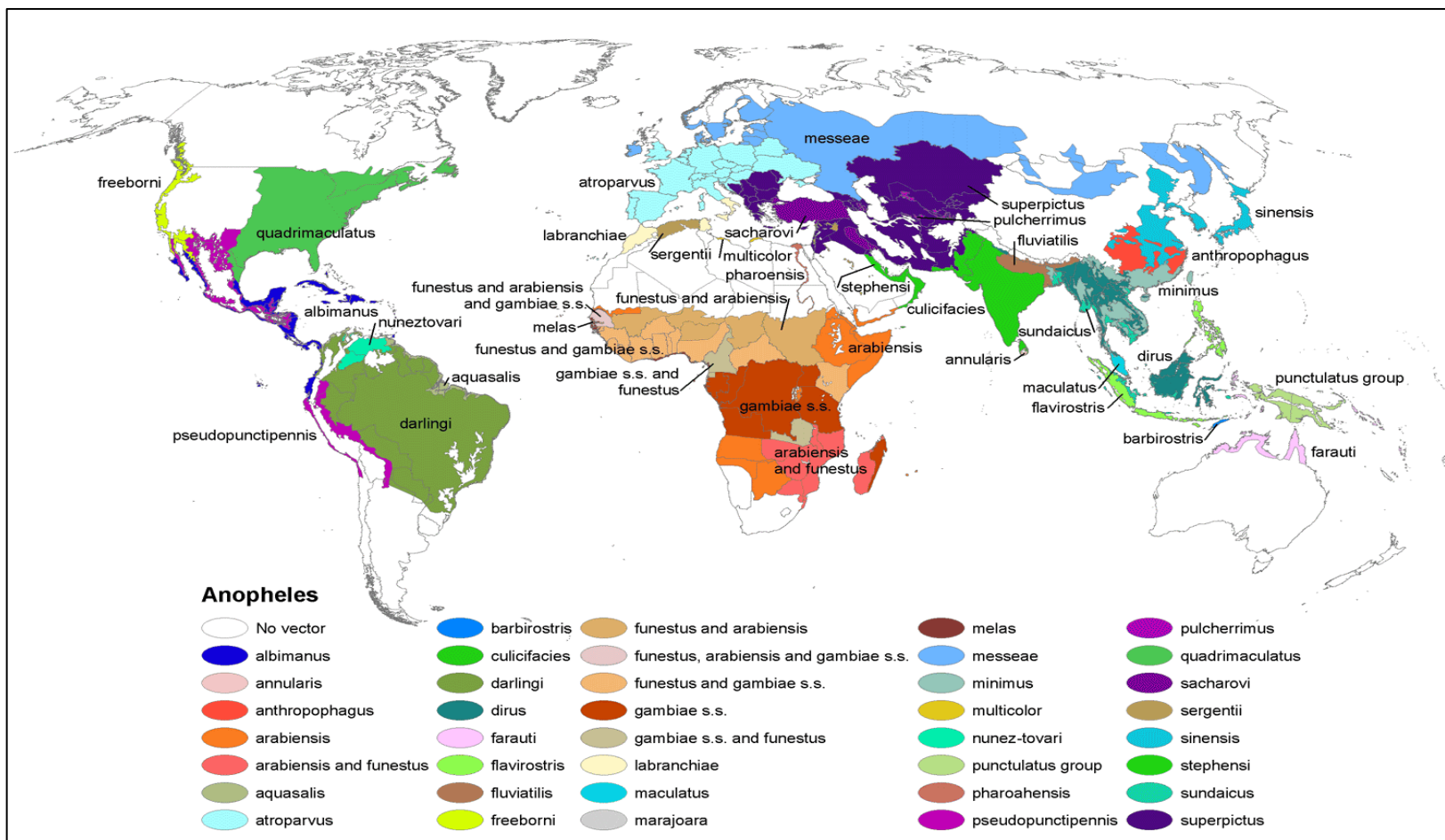


Figure 15 : Répartition des anophèles dans le monde [73]

III.3. Agent pathogène

Le parasite responsable de l'affection, découvert par le médecin militaire Français Alphonse Laveran en 1880 à l'hôpital militaire de Constantine en Algérie dans le sang d'un jeune militaire souffrant de fièvre, est un protozoaire intracellulaire haploïde, colonisant les hématies, produisant des pigments et appartenant au genre *Plasmodium* [74]. Ce genre contient plus de 100 espèces parasitant de nombreux vertébrés principalement les primates, les rongeurs, les oiseaux et les reptiles [69]. Seules 5 espèces sont pathogènes pour l'homme : *P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. La dernière espèce est normalement un parasite du singe mais transmis accidentellement à l'humain. Les cinq espèces diffèrent par des critères biologiques, cliniques, par leur répartition géographique, et par leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques [69, 75, 76].

❖ *Plasmodium falciparum* :

C'est l'espèce la plus importante des cinq. Elle est très largement répandue dans toutes les régions tropicales et subtropicales d'Afrique et d'Asie (figure 16). Dans les régions équatoriales, elle est transmise toute l'année, avec cependant des recrudescences saisonnières. Dans les régions subtropicales, il ne survient qu'en période chaude et humide [76, 77]. En 2018, elle a été à l'origine de 99,7 % des cas estimés de paludisme en Afrique, de 50 % en Asie du Sud-Est, de 71 % dans la Méditerranée orientale et de 65 % dans le Pacifique occidental. Sa transmission s'interrompt lorsque la température tombe en dessous de 18°C, car le vecteur n'arrive pas à compléter le cycle sporogonique de l'espèce en dessous de cette température. L'évolution est complète après une incubation de 7 à 12 jours, et les rechutes tardives ne sont pas observées comme avec certaines espèces. Elle est responsable des formes cliniques graves (telles que le neuropaludisme, l'acidose métabolique, l'anémie sévère) et en l'absence d'un diagnostic et d'une prise en charge adéquate est mortelle. Elle est majoritairement responsable des décès liés à la maladie [65, 76-78].



Figure 16 : Principaux foyers du paludisme à *P. falciparum* [76]

❖ *Plasmodium vivax* :

Cette espèce est présente dans toutes les régions tropicales, subtropicales et dans quelques zones tempérées. Elle est très répandue en Amérique du Sud et en Asie, mais beaucoup plus rarement observée en Afrique (figure 17). La rareté de l'espèce en Afrique, notamment en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale, est due au nombre important de sujets Duffy négatifs (facteur de résistance de l'infection à *P. vivax* du fait que les érythrocytes de ce groupe sanguin ne possèdent pas le récepteur membranaire nécessaire à l'infection), et éventuellement aux températures élevées. Sa transmission s'arrête en dessous de 15°C. Sa période d'incubation est de 11 à 13 jours et peut persister dans le foie sous forme d'hypnozoïtes responsables de rechutes à distance pendant 3 à 4 ans. Son cycle érythrocytaire dure 48 heures et les accès sont classiquement bénins (fièvre tierce bénigne). Cependant, des cas de paludisme grave à *P. vivax* ont été rapportés et l'anémie sévère notamment chez l'enfant est la complication la plus observée [76-79].

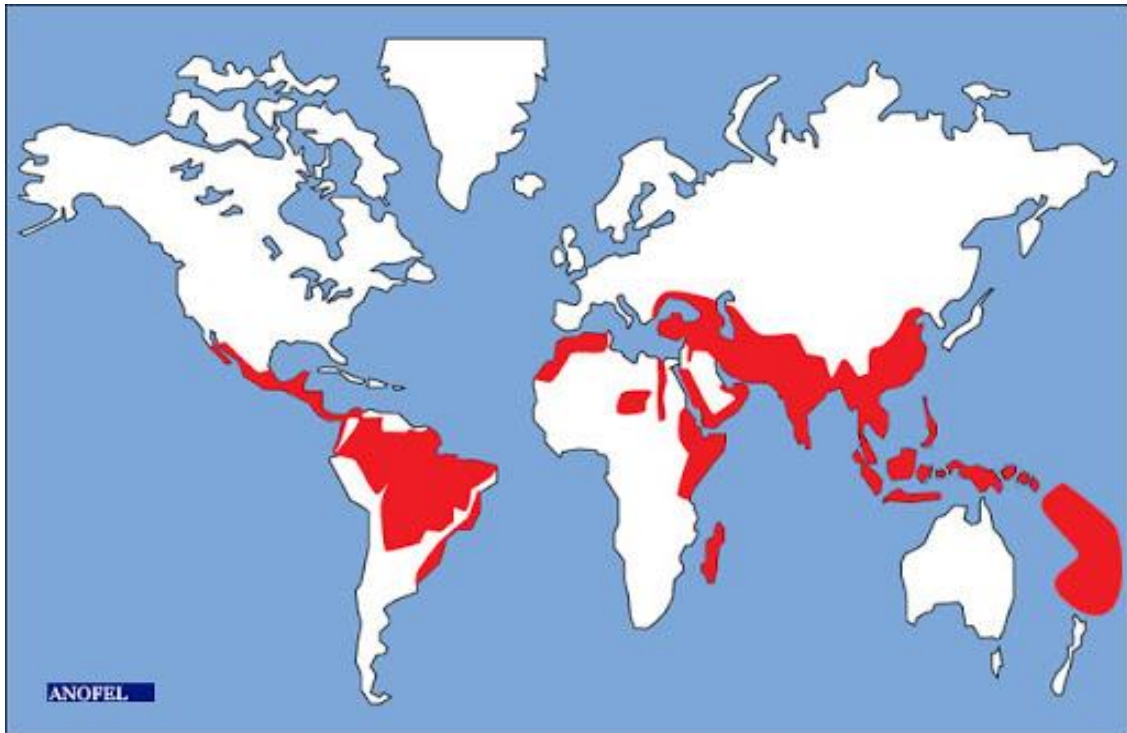


Figure 17 : Principaux foyers du paludisme à *P. vivax* [76]

❖ *Plasmodium ovale* :

A l'échelle mondiale, il semble avoir une distribution géographique plus limitée. Il sévit principalement en Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest, et a été également observé dans certaines régions du Pacifique (figure 18). Il provoque une fièvre tierce bénigne, comme *P. vivax* dont il est très proche. Son incubation est de 15 jours au minimum, mais peut-être beaucoup plus longue, jusqu'à 4 ans. Tout comme *P. vivax*, la schizogonie tissulaire peut donner des hypnozoïtes responsables des rechutes tardives. Schématiquement on dit que *P. ovale* remplace *P. vivax* là où ce dernier espèce n'existe pas [76, 77].



Figure 18 : Principaux foyers du paludisme à *P. ovale* [76]

❖ *Plasmodium malariae* :

Sa distribution géographique est étendue, mais parcellaire, surtout dans les régions tropicales et subtropicales du monde (figure 19). Sa prévalence est plus faible que celles de *P. falciparum* et *P. vivax*. Il se différencie des autres espèces par une incubation plus longue (15 à 21 jours et pouvant aller jusqu'à 69 jours), par une périodicité différente de la fièvre (cycle érythrocytaire de 72 heures responsable d'une fièvre quarte) et surtout par sa capacité à entraîner des reviviscences très tardives (jusqu'à 20 ans et même plus après le retour de la zone d'endémie), bien que les hypnozoïtes n'aient pas été mis en évidence. Les mécanismes physiopathologiques responsables de ces reviviscences tardives ne sont pas totalement élucidés, certains évoquant la présence de mérozoïtes latents dans les voies lymphatiques. Les infections mixtes avec une ou plusieurs autres espèces sont assez courantes. L'infection à *P. malariae* est bénigne. Cependant, les accès répétés et chroniques chez les enfants de moins de 15 ans seraient à l'origine des complications rénales telles que le syndrome néphrotique. [76, 77]



Figure 19 : Principaux foyers du paludisme à *P. malariae* [76]

❖ *Plasmodium knowlesi* :

Il sévit en Asie du Sud-Est en zone forestière. Sa distribution est étroitement liée à la répartition des singes macaques, son hôte habituel, et de son vecteur piquant l'homme et le singe (figure 20). Au microscope, ses formes annulaires ressemblent au *P. falciparum* et ses trophozoïtes âgés et schizontes au *P. malariae*, ce qui entraîne le plus souvent des erreurs de diagnostic. La biologie moléculaire rend les différences subtiles empêchant l'identification correcte de *P. knowlesi* évidentes, résolvant ainsi les problèmes de confusion et les erreurs de diagnostic. Son cycle érythrocytaire dure 24 heures et est responsable de la fièvre quotidienne observée lors de l'infection par l'espèce. Les formes graves ont été également décrites suite à l'infection et à la différence avec *P. falciparum*, le coma n'est pas observé. [76, 78, 80]

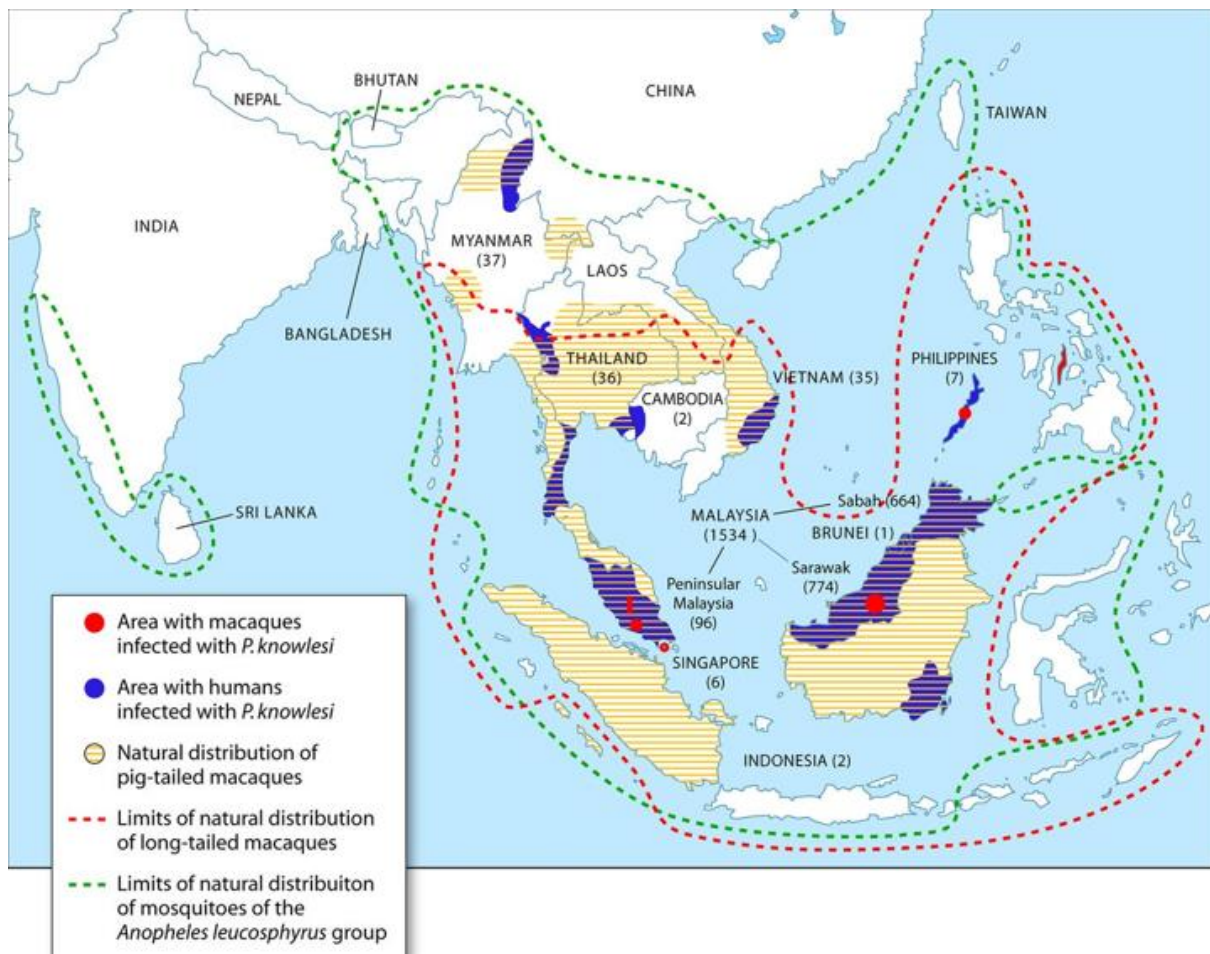


Figure 20 : Cas d'infections à *Plasmodium knowlesi* signalés chez l'homme et les macaques et limites de la distribution naturelle des moustiques vecteurs et des macaques [80].

Tableau VIII : Récapitulatif des caractéristiques des cinq espèces pathogènes pour l'homme [76, 78, 80-82]

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. knowlesi</i>
Répartition géographique	Climats tropicaux : Afrique, Asie du Sud-Est, Amérique du Sud, Océanie	Asie de Sud-Est, Amérique du Sud, Océanie	Surtout en zone intertropicale africaine	Climats tropicaux : Afrique, Asie du Sud-Est, Amérique du Sud, Océanie	Asie du Sud-Est en zone forestière
Clinique	Fièvre tierce maligne	Fièvre tierce bénigne	Fièvre tierce bénigne	Fièvre quarte	Fièvre quotidienne
Reviviscence	Absence	Peut survenir plus de 5ans après la contamination	Peut survenir jusqu'à 3 ans après la contamination	Réactivation 10- 20ans voire plus après la contamination	
Forme grave	Neuropaludisme, Défaillance multiviscérale	Anémie sévère	Pas de forme mortelle	Pas de forme mortelle	Défaillance multiviscérale, coma absent
Parasitémie	-Peut être massive (> 10%)	-Dépasse rarement les 2%	Dépasse rarement les 2%	Généralement < 2%	Peut-être massive

	- Toutes les hématies peuvent être infectées	- Hématies jeunes infectées	- Hématies jeunes infectées	- Cellules plus âgées infectées.	
Hématies parasitées	Taille identique aux hématies non parasitées	Plus grandes que les hématies non parasitées Déformées irrégulièrement	Plus grandes que les hématies non parasitées Forme ovale ou frangée	Plus petites que les hématies non parasitées	Pas d'augmentation de taille
Trophozoïte (forme jeune : forme en bague)	-Anneau cytoplasmique mince. -Petit noyau souvent divisé - Présence possible en plus d'un dans les hématies.	-Anneau cytoplasmique épais -Gros noyau	-Anneau cytoplasmique mince	-Anneau cytoplasmique épais -Gros noyau	-Anneau cytoplasmique mince. -Petit noyau souvent divisé - Présence possible en plus d'un dans les hématies
Trophozoïte (forme âgée)	Forme en bague plus élargie voire déformée	Corps amoeboïde : cytoplasme digité ou fragmenté + gros noyau +/- déformé + fin pigment noir	Corps amoeboïde : cytoplasme et noyau fragmentés	Forme en bague très épaisse ou forme en drapeau (rectangulaire) Gros pigment noir	Forme en bague très épaisse ou forme en drapeau (rectangulaire) Gros pigment noir

Schizontes (corps en rosace)	Absent (leur présence est un signe de gravité)	Volumineux (10-14µm), 12-24 mérozoïtes, pigment noir fin +/- dispersé	Taille moyenne (10µm), 6-11 mérozoïtes, gros pigment noir +/- dispersé	Petit (5-6µm), 6-12 mérozoïtes disposés en rosette. Gros pigment noir au centre	Idendique à <i>P. malariae</i> sauf que contiennent plutôt 16 mérozoïtes
Gamétocytes	Forme caractéristique en banane (10µm), amas central de granulations nucléaires (rouge) et de pigment (noir)	Arrondi (10-12µm), cytoplasme bleu pâle ou mauve, fin pigment noir dispersé	Arrondi (7-8µm), cytoplasme bleu pâle ou mauve, fin pigment noir peu abondant	Arrondi (5-6µm), cytoplasme bleu pâle ou mauve, pigment noir en grains volumineux et abondants	Arrondi (5-6µm), cytoplasme bleu pâle ou mauve, pigment noir en grains volumineux et abondants
Pigments	Tache de Maurer (tache rouge sombre en coup d'ongle à la surface de l'hématie)	Granulations de Schüffner à la surface de l'hématie (granulations fines)	Granulations de Schüffner à la surface de l'hématie (granulations volumineuses)	Grains de Ziemann (rares et délicats lorsque présents). • Le frottis doit être trop coloré pour être observés	

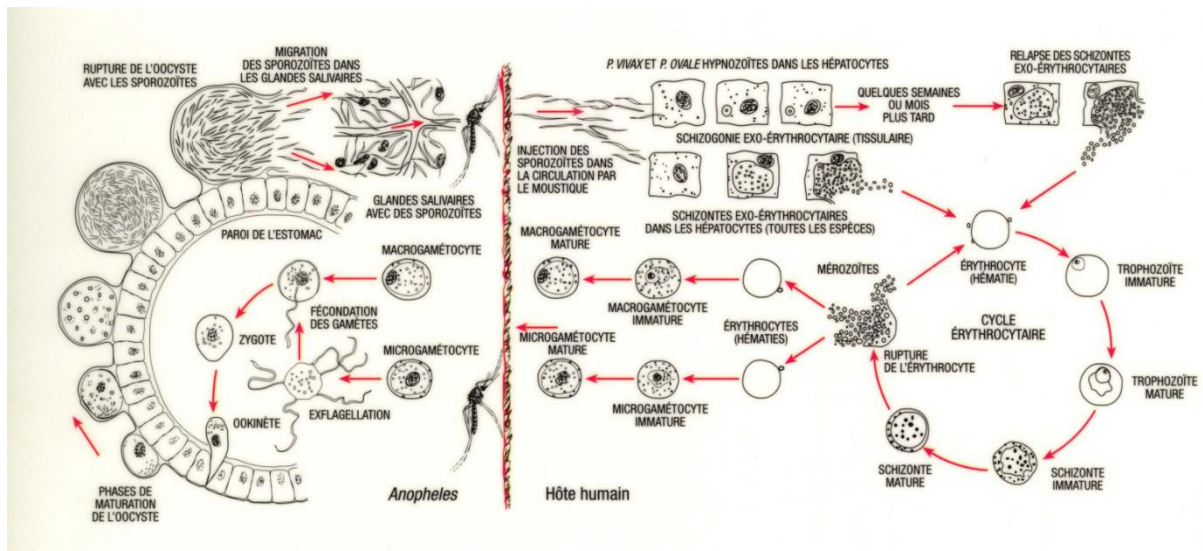


Figure 21 : Cycle biologique du parasite [77]

La biologie du parasite rend possible d'autres modes de transmission tels que : la transmission transfusionnelle, congénitale, accidentelle chez des personnels de santé manipulant du sang contaminé et par greffe d'organe [76, 83].

III.4. Physiopathologie du paludisme

Plasmodium falciparum est la principale espèce dans la pathologie humaine. Après injection des sporozoïtes par le vecteur à l'homme, ceux-ci de la peau puis la lymphe arrivent dans la circulation sanguine, puis sont séquestrés au niveau du foie. Cette séquestration au niveau du foie est rendue possible par l'interaction des protéines de surface des sporozoïtes : la circumsporozoite protein (CSP), la protéine majeure de surface, et de la thrombospondin-related anonymous protein (TRAP) ; avec les protéoglycanes (qui sécrétés par les cellules étoilées dans la matrice extracellulaire dans l'espace de Disse traversent la fenestration endothéliale pour se retrouver dans la sinusoïde) dans les sinusoides (figure 22). Une fois arrêtés dans ces dernières, les sporozoïtes traversent les cellules de Küpffer en se liant au sulfate de chondroïtine à leur surface (la CSP reconnaît principalement le sulfate de chondroïtine, tandis que la liaison TRAP est indépendante du glycosaminoglycane), ensuite pénètrent dans l'espace de Disse puis finalement infectent l'hépatocyte en interagissant avec les sulfates d'héparane à sa surface [84]. L'entrée des sporozoïtes dans les hépatocytes se fait soit par invagination de la membrane plasmique aboutissant à la formation d'une vacuole parasitophore ; soit par effraction membranaire sans formation de vacuole et migrer à travers

plusieurs cellules avant de finalement infecter un hépatocyte par formation d'une vacuole (figure 22). Ce dernier processus est dépendant de l'expression de la tétraspanine CD81 à la surface de l'hépatocyte, notamment au cours de l'infection par *P. falciparum*. [85, 86].

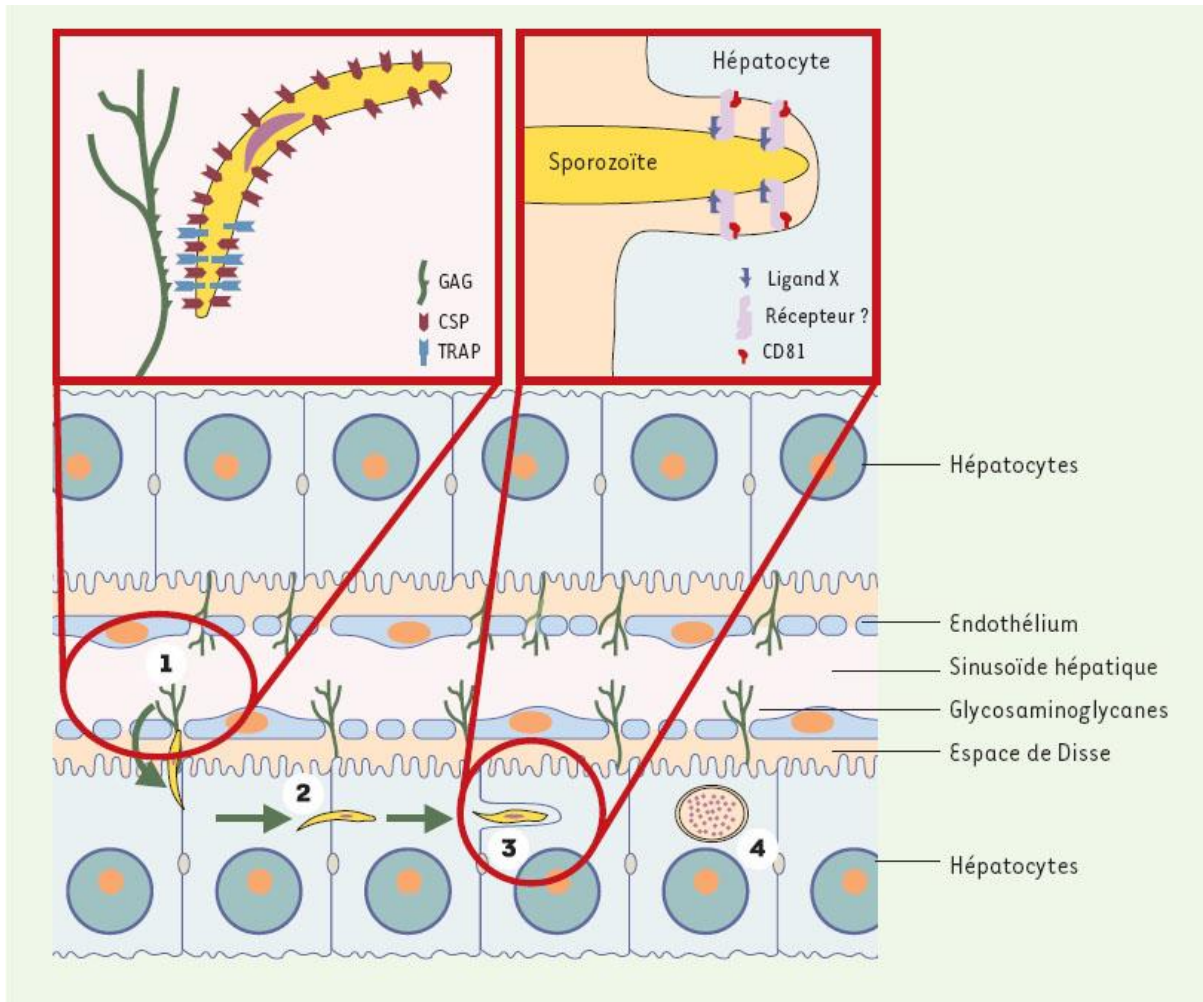


Figure 22 : Processus d'infection des hépatocytes par les sporozoïtes de Plasmodium [86]

Au sein de cette vacuole, les sporozoïtes se différencient en schizontes hépatiques, qui après maturation libèrent des milliers de mérozoïtes dans la circulation sanguine. Cette phase hépatique dure environ 7 à 15 jours et est cliniquement asymptomatique. En effet, la destruction par les schizontes d'un certain nombre de cellules parenchymateuses passe inaperçue, ce qui est responsable de l'absence de lésions inflammatoires. [76]

Ces mérozoïtes infectent ensuite les globules rouges (les mérozoïtes n'étant pas infectieux pour les hépatocytes, cela explique l'absence de la phase exo-érythrocytaire au cours du

paludisme post-transfusionnel [87]). les mérozoïtes de *P.falciparum* infectent les globules rouges quel que soit leur degré de maturité, alors que ceux de *P. vivax* ont une préférence pour les réticulocytes, ce qui a pour conséquence une forte densité parasitaire lors des infections par le premier et une faible par le second [88]. Pour entrer dans ceux-ci, les mérozoïtes induisent une perturbation transitoire dans l'organisation normale de la membrane des hématies, puis pénètrent en formant une vacuole parasitophore [86, 89]. Après leur entrée, les mérozoïtes de *P. falciparum* modifient la perméabilité et les caractéristiques adhésives des hématies pour favoriser leur propre survie [89, 90]. Le remodelage des hématies est initié par l'exportation de nombreuses protéines parasitaires ; qui sont transportées du cytoplasme du parasite, traversant sa membrane plasmique et la membrane de la vacuole parasitophore dans laquelle il réside vers la membrane des hématies [91-93]. Ces protéines exportées modifient l'architecture de la membrane des globules rouges, compromettent leur déformabilité, et facilitent la délivrance d'adhésines à leur surface. Pour faire passer les protéines de virulence à travers le cytoplasme des hématies, le parasite élabore de nouvelles structures membranaires dans celui-ci, connues sous le nom de réseau tubulovésiculaire et de fentes de Maurer (figure 23) [93-95]. Ces mécanismes confèrent au *P. falciparum* la capacité d'échapper aux phagocytes et de demeurer au niveau périphérique, ce qui conduit aux formes graves de la maladie.

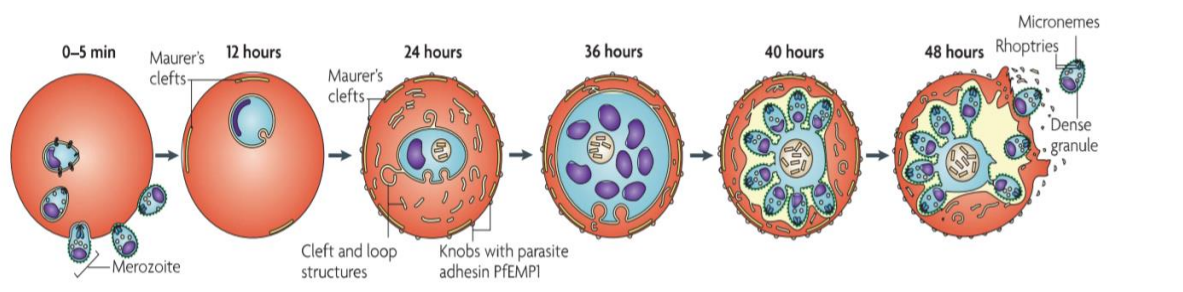


Figure 23 : Développement de *P. falciparum* dans les hématies [89]

La maturation des mérozoïtes en trophozoïtes puis en schizontes prend 24 heures chez *P. knowlesi*, 48 heures chez *P. vivax*, *P. ovale*, *P. falciparum* et 72 heures chez *P. malariae*, et se fait de manière synchrone dans toutes les hématies parasitées. Cette maturation conduit à la destruction des hématies, puis à la libération de 8 à 32 nouveaux mérozoïtes qui infectent de nouveau les hématies. [76]

Cette phase érythrocytaire est responsable de la symptomatologie. En effet, l'hémolyse est responsable d'une anémie d'installation progressive grave chez les jeunes enfants et les femmes enceintes. L'hémoglobine libérée par l'hémolyse provoque une surcharge rénale et est partiellement transformée en bilirubine dans le foie. L'excès est éliminé dans les urines entraînant une hémoglobinurie. D'autre part, l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite comme source majeure de nutriment, entraîne la libération de l'hème qui est ensuite converti par le parasite en hémozoïne, un matériau microcristallin insoluble pour éviter la toxicité associée à l'hème soluble, dont la libération lors de l'éclatement du globule rouge est en partie responsable de la fièvre. Cette fièvre est qualifiée de quotidienne au cours d'infection à *P. knowlesi*, de tierce lors d'infection à *P. vivax*, *P. ovale*, et *P. falciparum* et de quatre lors de celle à *P. malariae* ; faisant référence à la durée de la phase érythrocytaire. Le pigment, relargué dans le plasma au même moment que les mérozoïtes, est alors phagocyté par les leucocytes (monocytes, polynucléaires neutrophiles), d'où la présence de corps noirs dans le cytoplasme de ceux-ci sur frottis, et d'où le nom de leucocyte mélanifère (figure 24). [76, 96, 97]

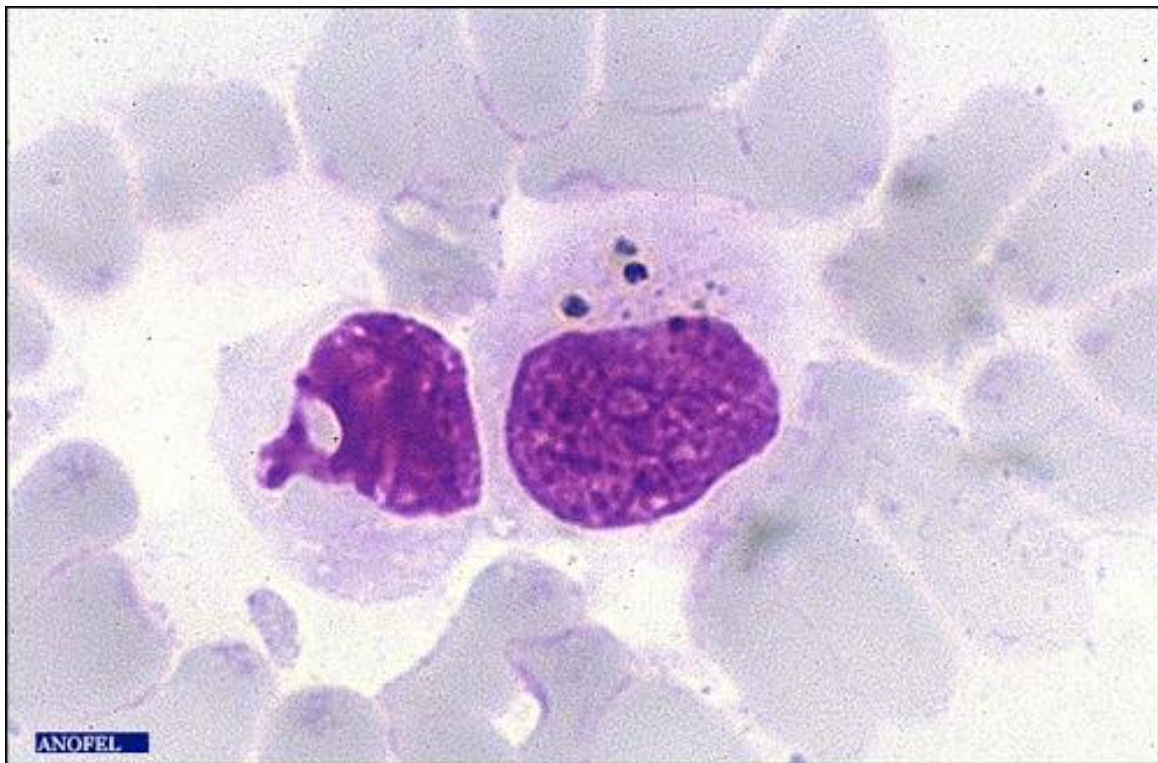


Figure 24 : Leucocytes mélanifères [76]

L'activité phagocytaire des phagocytes non seulement dirigée contre le pigment mais aussi les hématies parasitées et les débris cellulaires, est responsable de l'aspect hypertrophique, congestif, de couleur rouge foncé ou parfois brune de la rate. L'augmentation de son volume est provoquée par l'hypertrophie de la pulpe blanche (lymphocytes, cellules réticulaires, macrophages). Histologiquement, au cours du paludisme viscéral évolutif, la rate est énorme, fibro-congestive et foncée à la coupe avec une hyperplasie lymphoïde et histiocytaire, mais les parasites y sont rares. [76]

Au niveau du foie, une hyperplasie des cellules de Küpffer chargées de la phagocytose des débris cellulaires et de l'hémozoïne, associée à des dépôts d'hémosidérine est observée. Ultérieurement les dépôts de pigment envahissent les espaces portes au sein d'infiltrats lympho-histiocytaires. [76]

Accès palustre grave

L'espèce la plus incriminée dans l'accès grave est *P. falciparum*. L'OMS définit le paludisme grave à *P. falciparum* par :

- La présence d'une parasitémie à formes asexuées de *P. falciparum*,
- La présence d'un ou plusieurs critères cliniques ou biologiques du tableau IX, et
- L'absence d'autres causes pour les symptômes ou signes que présente le patient. [78]

Tableau IX : critères de définition du paludisme à *P. falciparum* pour la recherche et l'épidémiologie [78]

Trouble de conscience	Score de Glasgow <11 chez les adultes ou score de Blantyre <3 chez les enfants
Acidose	Déficit en bases >8 mEq/l ou, si non disponible, bicarbonate plasmatique <15 mM ou lactate plasmatique veineux >5 mM. L'acidose grave se manifeste cliniquement par une détresse respiratoire (respiration rapide, profonde et difficile)
Hypoglycémie	Glycémie <2,2 mM (<40 mg/dl)
Anémie malarique sévère	Concentration d'hémoglobine <5 g/dl ou hématocrite <15% chez les enfants de moins de 12 ans (<7 g/dl et

	<20%, respectivement, chez les adultes) ainsi qu'un nombre de parasites >10 000/μl
Insuffisance rénale (Lésions rénales aiguës)	Créatinine plasmatique ou sérique >265 μM (3 mg/dl) ou urée sanguine >20 mM
Ictère	Bilirubine plasmatique ou sérique >50 μM (3 mg/dl) associée à un nombre de parasites >100 000/μl
Œdème pulmonaire	Radiologiquement confirmé, ou saturation en oxygène <92% de l'air ambiant avec une fréquence respiratoire >30/min, souvent avec tirage sous-costal et crépitations à l'auscultation
Saignement important	Y compris les saignements récurrents ou prolongés des gencives, du nez ou des sites de ponction veineuse ; hématurie ou melaena
Choc	Le choc compensé est défini comme une recharge capillaire ≥3 s ou un gradient de température sur la jambe (du moyen au proximal), mais pas d'hypotension. Le choc décompensé est défini comme une pression artérielle systolique <70 mm Hg chez les enfants ou <80 mm Hg chez les adultes présentant des signes d'altération de la perfusion (périphéries froides ou remplissage capillaire prolongé)
Hyperparasitémie	Parasitémie à <i>P. falciparum</i> >10%.

Du point de vue physiopathologique, il serait associé à un phénomène de séquestration des hématies parasitées (par les formes matures de *P. falciparum*), par adhésion aux cellules endothéliales de l'hôte (cytoadhérence), ou aux globules rouges non parasités (rosetting), ou encore à d'autres hématies parasitées (autoagglutination) par l'intermédiaire des plaquettes (agglutination à médiation plaquettaire) via des structures appelées « knobs » situées à la surface du globule rouge parasité [98]. Ces knobs, résultats d'interactions entre les structures membranaires de l'érythrocyte (actine, spectrine) et les protéines parasitaires (figure 25) telles que : RESA (Ring-infected Erythrocyte Surface Antigen), KAH-RP (Knob-associated Histidine-rich Protein), MESA (Mature-parasite-infected Erythrocyte Surface Antigen), permettent aux stades matures de *P. falciparum* d'échapper à la clairance splénique par leur

séquestration dans les capillaires et veinules postcapillaires de différents organes de l'hôte, notamment au niveau cérébral et cela explique leur rareté dans la circulation. [89, 99, 100]

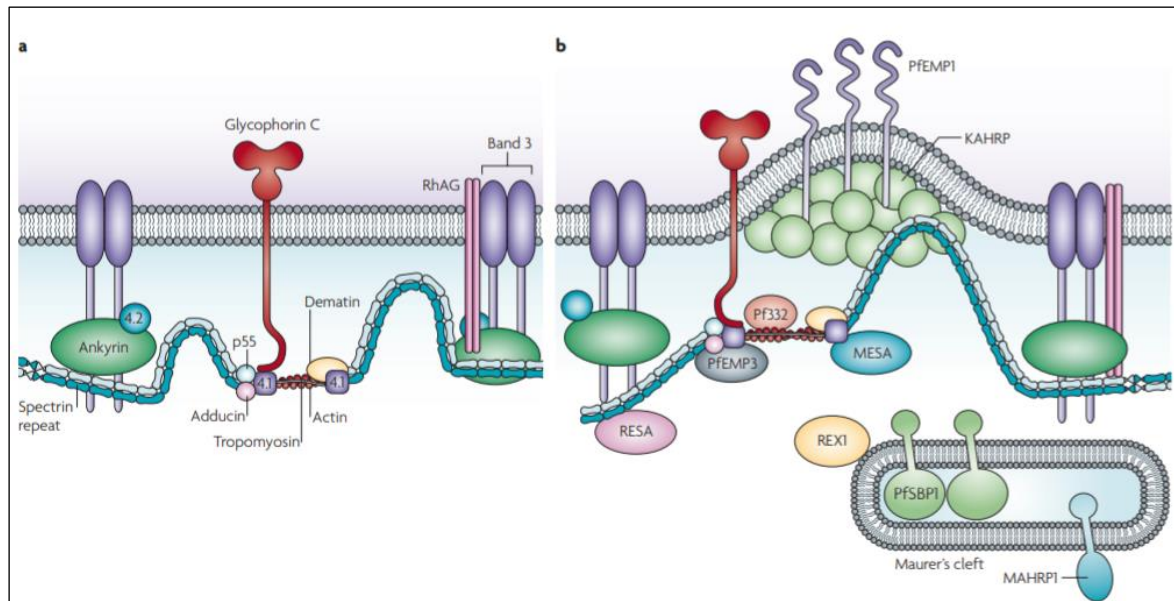


Figure 25 : Squelette de la membrane dans les globules rouges non infectés (a) et infectés (b). [89]

La PfEMP1 (*Plasmodium falciparum* Erythrocyte membrane Protein-1), la protéine de virulence majeure exprimée par le parasite et exportée à la surface des hématies parasitées via le réseau tubulovésiculaire et de fentes de Maurer, est véritablement responsable de la séquestration (cytoadhérence, rosetting, autoagglutination) en interagissant avec les récepteurs (tableau X) exprimés à la surface des différents acteurs de celle-ci [93, 101, 102].

Tableau X : Cibles cellulaires et récepteurs impliqués dans la séquestration [101]

Cibles	Récepteurs	Processus
Endothélium	Thrombospondine, CD36, ICAM-1, VCAM-1, E-selectine, CD31, chondroïtin-4-sulphate (CSA), P-selectine	Séquestration des formes asexuées
Endothélium et la moelle	CD36, ICAM-1, CD49c, CD166, CD164	Séquestration des gamétocytes
Placenta	CSA, acide hyaluronique	Séquestration au niveau du placenta
Erythrocyte non parasité	CR1, ABO, CD36, GAG	Rosetting
Erythrocyte parasité	CD36 (plaquettes)	Autoagglutination

La cytoadhérence, le rosetting ainsi que la réduction de la déformabilité des hématies parasitées, réduisent la lumière des capillaires entraînant une occlusion du flux sanguin tissulaire responsable de l'hypoperfusion d'organes [98, 100, 103]. L'hypoxie tissulaire ainsi que la diminution de l'élimination des produits métaboliques qui en résultent, provoquent une atteinte d'organe ainsi qu'une augmentation de la lactactémie à l'origine de l'état de choc et de l'acidose métabolique. L'obstruction des capillaires et l'accumulation des toxines parasitaires telles que le glycophosphoinositol (GPI), induisent également une réaction inflammatoire locale liée au recrutement et à l'activation des polynucléaires neutrophiles, monocytes et plaquettes. La production de médiateurs pro-inflammatoires tels que le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6 par ces cellules, participe à la pathogenèse par l'augmentation de l'expression de récepteurs endothéliaux impliqués dans la séquestration parasitaire, et par l'altération du métabolisme du monoxyde d'azote qui joue un rôle dans le maintien de l'homéostasie de la barrière hémato-encéphalique (figure 26). [103, 104]

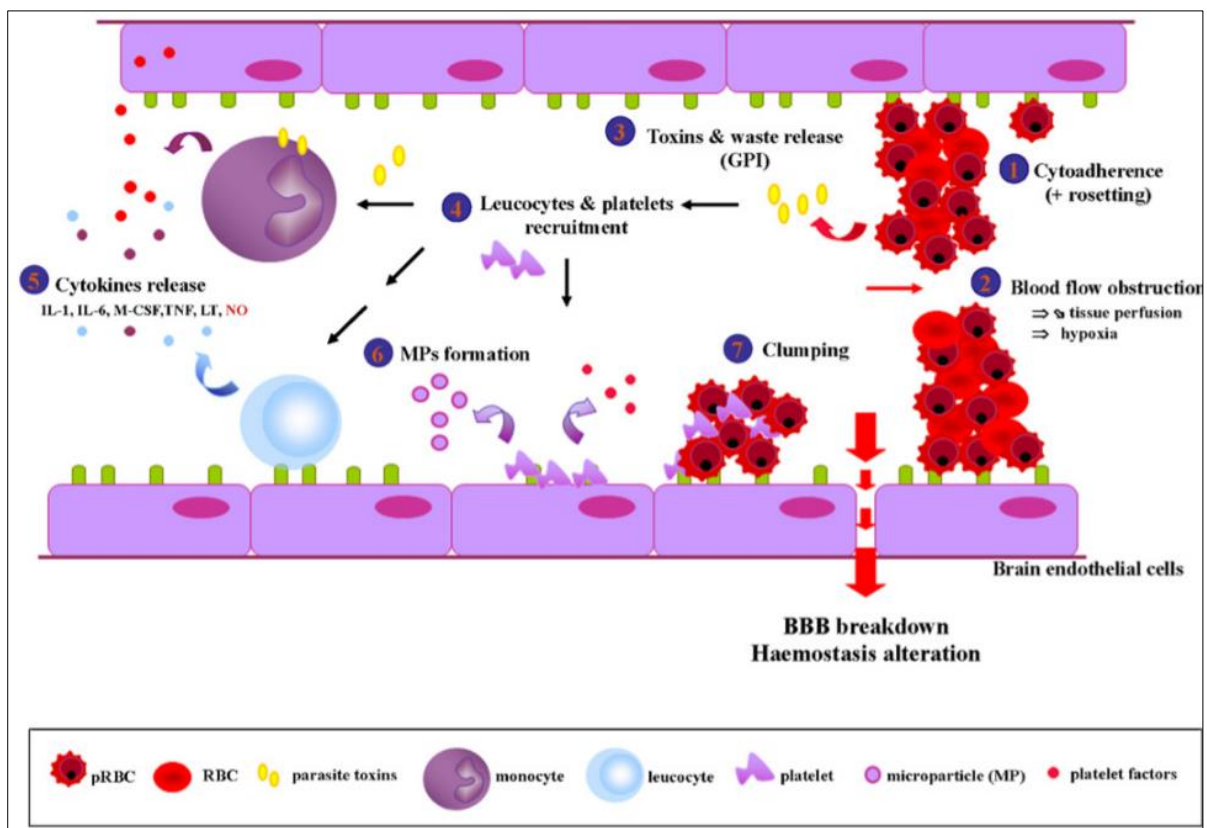


Figure 26 : Endothélium cérébral pendant la pathogenèse du paludisme cérébral [103]

Une autre conséquence de la séquestration des hématies parasitées, est l'activation des cellules endothéliales et les plaquettes, entraînant la mise en place d'un état procoagulant caractérisé par des altérations hémostatiques et une production des microparticules [105-107]. Cette activation entraîne l'exocytose des corps de Weibel-Palade, et ceux-ci libèrent entre autres le facteur de Von Willebrand, son propeptide, l'angiopoïétine-2 (libération régulée par le monoxyde d'azote endothélial) impliqués dans la pathogenèse et sont identifiés comme des biomarqueurs du paludisme grave [103, 108]. En effet, les formes matures des globules rouges parasités induisent l'expression de facteurs tissulaires par les cellules endothéliales activées avec initiation de la cascade de coagulation. Cette dernière s'accompagne d'une thrombocytopenie, des mécanismes de lyses à médiation immunitaire. L'altération de l'hémostase ainsi que le blocage du flux capillaire sanguin par les hématies stagnantes seraient à l'origine de l'hémorragie pétéchiale observée à l'autopsie des patients atteints du neuropaludisme, et l'observation d'hémorragie rétinienne après l'examen du fond de l'œil est un indicateur du mauvais pronostic [103].

Au niveau du placenta, le rosetting n'a pas été observé. La séquestration des globules rouges parasités par des formes matures de *P. falciparum*, est médiée par la liaison d'une variante de la PfEMP1, exprimée par le gène var VAR2CSA à la surface des globules rouges infectés, au disaccharide 4-sulfate de la chondroïtine sulfate A très faiblement sulfatée et à l'acide hyaluronique exprimés dans le placenta. Elle a lieu à la fin du premier trimestre et aux deux derniers trimestres, expliquant l'absence de séquestration en début du premier. L'accumulation du parasite dans le placenta entraîne le dépôt d'hémozoïne, qui peut être soit libre dans l'espace intervilloux ou dans le dépôt de fibrine périvillieuse, soit incorporé dans le cytoplasme des macrophages maternels. Il en résulte des lésions histologiques telles que le nouage syncytial, la rupture syncytiale, l'épaississement de la barrière placentaire, la nécrose du tissu villositaire, perturbant le transport des nutriments et de l'oxygène vers le fœtus en développement. La production de cytokines telles que l'IL-1, l'IFN- γ , le TNF- α , l'IL-2 entraînant l'inflammation du placenta et l'activation du complément, joue un rôle important dans la pathogenèse. Tout ceci serait responsable de l'avortement, du retard de croissance du fœtus et d'une naissance de faible poids. Une étude histopathologique du placenta infecté par *P. vivax*, a montré l'accumulation de globules rouges parasités et de dépôts de pigments palustres dans les espaces

intercellulaires, mais pas d'autres modifications tissulaires significatives. Les conséquences néfastes de l'infection à vivax (avortement, accouchement prématuré, faible poids de naissance) seraient donc associées aux réponses inflammatoires systémiques et placentaires inadaptées, ainsi qu'au dysfonctionnement microvasculaire survenant au cours de l'infection. [79, 97, 109, 110]

Ainsi, le blocage du flux sanguin, l'accumulation de déchets métaboliques, l'activation des cellules endothéliales, l'activation de l'hémostase, la réponse inflammatoire inadaptée, l'altération du métabolisme du monoxyde d'azote sont à l'origine des signes cliniques et biologiques observés lors de l'accès grave [103].



IV. Paludisme post-transfusionnel



IV.1. Quelques rapports de cas

La transmission du paludisme via la transfusion est un de la transfusion sanguine. Son ampleur et ses modalités sont connues grâce aux études des rapports de cas. **Verra et al**, dans le but d'étudier les caractéristiques du paludisme post-transfusionnel, ont passé en revue 100 cas de PPT survenus en zone non impaludée entre 1911 (le premier cas) et 2015, et le détail de 50 est consigné dans le tableau suivant (Tableau XI). [111]

Tableau XI : Rapport de cas de paludisme post-transfusionnel [111]

Pays ^a	Année	Genre et âge du Donneur	Origine et dernière exposition du Donneur	Genre et âge du Receveur	Durée d'incubation chez le Receveur (Retard Diagnostic)	Pronostic	Composant s sanguins transfusés	Espèces de <i>Plasmodium</i>	Méthodes de diagnostic du Receveur (Donneur)
Alberta	1977	F 23 ans	Afrique 2 ans	F 60 ans	29 jours (29 jours)	Guérison	Sang total	<i>P. ovale</i>	M(IFI)
Québec	1994	N/A	Cameroun ≥3 ans	M 63 ans	N/A (3semaines)	Guérison	CGR, CP, PFC	<i>P. falciparum</i>	M(M)
Ontario	1995	M	Mali 4 ans	F 24 ans	15 jours (3 jours)	Guérison	CGR	<i>P. falciparum</i>	M, PCR (PCR)
Ontario	1997	F 19 ans	Ghana 4 ans	F 62 ans	21 jours (5semaines)	Guérison	CGR, PFC	<i>P. falciparum</i>	M, PCR
USA New York	1911	N/A	N/A	M 54 ans	11 jours	Anémie pernicieuse	Sang total	<i>P. vivax</i>	M
Missouri	1996	M	Afrique de l'Ouest 1 an	M 70 ans	15 jours (au jour j)	Décès	CGR	<i>P. falciparum</i>	M (M, IFI, PCR)
Missouri	1997	M	Afrique de l'Ouest 2 ans	M 85 ans	21 jours (au jour j)	Décès	CGR	<i>P. falciparum</i>	M (M, IFI, PCR)
Texas	2003	M	Ghana 2 ans	69 ans	17 jours (3 jours)	Guérison	CGR	<i>P. falciparum</i>	M (M, PCR, IFI)

Texas	2007	M	Nigéria 6 ans	F 25 ans	Transfusions multiples	Guérison	CGR	<i>P. falciparum</i>	M (IFI)
Washington D.C.	2007	M	Afrique de l'Ouest	F	15 jours (au jour j)	Guérison	CGR	<i>P. falciparum</i>	M, PCR (M)
Washington D.C.	2007	M 27 ans	Nigéria 3 ans	M 27 ans	13-28 jours (11 jours)	Guérison	CGR	<i>P. falciparum</i>	M (IFI, PCR)
New Jersey	2007	F 30 ans	Ouganda ≥ 1 an	M 78 ans	1 an	Guérison	CGR	<i>P. falciparum</i>	M (IFI, PCR)
N/A	2007	M 21 ans	Bénin 4 ans	F 55 ans	1 mois	Guérison	CGR, CP, PFC	<i>P. falciparum</i>	M, IFI, PCR (IFI, EIA)
Géorgie	2015	M 20 ans	Libéria 15 ans	M 76 ans	6 mois (2 jours)	Guérison	CGR, PFC	<i>P. malariae</i>	M, PCR (M, PCR, ELISA)
<i>Colombie</i> Cali	2011	N/A	Zone rurale 9 mois	F Prématuré	Transfusions multiples (au jour j)	Guérison	CGR	<i>P. vivax</i>	M (PCR)
<i>Brésil</i> Sao Paulo	2008	M	Atlantic forest 1 an	N/A	75 jours (au jour j)	Guérison	CGR, CP, PFC	<i>P. malariae</i>	M (M, PCR, IFI)
Madrid	1997	N/A	Afrique Centrale	F 63 ans	3 semaines (4 semaines)	N/A	Sang total	<i>P. falciparum</i>	M (IFI)
Cordoba	2002	N/A	N/A	F 26 ans	Transfusions multiples	Guérison	Sang total, CGR	<i>P. falciparum</i>	M, IFI

					(128 jours)				
Texas	1992	M 19 ans	Nigéria 7 mois	F 71 ans	7 jours (au jour j)	N/A	CGR, CP	<i>P. falciparum</i>	M(IF1)
Texas	1994	M	Ghana Récent	M 46 ans	16 jours (7 jours)	Guérison	CGR, PFC	<i>P. falciparum</i>	M (M, IF1)
Londres	1938	M	Ceylon 12 ans	F 3 mois	10 semaines (au jour j)	Décès	Sang total	<i>P. malariae</i>	M(M)
Oxford	1966	M	Far Est 20 ans	M 33 ans	10 semaines (1 jour)	Guérison	Sang total, PFC	<i>P. malariae</i>	M(M)
Buckingham- Shire	1967	M	Rapatrié d'armée	M 51 ans	N/A	Guérison	PFC	<i>P. malariae</i>	M(M)
Buckingham- Shire	1968	M	Afrique 18 mois	M 49 ans	11 jours (12 jours)	Guérison	Sang total	<i>P. falciparum</i>	M (M, IF1)
N/A	1994	F	Ghana 1 an	M	15 jours (au jour j)	N/A	Sang total	<i>P. falciparum</i>	M (EIA, IF1)
N/A	1997	F 19 ans	Ghana 3 ans	M 62 ans	4 jours	Décès	Sang total	<i>P. falciparum</i>	(EIA, IF1)
Angleterre	2003	F 38 ans	Ghana 7 ans	M 51 ans	N/A	Décès	Sang total	<i>P. falciparum</i>	M (EIA, IF1)

<i>Pays-Bas</i> Leiden	2011	M 36 ans	Afrique Costa-Rica ≥ 4 ans	F 59 ans	2 mois (au jour j)	Guérison	CGR	<i>P. malariae</i>	M, PCR (M, IFI, PCR)
<i>Allemagne</i> Gottingen	1998	N/A	N/A	M 18 mois	14 jours (9 jours)	Guérison	CGR	<i>P. falciparum</i>	M
Paris	1973	M	Sénégal 13 ans	M 30 ans	14 jours (9 jours)	Guérison	Sang total	<i>P. falciparum</i>	M(IFI)
Paris	1975	N/A	N/A	F 24 ans	15 jours (18 jours)	Guérison	Sang total	<i>Plasmodium</i>	M(IFI)
Rouen	1976	N/A	Sénégal	N/A	12 jours (10 jours)	Décès	N/A	<i>P. falciparum</i>	(IFI)
Rouen	1976	N/A	Côte d'Ivoire	N/A	13 jours (6 jours)	Décès	N/A	<i>P. falciparum</i>	(IFI)
Rouen	1978	N/A	N/A	N/A	60 jours (2 jours)	Guérison	N/A	<i>P. malariae</i>	(IFI)
Nancy	1979	M	Zaire 1 mois	F 29 ans	15 jours (43 jours)	Guérison	CGR	<i>P. falciparum</i> <i>P. malariae</i>	M(IFI)
Créteil	1980	M	Afrique centrale	M Bébé	2 mois (3 jours)	Guérison	CGR, PFC	<i>P. malariae</i>	M
Le Chesnay	2002	F 19 ans	Afrique 4 ans	M 81 ans	13 jours (4 jours)	Décès	CGR	<i>P. falciparum</i>	M, IFI, PCR (IFI, PCR)

Tourcoing	2013	N/A	Zone endémique 3 ans	F 75 ans	14 jours (8 jours)	Décès	CGR	<i>P. falciparum</i>	M (IFI, PCR)
<i>Suisse</i> Zurich	1999	M 30 ans	Cameroun 6 ans	M 70 ans	14 jours (22 jours)	Décès	CGR, PFC	<i>P. falciparum</i>	M (IFI, PCR)
Sicile	2005	M	Philippine	F 35 ans	Transfusions multiples (4 mois)	Guérison	Sang total	<i>P. malariae</i>	M
Vénétie	2008	N/A	N/A	F 29 ans Maroc	Transfusions multiples (2 semaines)	Guérison	CGR	<i>P. vivax</i>	M
<i>Algérie</i> Alger	1918	M	Grèce 1 mois	F	15 jours (quelques jours)	Guérison	Sang total	<i>P.praecox^b</i>	M(M)
<i>Liban</i> Beyrouth	2007	N/A	N/A	M 28 ans	1 mois et demi (2 semaines)	Guérison	CGR	<i>P. falciparum</i>	M
Beyrouth	2010	N/A	N/A	F 46 ans	1 mois (2 jours)	Guérison	CGR	<i>P. ovale</i>	M
<i>Inde</i> Shimla	2006	N/A	N/A	F 47 ans	12 jours (au jour j)	Guérison	Sang total	<i>P. falciparum</i>	M
<i>Corée</i>	2000	M		M		Guérison	CGR, PFC	<i>P. vivax</i>	M

Taegu, Corée du Sud		21 ans	Zone endémique	1 an	15 jours (5 jours)				(M, PCR)
<i>Thaïlande</i> Bangkok	2011	M Adolescent	Zone endémique 3 semaines	F 62 ans	15 jours (au jour j)	Guérison	CGR	<i>P. knowlesi</i>	M, PCR
<i>Malaisie</i> Kuala Lumpur	2012	M 26 ans	Myanmar 9 mois	M 12 ans	1 semaine (au jour j)	N/A	Sang total	<i>P. vivax</i>	M, PCR (PCR)
Sabah	2015	M 51 ans	Zone endémique	F 23 ans	16 jours (au jour j)	Guérison	Sang total	<i>P. knowlesi</i>	M, PCR (M, PCR)

N/A: données non disponibles,

a: uniquement la partie non endémique de la zone

b: possible erreur d'identification avec P. falciparum

Cas rapporté en Angleterre en 2003

En Angleterre en 2003, un patient n'ayant plus quitté l'Angleterre depuis son émigration de la Jamaïque en 1957, drépanocytaire de 50 ans et souffrant d'une insuffisance rénale chronique, a reçu sept unités de sang par transfusion sur une période de quatre mois (juin/juillet et septembre 2003). En septembre 2003, il est devenu symptomatique, avec une tachycardie et une fièvre. Son taux d'hémoglobine à l'admission était de 6,1 g/dl, mais a brusquement chuté à 2,7 g/dl. L'examen microscopique a révélé la présence de trophozoïtes de *P. falciparum*, des gamétocytes, avec une parasitémie à 5,2%. Il a été traité à la quinine pendant une semaine, suivie d'une dose unique de fansidar. Bien que le traitement ait éradiqué les parasites, son état s'est aggravé et il a succombé suite à une défaillance multiviscérale en décembre 2003. L'examen des films sanguins réalisés au cours des deux semaines précédant son admission a révélé des preuves d'infection palustre, indiquant qu'un ou plusieurs des dons transfusés en juin/juillet étaient la source probable du paludisme. L'enquête à la recherche de l'origine de la transmission conformément aux directives du Service du Sang Anglais a révélé qu'une des 7 unités transfusées provenait d'un donneur à risque de paludisme. Cependant, la sérologie s'est révélée négative pour ce donneur. Lorsque les tests sérologiques ont été effectués sur les 6 autres échantillons, un s'est révélé fortement réactif au test immunoenzymatique des laboratoires Newmarket et à l'immunofluorescence indirecte. Cet échantillon réactif, provenait d'une Ghanéenne de 38 ans ayant immigré au Royaume Uni en 1987. Elle a ensuite visité le Ghana en 1996 et n'a plus quitté le Royaume Uni après cette visite. Lors du questionnaire, aucun antécédent de paludisme n'a été mentionné. Selon les directives en vigueur au moment du don (éligibilité au don 5 ans après retour des zones impaludées pour les résidents de ces zones), elle était éligible et donc n'avait pas été identifiée comme à risque. Les échantillons de suivi prélevés en février et juin 2004 chez la donneuse étaient réactifs au test d'anticorps anti-paludisme, et à la PCR. [112]

Cas rapporté au Maroc

Il s'agissait d'un patient de 65 ans, d'origine française, n'habitant pas près d'un aéroport et n'ayant pas non plus séjourné en zone d'endémie palustre durant les dix dernières années, consultant initialement aux urgences en France pour une hémorragie digestive, pour laquelle il

a été hospitalisé et transfusé de 4 culots globulaires provenant de 4 donneurs différents. Sept jours plus tard, il quitta l'hôpital avec des suites simples. Lors d'un séjour au Maroc un mois après son hospitalisation, il consulta dans une clinique pour une fièvre brutale à 39°C, suscitant une nouvelle hospitalisation, durant laquelle il resta pyrétique malgré un traitement antibiotique empirique (Amoxicilline + Acide clavulanique, Ceftriaxone, Aciclovir). Les hémocultures demandées étaient restées négatives. Cependant, un frottis sanguin et une goutte épaisse demandés dans le cadre d'un diagnostic d'exclusion, revinrent positifs à *P. falciparum* avec une parasitémie à 12% (figure 27) ; ce qui suscita aussitôt un traitement à base de quinine intraveineuse. Devant la détérioration de son état (complications neurologiques) malgré le traitement antipaludéen, sa famille demanda son rapatriement en France où in décéda 10 jours plus tard. L'enquête à la recherche de l'origine des 4 culots globulaires transfusés, a montré qu'ils provenaient de quatre donneurs dont une, d'origine gabonaise (agée de 20 ans, ayant passé les 15 premières années de sa vie au Gabon avant d'immigrer en France où elle vivait il y avait de cela 5 ans). La sérologie réalisée chez la gabonaise revint positive pour le paludisme, cependant elle était asymptomatique au moment du don et ne se souvenait pas non plus avoir fait une crise de paludisme auparavant. Les examens effectués à postériori chez elle montraient une goutte épaisse positive avec une parasitémie à moins de 1% (3 trophozoïtes/ 2 µl) (figure 27), une réactivité à l'immunofluorescence indirecte (titre 1/600), une NFS montrant une anémie à 9.5 g/dl, la PCR nichée et restriction enzymatique Apo1 confirmant la présence de la même mutation chez la donneuse et le receveur (la mutation PfCRTK76T, marqueur moléculaire de résistance à la chloroquine) (figure 28). [19]

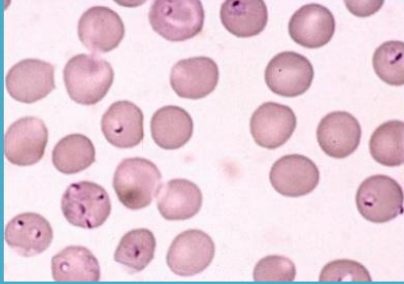
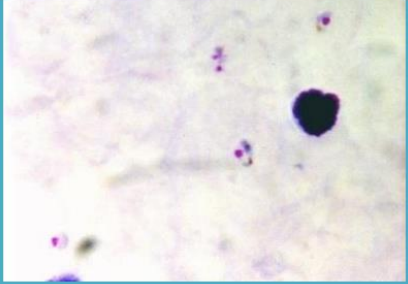
	Receveur	Donneuse
Goutte épaisse	+	+
Espèce plasmodiale	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
Parasitémie	12%	< 1%
Microscopie : aspect du frottis sanguin (à gauche) et de la goutte épaisse rapide (à droite)		

Figure 27 : Résultats de l'examen microscopique du receveur et de la donneuse [19]

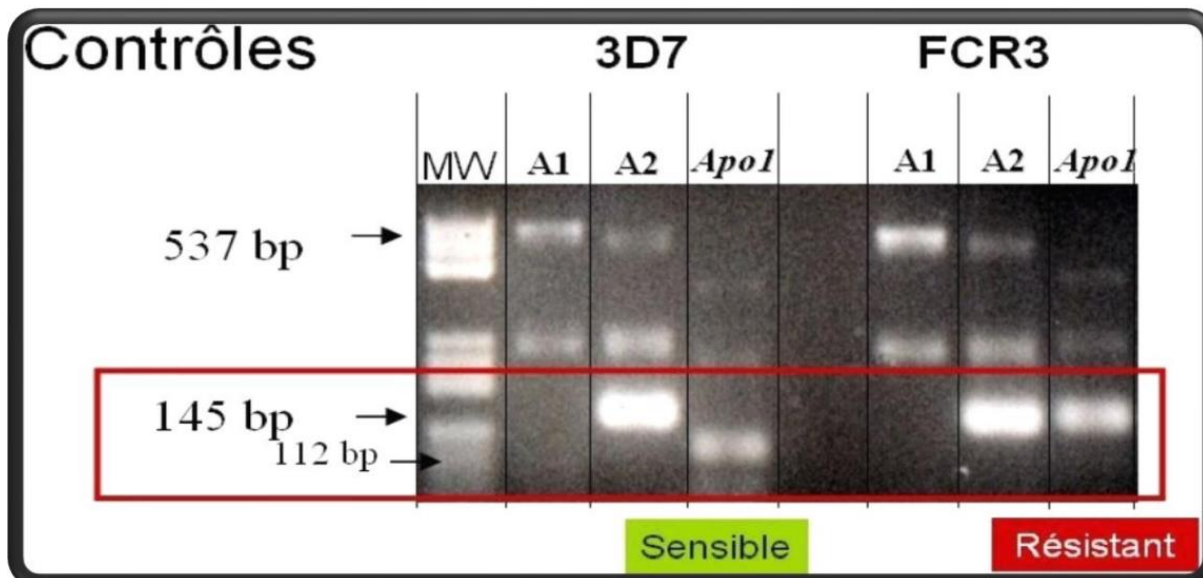


Figure 28 : Résultat de la PCR nichée [19]

IV.2. Modalités et facteurs de risque du paludisme post-transfusionnel

❖ Terrain et donneurs sources du paludisme post-transfusionnel

Le paludisme transfusionnel survient aussi bien en zone endémique que non endémique. Son incidence est estimée à moins de 0.1 par million d'unités de concentrés de globules rouges transfusées aux USA, entre 0,2 et 0,5 par million d'unités transfusées en France, et à moins d'un cas par 15 millions d'unités en Australie [3-5]. En zone non endémique, bien que rare constitue un sérieux problème auquel sont confrontées les banques de sang, car 10 % de cas d'infection par *P. falciparum* évoluent malheureusement vers la fatalité [3]. En zone d'endémie, le risque est bien plus élevé mais il est difficile de faire la part entre la transmission transfusionnelle et celle vectorielle, car cela nécessite des techniques de biologie moléculaire [24]. La plupart des études ne se sont intéressé qu'à l'évaluation du risque par le calcul de la prévalence du portage asymptomatique chez les donneurs, et rares sont celles qui se sont intéressé à l'incidence chez les receveurs [113]. En effet, la prévalence du portage asymptomatique parmi 33 029 donneurs en Afrique sub-saharienne dans une revue couvrant la période 1980-2009 variait entre 0,7% (Kenya) et 55% (Nigéria). Cette forte prévalence au Nigéria n'est pas étonnante car il fait partie des pays de forte endémicité du fait que les facteurs favorisants (climat, facteurs socio-économiques) y soient réunis. [1, 113, 114]

Le profil des sources de transmission diffère selon le contexte. Cependant, quel que soit celui-ci, ces donneurs sources de transmission sont des porteurs asymptomatiques. Ce portage asymptomatique est lié soit à une exposition répétée entraînant la mise en place d'une immunité protectrice (la prémunition), soit par l'existence des facteurs de résistance via des antigènes variants des groupes sanguins (système Duffy et *Plasmodium vivax*) et des formes alléliques des cytokines pro-inflammatoires (IFN- γ en particulier) [115]. En zone endémique, ces sources sont essentiellement les autochtones. En zone non endémique, les visiteurs des zones impaludées et ceux ayant passé plusieurs années dans celles-ci (immigrants et expatriés), constituent les donneurs sources de transmission. En matière de dangerosité, les visiteurs des zones impaludées sont moins redoutables en termes de transmission dans la mesure où ils sont sans prémunition, et donc le contact avec le parasite déclenchera des symptômes si bien qu'ils

seront ajournés lors de l'entretien pré don, ou si le don avait été fait pendant la courte période silencieuse, l'apparition rapide de signes cliniques entraînerait une information post-don suivie du rappel des produits cellulaires et le blocage du plasma. Par contre, ils peuvent bien être redoutables si avant le voyage ont suivi une chimioprophylaxie, car celle-ci leur permettrait de contrôler l'infection par maintien d'une faible charge parasitaire. Les plus redoutables dans la transmission et donc les plus impliqués dans le paludisme transfusionnel, sont ceux ayant passé plusieurs années en zone impaludée car ceux-ci sont soit prémunis soit semi-immuns (en fonction de l'intensité de transmission dans la zone) ; ce qui leur permet de contrôler l'infection, maintenant de faible charge parasitaire pendant longtemps [10, 115]. Dans les études rétrospectives de **Mungai et al** et de **Verra et al**, les immigrants étaient en majorité responsables des cas de paludisme post-transfusionnel en zone non impaludée, confirmant ce qui précède [13, 111].

❖ Espèces plasmodiales en cause

Les cinq espèces plasmodiales sont transmissibles par transfusion [111]. D'après l'étude rétrospective de **Bruce-Chwatt** entre 1950-1972, *P. vivax* était l'espèce la plus rapportée durant la période 1911-1950 et *P. malariae* entre 1950-1972 (tableau I) [9]. Dans les études plus récentes, *P. falciparum* est l'espèce la plus rapportée et est suivi de *P. malariae* [111]. D'après **Mungai et al**, le nombre élevé de cas de *P. falciparum* constitue une preuve de l'importante implication des émigrants des zones endémiques, notamment de la zone intertropicale (lieu de prévalence de l'espèce), dans les cas de paludisme transfusionnel au cours des récentes années [13]. De faibles charges parasitaires peuvent aboutir à l'infection. Cependant, la plus petite charge parasitaire capable de déclencher l'infection n'est pas connue. Il a été rapporté que seulement 10 érythrocytes infectés ont été suffisants pour déclencher une infection [87]. Le parasite bien qu'intra-érythrocytaire, tous les autres composants sanguins à savoir le concentré de plaquettes, le plasma, le concentré leucocytaire peuvent bien être des sources de transmission, comme l'illustre le tableau XI. En revanche, le risque de transmission du paludisme ne concerne pas les produits dérivés du plasma qui subissent des transformations en vue de leur conditionnement, car celles-ci rendent la survie du parasite quasiment

impossible. La preuve en est l'absence de rapport de cas de paludisme suite à l'administration des produits dérivés du plasma [10, 111].

❖ Viabilité du parasite

La viabilité des parasites dans les poches transfusionnelles est directement dépendante de la viabilité des hématies. Il a été montré que les parasites étaient stables dans le plasma et le sang total pendant au moins 18 jours si conservés à 4°C, et pendant une durée bien plus longue si congelés. Une étude faite à partir du sang déleucocyté parasité par des formes annulaires de *P.falciparum*, et conservé à 4°C pendant 28 jours a montré qu'après 1 jour de conservation, la parasitémie avait considérablement diminué (0.5% contre 0.12%) et qu'ensuite la diminution était progressive. D'après cette même étude, après 14 jours de conservation, les parasites ne se répliquaient plus lorsqu'ils sont cultivés in vitro. Cependant, après les 28 jours de conservation les parasites étaient détectables au microscope. Les techniques employant des solutions de conservation de types SAG-Mannitol permettant la conservation des poches pendant 3 à 6 semaines, prolongent également la survie des parasites [10, 116-118].

❖ Durée d'incubation et clinique

Tableau XII : Moyenne des durées d'incubation du paludisme post-transfusionnel dans les séries de cas de Verra et al, Mungai et al, Dover et Schultz et moyenne des durées dans l'infection naturelle [13, 111, 119]

Espèces plasmodiales	Verra et al (100 cas) *	Mungai et al (93 cas) *	Dover et Schultz (33 cas) *	Transmission vectorielle
<i>P. falciparum</i>	25.5	17	16.0	13.1
<i>P. malariae</i>	63.9	50	57.2	34.8
<i>P. ovale</i>	19.0	24	23.0	13.6
<i>P. vivax</i>	29.3	20	19.6	13.4
<i>P. knowlesi</i>	15.5			
Infection mixte		14		
Inconnue		11		

* zone non endémique

Les durées d'incubations dans le paludisme transfusionnel sont variables. Dans les rapports de cas en zone non endémique, elles sont plus souvent longues comparées au paludisme à

transmission vectorielle (tableau XII). Ces résultats sont paradoxaux dans la mesure où dans le paludisme transfusionnel, la phase exo-érythrocytaire est absente car les parasites au stade sanguin sont déversés directement dans la circulation du receveur, ce qui devrait raccourcir la durée d'incubation. Les donneurs sources de transmission dans ces zones étant le plus souvent des asymptomatiques porteurs de faibles charges parasitaires, l'inoculum nécessite donc une durée plus longue pour atteindre la charge parasitaire nécessaire à l'apparition des symptômes [111, 113, 117, 119]. En zone d'endémie par-contre où le portage asymptomatique est associé à de forte charge parasitaire, la durée d'incubation est bien plus courte (1 à 3 jours d'après certains auteurs) [113]. L'étude de **Boyd** confirme la variabilité de la durée d'incubation en fonction de la charge parasitaire. En effet, lorsque 10^6 , 10^6-10^8 , 10^8 parasites étaient inoculé ; les durées d'incubation en jours de l'infection à *P. vivax* étaient respectivement de 11.6, 3.2, 1 et celles de *P. malariae* de 28, 13, 9.2 [9].

Dans les pays où le paludisme est endémique, les manifestations cliniques du PPT sont similaires à celles de l'infection naturelle, bien que, dans les situations de recherche, les PPT aient été détectés avant que les receveurs ne développent des symptômes. Dans les pays non endémiques, des formes graves de paludisme ont été plus observées, notamment des défaillances multiviscérales avec une issue fatale et le neuropaludisme. [113]

❖ **Gravité**

Le paludisme transfusionnel est grave. Cette gravité est associée aux multiples facteurs (pouvant être isolés ou associés) tels que : l'espèce en cause, l'état du receveur et le retard du diagnostic. En effet, *P. falciparum*, l'espèce la plus agressive est la plus rapportée aussi bien en matière du nombre de cas qu'en nombre de décès. Des 93 cas de paludisme transfusionnel répertoriés aux Etats-Unis entre 1963 et 1999, 35% des cas étaient dus à *P. falciparum*, 27 % à *P. vivax*, 27 % à *P. malariae*, 5 % à *P. ovale*, 3 % étaient des infections mixtes, et 2 % dus à des espèces non identifiées. Dans cette série de cas, 10 décès étaient rapportés dont 6 étaient causés par *P. falciparum*. En Grande-Bretagne, les 5 cas de paludisme transfusionnel signalés entre 1986 et 2005 étaient tous causés par *P. falciparum*, avec 2 décès sur les 5. En France en 2002 et au Maroc en 2011, il était également responsable des décès. [13, 18, 19, 115]

Du côté du receveur, la transfusion, n'étant indiquée que dans les situations bien précises (confer II.5), confirme une pathologie sous-jacente et donc un état de fragilité. Les autres facteurs de fragilité présents dans la population de receveur sont l'âge (soit sujet très jeune, soit sujet d'âge avancé), l'absence ou la faible prémunition, la grossesse, la splénectomie. De plus dans le paludisme transfusionnel, les parasites au stage sanguin étant déversés directement dans la circulation du receveur, les capteurs de danger doivent faire face non pas à la forme habituelle (sporozoïte), mais aux mérozoïtes ou aux schizontes en l'absence d'IFN- γ /IL-12 pour activer les cellules phagocytaires. L'immunité innée déployée (du fait que les symptômes toxiques et inflammatoires soient cliniquement observés) est incapable de contrôler la parasitémie à un niveau initialement bas. Elle atteint donc un pic tandis que l'exacerbation des symptômes inflammatoires pour tenter de contrecarrer l'invasion infectieuse en rapide augmentation, conduit à une défaillance viscérale puis au choc. De plus, l'hémozoïne rapidement libérée par l'éclatement des hématies infectées paralyse en outre le fonctionnement des cellules présentatrices d'antigènes, empêchant le développement d'une immunité adaptative. [10, 87]

La symptomatologie du paludisme est atypique. La fièvre, le symptôme le plus constant, est également observée dans d'autres affections. En zone non endémique, en absence d'un séjour en zone endémique et surtout lorsque la durée d'incubation est longue, le paludisme n'est pas d'emblée l'affection à laquelle le clinicien pense (la notion de transfusion n'ayant pas été prise en compte). L'antibiothérapie est souvent commencée comme dans le cas rapporté au Maroc ou celui rapporté en France en 2015. Ceci entraîne un retard de diagnostic et donc une prise en charge adéquate. L'espèce la plus rapportée étant *P. falciparum*, ce délai de diagnostic est un important facteur de gravité (tableau XI). [4, 111, 117]

❖ **Persistance du parasite**

L'analyse des cas de paludisme post-transfusionnel montre que le parasite peut persister plus longtemps que ce qu'est décrit. *P. falciparum* qui est dit être éliminé au bout d'une année à deux après infection, a été impliqué dans les cas de PPT alors que le délai entre la dernière potentielle exposition au parasite et le don de sang infectieux excédait les trois ans (6 ans pour le cas en Suisse en 1999, 5 ans pour le cas rapporté au Maroc, 7 ans pour le cas en Angleterre

en 2003). Or, les hypnozoïtes n'ont pas été décrits présents au cours de l'infection par cette espèce. *P. vivax* et *P. ovale* peuvent également persister jusqu'à 7 ans après la dernière exposition, et *P. malariae* pendant 46 ans d'après les rapports de cas. Ceci définit les mesures de prévention basées uniquement sur l'exclusion temporaire et donc d'autres stratégies doivent être envisagées. [9, 19, 76, 111-113, 119, 120]



V. Prévention du paludisme post-transfusionnel



La prévention du paludisme post-transfusionnel repose sur :

- La sélection clinique des donneurs au moyen de l'interrogatoire
- La qualification biologique des dons
- L'hémovigilance.

V.1. Les directives d'exclusion

L'interrogatoire évictif constitue la première ligne préventive des infections post-transfusionnelles. Le questionnaire comporte des questions spécifiques et claires, et est adapté à chaque contexte (endémicité ou non), de sorte à pouvoir identifier les individus à risque de transmission et à les écarter de la chaîne transfusionnelle. [121]

Au regard de la prévention du paludisme, le devenir des candidats donneurs (aptitude au don ou non) varie d'un pays à un autre. Dans certains pays, les candidats à risque identifiés lors de l'entretien pré-don sont ajournés définitivement du don. Dans d'autres, ceux-ci sont ajournés pendant une certaine période puis sont réintégrés après celle-ci. Dans d'autres encore, ils sont ajournés pendant une certaine période puis sont réintégrés sous réserve d'un test de dépistage négatif. Ces délais d'exclusion, se justifient par certaines propriétés biologiques du parasite telles que : la capacité de certaines espèces à persister dans le foie (*P. vivax* et *P. ovale*) sous formes hypnozoïtes, le délai d'élimination des différentes formes du parasite dans l'organisme de l'hôte humain, la durée d'incubation et le délai d'apparition des anticorps. [121, 122]

V.1.1. Recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé

Dans le cadre de la prévention du paludisme transfusionnel, les recommandations de l'OMS au regard de la sélection des donneurs sont les suivantes :

❖ En zones d'endémie

Les services de transfusion sanguine devraient mettre en place :

- ✓ Des critères de sélection des donneurs afin de pouvoir identifier et collecter le sang chez les donneurs présentant le plus faible risque d'infection, tant pendant la saison de forte transmission que pendant le reste de l'année ;
- ✓ Des stratégies visant à maximiser la collecte de sang auprès des donneurs vivant dans les zones géographiques de faible endémicité ;

- ✓ Le dépistage de tous les dons à la recherche d'une parasitémie à l'aide de la microscopie (frottis sanguin) ou à la recherche d'antigènes à l'aide des tests immuno-enzymatiques très sensibles.

Et exclure temporairement pendant une durée de six mois après la fin du traitement et un rétablissement complet, des personnes ayant récemment contracté le paludisme.

❖ **En zones non endémiques**

Ils devraient :

- ✓ Définir la population de donneurs présentant un risque d'exposition au paludisme et donc un potentiel risque de transmission par les dons de sang ;
- ✓ Mettre en œuvre des stratégies de sélection et d'exclusion des donneurs afin d'identifier les personnes ayant des antécédents récents de paludisme ou présentant un risque d'exposition spécifique identifiable, comme le cas des personnes voyageant dans des zones impaludées ; ceux-ci devraient être exclus pendant une période définie selon les pays ;
- ✓ Interroger les potentiels donneurs sur leur lieu de naissance, si résidence antérieure dans les zones endémiques, si voyage au cours des 12 derniers mois, si antécédents du paludisme ou toute maladie fébrile non diagnostiquée durant ou après une visite d'une zone d'endémie.

Si des tests de dépistage sensibles et multi-spécifiques à la recherche d'anticorps ne sont pas disponibles :

Exclure temporairement les personnes qui ont :

- ✓ Voyagé vers des zones d'endémie et qui n'ont eu aucun symptôme pendant 12 mois après leur retour de ces zones ;
- ✓ Voyagé vers des zones d'endémie et qui ont fait la fièvre mais qui n'est pas diagnostiquée comme étant le paludisme, pendant 12 mois après une guérison complète ou le retour de ces zones (la période la plus longue étant retenue) ;
- ✓ Vécu dans une zone d'endémie au cours des cinq premières années de leur vie ou pendant une période continue de six mois ou plus, pour une durée de cinq ans après leur dernier retour de ces zones.

Et exclure définitivement les personnes ayant eu un diagnostic positif au paludisme.

Si des tests de dépistage d'anticorps sensibles et multi-spécifiques sont disponibles :

- ✓ Accepter les personnes asymptomatiques présentant un risque identifié d'exposition au paludisme (voyage et/ou résidence), si plus de 6 mois se sont écoulés après leur dernier retour des zones endémiques ;
- ✓ Exclure les personnes présentant :
 - Un risque identifié d'exposition au paludisme (voyage et/ou résidence), mais ne présentant pas de symptômes, pour une durée de 6 mois après le dernier retour des zones impaludées ;
 - Un risque d'exposition au paludisme identifié (voyage et/ou résidence) et qui ont eu des symptômes fébriles, mais non diagnostiqués comme étant le paludisme pendant une période de 6 mois à compter de la cessation des symptômes ou du dernier retour des zones impaludées (la période la plus longue étant retenue) ;
 - Une infection actuelle ou des antécédents de paludisme pour une durée de 3 ans après la fin du traitement et le rétablissement complet. [116]

V.1.2. Directives de sélection des donneurs dans quelques pays au regard de la prévention du paludisme transfusionnel

Les dispositions au regard de la prévention du paludisme post-transfusionnel diffèrent d'un pays à un autre. La plupart des pays s'inspirent des recommandations des organismes internationaux tels que : le Conseil de l'Europe, la Food and Drug Administration et l'Organisation Mondiale de la Santé dont les recommandations sont développées ci-dessus ; tout en les adaptant aux besoins, aux ressources et aux cas de PPT survenus. [15]

V.1.2.1. Zones non endémiques

a- La France

La sélection des donneurs en France au regard de la prévention du paludisme transfusionnel se fait sur la base d'un ajournement temporaire puis le dépistage sérologique des donneurs à risque. Suite au cas ayant entraîné la mort du receveur en 2002, des modifications ont été

apportées aux directives en vigueur (car n'ont pas pu empêcher la survenue du cas) afin de garantir plus de sécurité à l'avenir. En effet, la donneuse originaire d'Afrique de l'Ouest vivait en France depuis plus de quatre ans et ne présentait pas de symptômes. Selon les critères de l'époque (aucun test n'était requis trois ans après une potentielle exposition), elle pouvait donc faire un don. Cependant, lors du suivi, elle présentait un faible taux de parasitémie et des anticorps détectables. La loi fut donc révisée en réponse à ce cas, avec l'ajout de l'extension du dépistage sérologique au-delà des 3 ans après retour d'une zone endémique pour les résidents des zones impaludées (tableau XIII). Après cette révision, un cas de PPT a été signalé, cependant n'a pas entraîné une nouvelle mise à jour des critères. Le donneur, originaire d'Afrique, présentait des niveaux très bas aussi bien de parasites que d'anticorps. Le test ELISA utilisé pour le dépistage était négatif et d'autres tests sérologiques ont donné des résultats divergents. Le cas fut classé exceptionnel et donc ne nécessitant pas de mise à jour des critères de sélection. [15, 115, 123]

Tableau XIII : Critères en vigueur en France pour la sélection des donneurs [4]

Antécédents d'exposition du donneur		Recommandations
Antécédent de paludisme avéré ou de sérologie positive connue		CI de 3 ans après la fin du traitement. Après 3 ans, don autorisé en l'absence de symptômes si test sérologique négatif au 1^{er} don
Fièvre non diagnostiquée évocatrice d'un accès palustre dans les 4 mois suivant le retour d'une zone endémique		CI de 4 mois après la fin des symptômes, Puis don autorisé si test sérologique négatif au 1^{er} don
Retour d'une zone endémique depuis moins de 4 mois		CI de 4 mois après le retour
Retour d'une zone endémique depuis plus de 4 mois et moins de 3 ans	Personne née ou ayant vécu en zone endémique au cours de ses 5 premières années	Don autorisé en l'absence de symptômes si test sérologique négatif à chaque don pendant cette période
	Séjour \geq 6 mois consécutifs	

	Voyage ou séjour de moins de 6 mois	Don autorisé en l'absence de symptômes si test sérologique négatif au 1^{er} don
Retour d'une zone d'endémie depuis plus de 3 ans		Don autorisé en l'absence de symptômes si test sérologique négatif au 1^{er} don

CI : contre-indication

b- L'Angleterre

Avant l'introduction des tests sélectifs, les dons des voyageurs se rendant dans des zones à risque étaient acceptés 12 mois après leur retour en Angleterre. Lorsque le dépistage sélectif a été mis en place, ces donneurs sont testés après une période d'exclusion plus courte (initialement six mois ; plus récemment quatre mois) et aucun test n'est requis après 12 mois, conformément à la directive européenne. Quant aux résidents des zones endémiques, avant le cas fatal de 2003, ils étaient aptes au don 3 ans après retour sans qu'un test sérologique ne soit requis. Actuellement, le test sérologique est obligatoire pour toute personne ayant passé plus de 6 mois en n'importe quel moment de sa vie en zone d'endémie. (figure 29) [15]

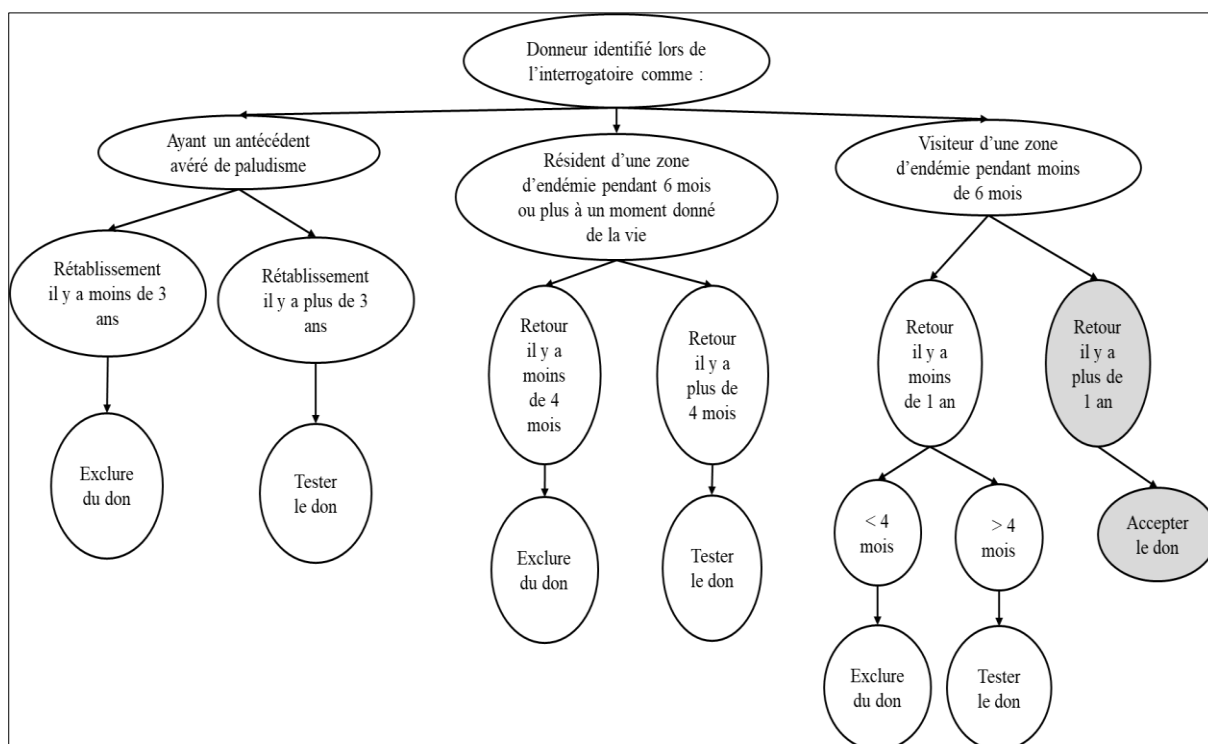


Figure 29 : Algorithme de sélection de donneur en Angleterre [15]

Depuis l'entrée en vigueur de ces critères de sélection aucun cas de PPT n'a été signalé.

c- L'Australie

Avant 2005, la sélection des donneurs en Australie n'était basée que sur l'interrogatoire évictif. A cette époque, les candidats donneurs ayant visité un pays impaludé étaient restreints au don de plasma pour le fractionnement pendant les 12 mois suivant leur retour, ceux ayant passé 6 mois ou plus dans une zone endémique et ceux ayant eu des antécédents de paludisme pendant les 3 ans suivants leur retour. En 2005 suite à l'introduction du test de dépistage, le délai de restriction au don de plasma a été raccourci à 4 mois, puis une réintégration au don de composants cellulaire à condition qu'il soit non réactif. Après les événements de 2008, des révisions ont été apportées aux critères de sélection des donneurs en vigueur. En effet, au cours de cette année, deux donneurs ayant visité la Papouasie Nouvelle-Guinée ont été diagnostiqués positifs à *P. vivax* un à deux mois après le don, bien qu'ils aient observé les règles de prophylaxie et que les directives en vigueur pour la sélection des donneurs aient été respectées. L'information post-don a permis le retrait des PSL provenant de ces donneurs, ce qui a empêché la survenue de cas de PPT. Afin d'éviter que de telles situations ne se reproduisent à l'avenir, les études dans le but d'évaluer le risque de rechutes en fonction des destinations ont été faites, et il s'est avéré que la Papouasie Nouvelle-Guinée était la destination vers laquelle le risque était le plus élevé. Les décideurs ont donc ajouté aux critères de sélection, l'inéligibilité au test 4 mois après retour de cette destination, et leur restriction au don de plasma pour le fractionnement pendant les 3 ans suivant ce retour (figure 30). [3, 15]

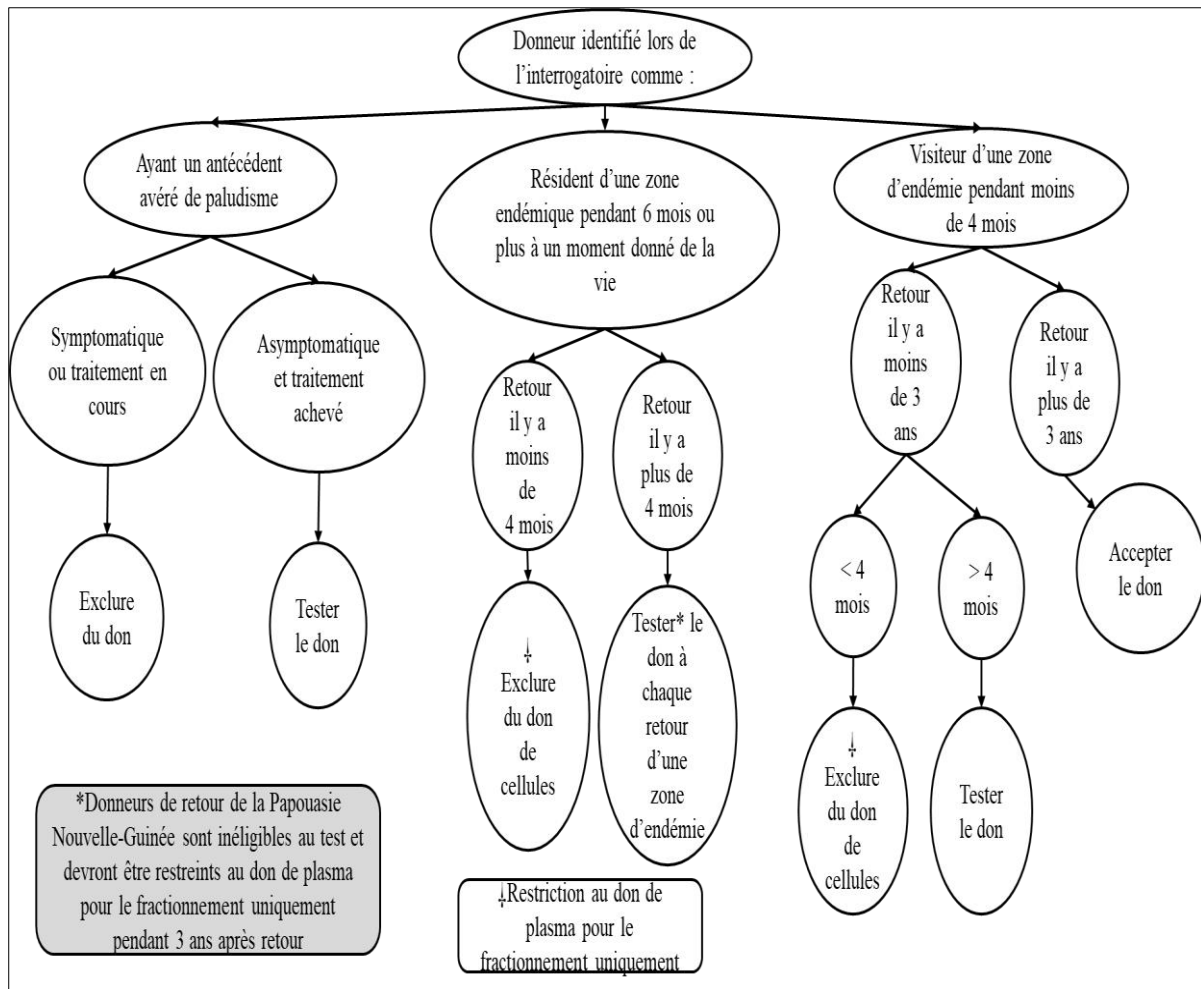


Figure 30 : Algorithme de sélection des donneurs en Australie [15]

d- Le Canada

La dernière mise à jour des critères de sélection des donneurs au Canada remonte à 1995, et s'est fait suite au rapport de deux cas de PPT (le premier en 1994 et le second en 1995), impliquant des donneurs avec des antécédents de paludisme mais qui avaient quitté la zone impaludée il y avait plus 3 ans. Ces deux cas sur deux années successives ont laissé penser que cela continuerait si aucune mesure n'est prise. A l'époque (et jusqu'alors d'ailleurs), aucun test de dépistage n'étant approuvé ; la seule option qui restait était l'éviction définitive des donneurs avec des antécédents connus de paludisme (figure 31). Un cas de PPT fut rapporté en 1997 malgré les nouvelles dispositions mais n'a pas suscité de changement ultérieur des critères de sélection. [15]

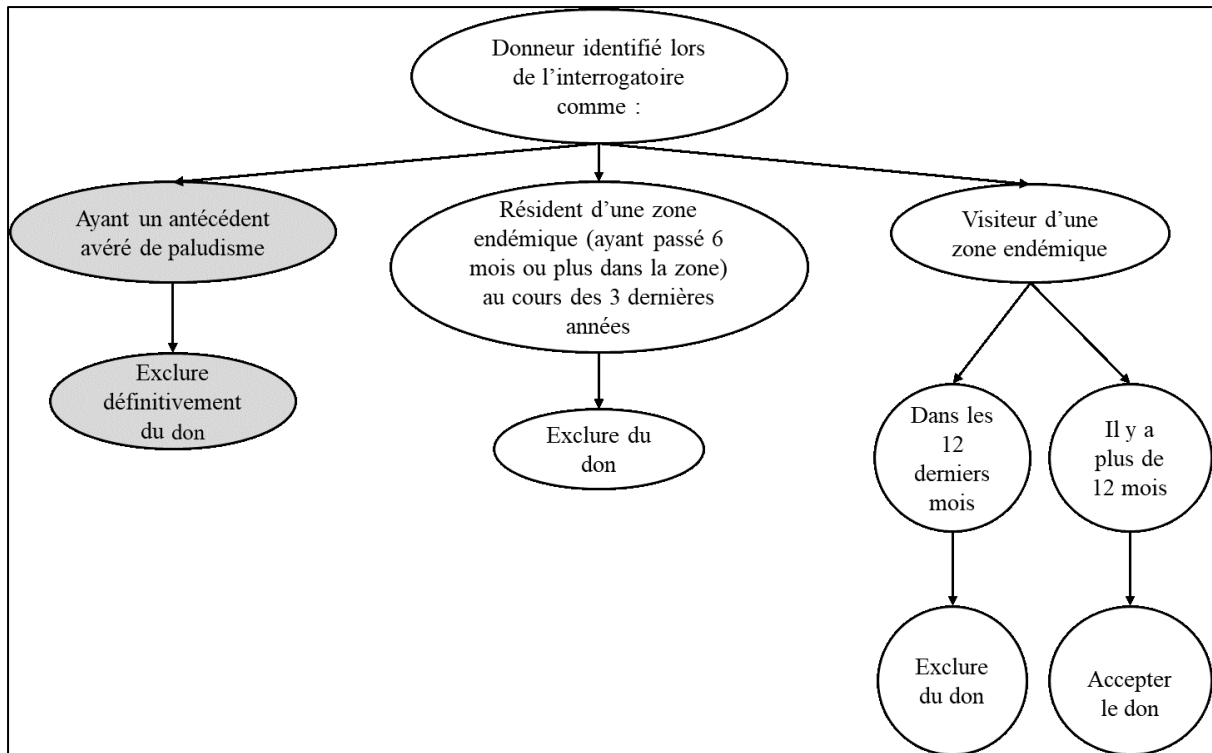


Figure 31 : Algorithme de sélection des donneurs au Canada [15]

e- Les Etats-Unis [15, 124]

Les services de sang américains ont toujours suivi les recommandations de la FDA pour la sélection des donneurs. En 1994, elles consistaient à l'ajournement de tout donneur de sang ayant un antécédent avéré de paludisme, ou ayant été exposé au risque lors de voyages ou de séjours dans des pays où le paludisme est endémique. La perte de donneurs associée à cet ajournement, face au constat selon lequel le risque du paludisme chez les voyageurs de retour des pays endémiques était faible, du fait que la majorité des voyages étaient vers le Mexique notamment les Etats de faible transmission, a suscité la révision des critères de sélection de donneurs. Le BPAC (Blood Product Advisory Committee) en 2009 a donc recommandé la levée de l'ajournement des donneurs Américains ayant visité Quintana Roo et Jalisco (deux Etats Mexicains) ; recommandation soutenue par l'estimation du risque y associé à 1 cas de PPT en 60 ans. En 2013, la FDA révisa ses recommandations. En plus de celle du BPAC, elle recommanda un ajournement temporaire d'un an pour les voyageurs vers les pays impaludés et 3 ans pour les résidents et ceux avec antécédent de paludisme. En avril 2020, toujours dans le souci de réduire les pertes de donneurs associées à l'ajournement, et surtout avec

l'approbation des technologies de réduction d'agents pathogènes ayant prouvé leur efficacité dans la réduction de *P. falciparum* dans le plasma et le concentré de plaquettes, la FDA révisa de nouveau ses recommandations et le détail est consigné dans le tableau XIV. [5]

Tableau XIV: recommandations de la FDA en vigueur pour la sélection des donneurs au regard de la prévention du paludisme transfusionnel [5]

Antécédents d'exposition du donneur		Recommandations
Voyage vers un pays impaludé par un ressortissant d'un pays non impaludé		- CI au don de 3 mois après retour si asymptomatique Ou - Don de Plasma et/ou CP acceptés sans délai de CI sous condition d'utilisation d'une technologie de réduction d'agents pathogènes approuvée
Résident (personne ayant passé plus de 5 années consécutives dans un pays impaludé)	Résident	CI au don de 3 ans après immigration si asymptomatique
	Voyage vers un pays impaludé après avoir passé moins de 3 années consécutives dans un pays non impaludé	CI au don de 3 ans après retour si asymptomatique
	Voyage vers un pays impaludé après avoir passé 3 années consécutives ou plus dans un pays non impaludé	- CI au don de 3 mois après retour si asymptomatique Ou - Don de Plasma et/ou CP acceptés sans délai de CI sous condition d'utilisation d'une technologie de réduction d'agents pathogènes approuvée
Diagnostic avéré de paludisme		CI de 3 ans après guérison

*Voyage vers un pays impaludé = passage de plus de 24 heures à moins de 5 ans dans un pays impaludé ;
CI= Contre-indication ; CP = concentré de plaquettes.*

f- Le Portugal

Les critères de sélection de donneurs au Portugal associent l’ajournement et le dépistage biologique des donneurs à risque. Les dispositions prises par le ministère de la santé d’après la loi 267/2007 sont consignées dans le tableau XV.

Tableau XV : Critères de sélection des donneurs de sang au regard du risque d’exposition au paludisme au Portugal [122].

Antécédents d’exposition des donneurs	Recommandations
Personnes ayant vécu dans une zone impaludée pendant les cinq premières années de sa vie.	<ul style="list-style-type: none"> - CI au don pendant les trois ans suivant le retour de la dernière visite d’une zone impaludée, à condition d’être asymptomatique ; <li style="text-align: center;">Ou - CI au don pendant les quatre mois suivant le retour de la dernière visite d’une zone impaludée à condition que le test immunologique ou le test génomique à chaque don soit négatif.
Personnes avec des antécédents de paludisme	<ul style="list-style-type: none"> - CI au don de sang pendant les trois ans suivant l’arrêt du traitement et l’absence de symptômes. <p>Puis aptitude au don si le test immunologique ou le test génomique est négatif après la période de la CI</p>
Visiteurs asymptomatiques des zones endémiques.	CI au don pendant les six mois suivant le retour de la zone endémique, sauf si le test immunologique ou génomique est négatif.
Personnes avec des antécédents d’une maladie fébrile non diagnostiquée lors d’une visite dans une zone endémique ou six mois après la visite.	<ul style="list-style-type: none"> - CI au don de sang pendant les trois ans suivant la disparition des symptômes <li style="text-align: center;">Ou - CI au don pendant les quatre mois suivant la disparition des symptômes à condition que le test immunologique ou le test génomique soit négatif

CI : contre-indication

g- Le Maroc

Au Maroc, conformément à l'article 5 du décret n° 2-94-20 du 16 novembre 1995 pris pour l'application de la loi n° 03-94 relative au don, sont exclus définitivement du don des sujets ayant séjourné en zones impaludées [31].

V.1.2.2. Zone d'endémicité mixte : Le Brésil

Au Brésil où le paludisme n'est endémique que dans la région amazonienne, l'éligibilité au don est évaluée sur la base d'un indicateur : l'Indice Parasitaire Annuelle (IPA) (annexe II). Les dispositions prévues par l'Agence Nationale de Vigilance sanitaire à cet effet sont les suivantes :

- ❖ Dans les zones endémiques :
 - Est inéligible au don le candidat :
 - Ayant eu le paludisme dans les 12 mois précédant le don,
 - Ayant eu de la fièvre ou suspecté d'avoir eu le paludisme au cours des 30 jours précédant le don,
 - Ayant visité ou déménagé d'une zone à haut risque c'est-à-dire d'IPA > 49.9 depuis moins de 30 jours ;
 - Est apte au don le candidat en provenance ou vivant dans une zone à risque faible (IPA entre 0,1 et 9,9) et moyen (IPA entre 10 et 49,9) et à conditions que les tests de laboratoires soient réalisés.
- ❖ Dans les zones non endémiques :
 - Est inapte au don le candidat ayant visité ou déménagé d'une zone endémique depuis moins de 30 jours ;
 - Est apte au don le candidat :
 - Se trouvant dans les 30 jours à 12 mois après retour des zones endémiques à condition que des tests de laboratoire soient réalisés,
 - 12 mois après retour des zones endémiques sans qu'il soit nécessaire de réaliser les tests,
 - 36 mois après traitement antipaludique et preuves de guérison.

- ❖ Le candidat ayant été infecté par *P. vivax* et *P. malariae* doit être définitivement exclu du don.
- ❖ Les tests de laboratoire devant être effectués sont ceux détectant le parasite, les antigènes ou l'acide nucléique.
- ❖ Les tests de détection des antigènes plasmodiaux et des acides nucléiques doivent permettre de détecter *P. vivax*, *P. falciparum* et *P. malariae*. [125, 126]

V.1.2.3. Zones endémiques

Dans les pays d'Afrique où le paludisme est encore endémique, les stratégies des pays industrialisés pour la sélection des donneurs sont d'application quasi impossible du fait que la prévalence y soit particulièrement élevée, et donc une sélection stricte des candidats au don réduirait d'au moins un tiers la quantité de sang disponible, déjà très inférieure aux besoins estimés. Néanmoins, dans le questionnaire des banques de sang de ces pays, figure la notion de fièvre récente ou en cours, en vue d'écarter les candidats au don développant une infection fébrile, quelle qu'en soit la cause. Le but étant d'écarter du don les sujets se situant dans la phase aiguë du paludisme, au cours de laquelle l'intensité des manifestations cliniques est fonction de l'espèce en cause, de la charge parasitaire et de l'état général du sujet. [127]

Aucun élément du questionnaire ne permet (en zone d'endémie ou non) d'identifier et d'écarter le sujet impaludé asymptomatique. En effet, en zone impaludées, la phase d'incubation cliniquement silencieuse est pourtant l'une des périodes pendant lesquelles le sujet peut se présenter pour effectuer un don de sang. Apparemment sain, un tel donneur est contaminant pour le receveur pendant cet intervalle qui sépare la contamination et les premières manifestations cliniques. De plus, le portage asymptomatique lié à la prémunition y est presque courant [127]. L'endémicité peut laisser penser que ce portage pourrait ne pas poser un problème dans la mesure où les receveurs ont certainement fait plusieurs fois le paludisme, et donc ont également développé une immunité. Pourtant, la réalité est toute autre car les plus transfusés sont généralement les femmes enceintes et les enfants, et donc un sang transfusé même avec une faible parasitémie pourrait bien aboutir à la maladie. En zone non endémique, bien que les directives prévoient une exclusion allant jusqu'à 3 ans, le risque de transmission peut être toujours présent après ce délai, et les preuves en sont les cas de PPT rapportés alors

que le délai entre la dernière exposition aux plasmodies et les cas excédait les 3 ans (confer IV.2 Persistance du parasite) [128]. Une autre limite du questionnaire est le fait qu'il dépende des informations fournies par le donneur. Or, celles-ci peuvent être erronées par oubli, par ignorance ou par incompréhension du sens des questions posées. A titre d'exemple, un candidat donneur pourrait avoir oublié d'avoir fait une fièvre, ou en zones non impaludées pourrait avoir fait une fièvre sans pour autant la relier à son dernier voyage en zones d'endémie. De plus, le personnel en charge pourrait n'avoir pas bien fait leur travail par le non-respect des directives prévues lors de l'entretien [129]. A titre illustratif, dans la série de cas de **Mungai et al**, 37 sur 60 cas soit 62% des cas étaient survenus à cause de la non-application des directives [13]. Or, si un deuxième verrou existait alors cela aurait considérablement réduit le nombre de cas. Outre ces aspects, se baser uniquement sur le questionnaire pourrait faire perdre inutilement des potentiels candidats donneurs par le fait que bien qu'ils présentent un risque d'exposition, ils aient déjà éliminé le parasite ou les marqueurs de l'infection en général. Par conséquent, face à toutes ces situations dans lesquelles l'entretien et l'examen médical sont inopérants, le dépistage de l'infection se reposant sur des tests biologiques ne peut qu'être envisagé, afin de minimiser le risque de survenu du paludisme transfusionnel tout en assurant un approvisionnement en sang suffisant [127, 129].

V.2. Qualification biologique des dons

Elle constitue le second verrou dans la prévention des infections transfusionnelles. Dans le cadre de la prévention du paludisme transfusionnel, elle consiste en la recherche des marqueurs de l'infection palustre au moyen des tests de dépistage ; recherche après laquelle le don est soit qualifié d'exempt de plasmodies donc propre à l'utilisation, soit non conforme et fera l'objet d'analyses complémentaires. Son efficacité dépend dans certaines situations du respect strict des directives d'exclusion. Elle minimise les pertes en produits sanguins, quoiqu'elle engendre des coûts.

Il existe quatre cibles potentielles spécifiques pour le dépistage des dons : les parasites intracellulaires, l'antigène plasmodial circulant, l'acide désoxyribonucléique (ADN) plasmodial et les anticorps plasmodiaux. La question est de savoir celle ou celles qui seraient plus appropriées pour le dépistage des dons ! [129].

V.2.1. Mise en évidence des parasites intracellulaires

Les parasites intracellulaires sont mis en évidence grâce aux techniques microscopiques. Les plus utilisées sont le frottis mince et la goutte épaisse. Le frottis mince est obtenu par étalement d'une goutte de sang sur une lame (figure 32), puis est coloré au May Grünwald Giemsa (MGG) ou au Wright à pH= 7.2 après fixation à l'alcool. La goutte épaisse quant à elle est obtenue par le dépôt d'une goutte de sang en un cercle réduit sur une lame (figure 32), d'où sa qualification de technique de concentration, puis son traitement par des agents hémolysant et sa coloration au MGG. La lecture au microscope (microscope optique) se fait à l'objectif à immersion [130, 131].

Leur application universelle en tant que test de diagnostic de référence, est principalement due à leur capacité à permettre la spéciation, la quantification de la parasitémie et l'évaluation de la distribution des formes parasitaires (figure 33) ; permettant d'évaluer la gravité de la maladie et d'orienter le choix de la thérapie [129, 130].

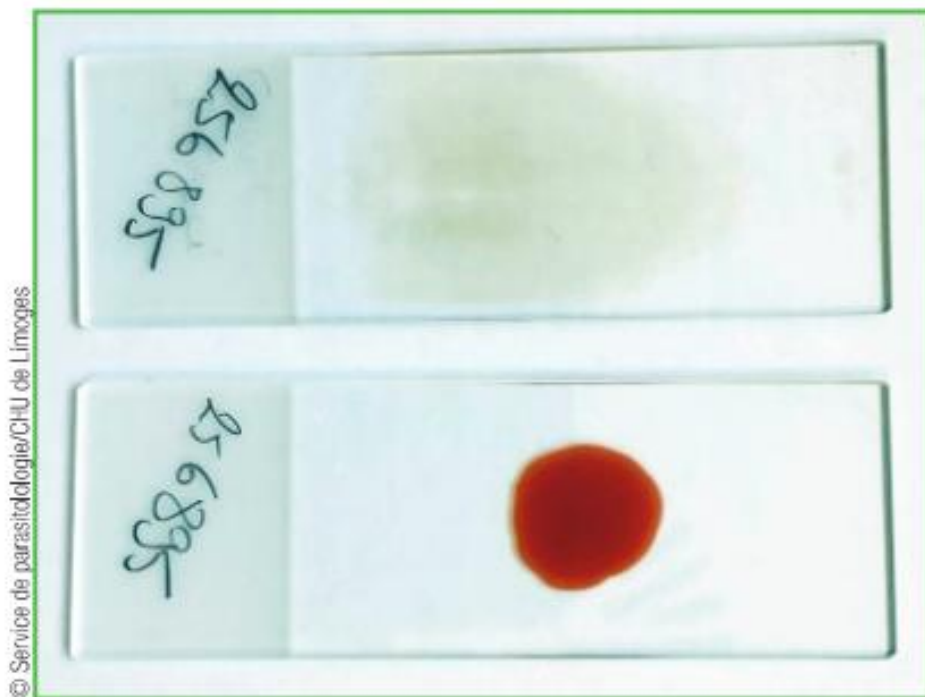


Figure 32 : Frottis (en haut) et goutte épaisse (en bas) avant coloration [130]

Leur sensibilité varie en fonction de l'expertise du microscopiste. En effet, des mains expérimentées peuvent atteindre des sensibilités comprises entre 5 et 50 parasites/ μ l. Cependant dans les situations de routine, la plupart des laboratoires atteignent une sensibilité plus faible, de l'ordre de 10 parasites/ μ l pour la goutte épaisse et de 100 parasites/ μ l pour le frottis sanguin mince [129, 130]. La faible sensibilité, plus le temps nécessaire à la lecture (20 minutes pour une goutte épaisse négative), rend ces deux techniques non applicables pour le dépistage des dons dans les zones non endémiques du fait que les donneurs soient le plus souvent porteurs de charges parasitaires faibles. En revanche, en Afrique où le plus souvent les donneurs présentent les charges parasitaires élevées, les techniques microscopiques notamment la goutte épaisse présentent une sensibilité appréciable [10, 127, 129]. Une étude réalisée au Bénin en 2000, utilisant la goutte épaisse et le frottis comme test de dépistage chez les donneurs, a révélé plus de 1000 parasites/ μ l de sang chez 33,5 % des sujets testés, avec *P. falciparum* étant en cause dans 96,63 % des cas [132]. Toutefois, le temps assez long reste un inconvénient même dans ces zones d'autant plus que le délai de qualification du don doit être le plus court possible, afin de ne pas réduire la disponibilité des produits sanguins [127].

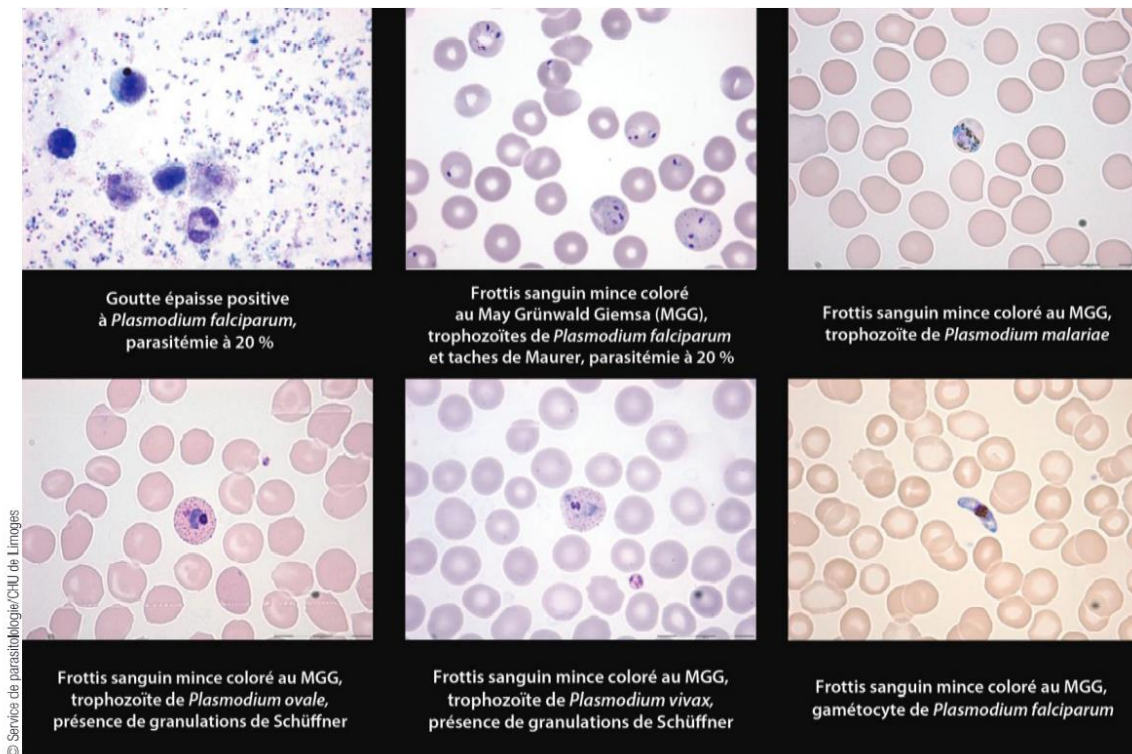


Figure 33 : Plasmodium sur des étalements de sang après coloration [130]

Le QBC malaria test[®] (Quantitative Buffy Coat), une technique microscopique à fluorescence, est également utilisé pour la mise en évidence du parasite intracellulaire. Il est une technique de concentration basée sur la coloration à l'orange acridine l'ADN des parasites (figure 34) à partir d'une goutte de sang prélevée sur capillaire spécifique. Après centrifugation, les globules rouges parasités sont concentrés au-dessus des non parasités et leur observation se fait au microscope à ultraviolets. Sa mise en œuvre est simple et son temps de traitement est de l'ordre de 10-15 minutes [130]. Cependant, la sensibilité de 10 parasites/ μ l, la difficulté parfois à distinguer les parasites colorés des autres débris cellulaires contenant des acides nucléiques, la nécessité d'un équipement spécialisé, le coût élevé, la différenciation des espèces nécessitant une confirmation par d'autres méthodes font qu'il n'offre que peu, voire pas d'amélioration par rapport aux techniques de coloration standard. [129, 130]

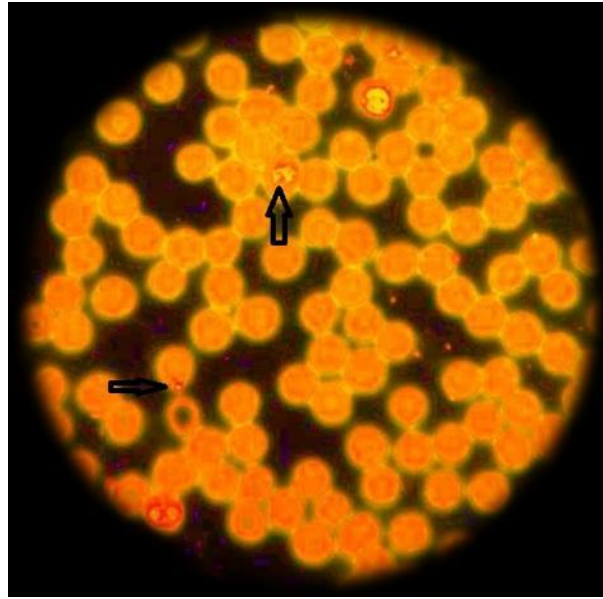


Figure 34 : Coloration à l'orange acridine montrant les parasites [133]

V.2.2. Détection des antigènes plasmodiaux circulants

Les tests de détection d'antigène offrent une alternative plus rapide et plus facile par rapport à la microscopie directe. Les tests de diagnostic rapide (TDR) sont à cet effet utilisés. Ils se basent sur la détection dans le sang entier des protéines spécifiques majeures telles que :

- L'HRP-2 : glycoprotéine spécifique de *P. falciparum* produite par les formes asexuées et gamétocytes jeunes ; présente dans la membrane, le cytoplasme du parasite et se retrouve dans le plasma après être sécrétée ;
- Le pLDH : enzyme glycolytique produite par les formes asexuées de tout âge ;
- L'aldolase : enzyme du cycle glycolytique des plasmodies ; en utilisant des anticorps monoclonaux préalablement déposés sur divers formats immunochromatographiques [130, 131, 134].

Pour leur réalisation, quelques microlitres de sang total sont déposés à l'extrémité d'une bandelette de nitrocellulose, site où sont déjà déposés des anticorps monoclonaux marqués correspondants aux antigènes recherchés. Le tampon de lyse servant d'éluant permettra leur migration, et si des complexes immuns sont formés, alors ils seront arrêtés de façon également immunitaire par de nouveaux anticorps monoclonaux (couplés à des particules colorées) déposés à des endroits spécifiques, et cela se matérialisera par le développement de bandes colorées.

L'excès d'anticorps non fixés aux antigènes plasmodiaux sera arrêté en aval par un anti-anticorps non spécifique fixé à la membrane. Un rinçage permettra alors de bien visualiser la bande ou les bandes colorées (figure 35, figure 36). [131]

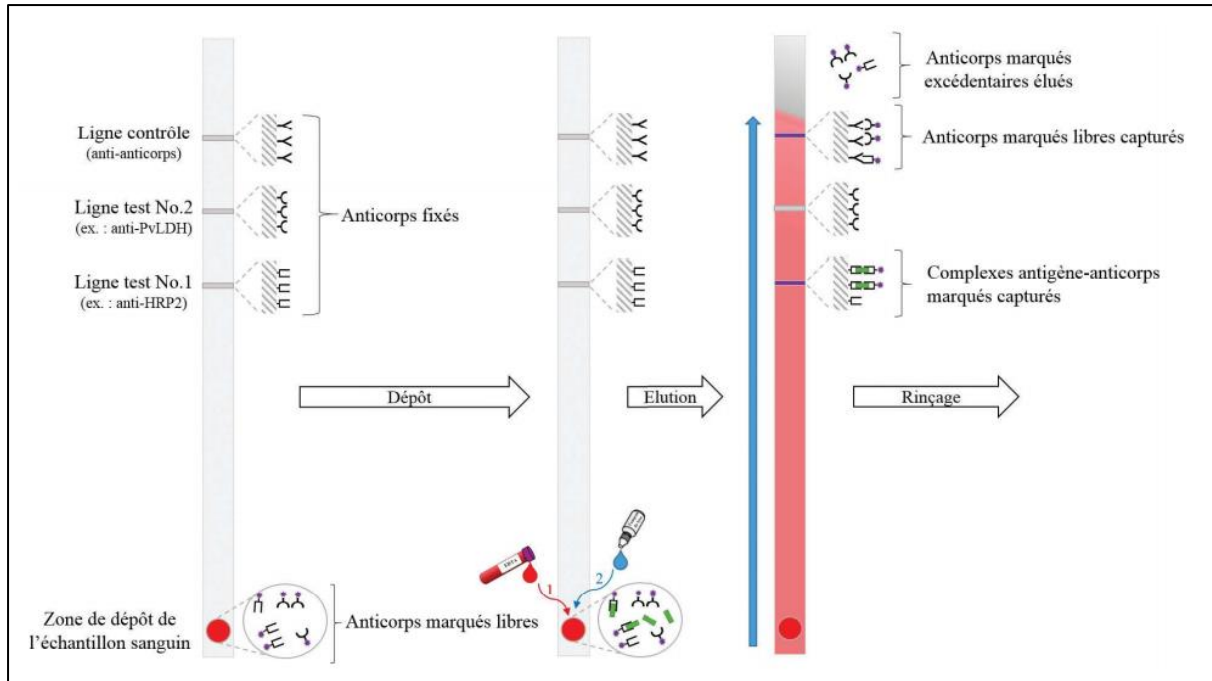


Figure 35 : principe de fonctionnement d'un test de diagnostic rapide [131]

1 : échantillon de sang ; 2 : tampon de lyse

Les anciens anticorps monoclonaux anti-HRP2 étaient des IgG, ce qui conduisait aux faux positifs en présence des facteurs rhumatoïdes. Cependant, les tests actuels utilisant les IgM monoclonaux ont drastiquement réduit ce problème [134]. Des faux positifs peuvent également être observés si infections virales et bactériennes [130].

Pour évaluer la capacité et l'intérêt des tests de détection d'antigènes chez les donneurs de sang, une étude soudanaise a comparé les résultats de la goutte épaisse standard avec ceux de l'immunochromatographie rapide sur bandelette, la PCR étant parallèlement considérée comme référence. La sensibilité et la spécificité de la goutte épaisse furent respectivement de 61,9 % et 100 %, et celles du test immunochromatographique de 66,7 % et 94,9 %. Ainsi, à sensibilité similaire, le test immunochromatographique, bien que plus pratique, apparaît cependant moins spécifique que la goutte épaisse. Par conséquent, les techniques

microscopiques restent la méthode de choix pour le dépistage dans les banques de sang africaines afin de minimiser le risque de transmission transfusionnelle, quand bien même les tests immunochromatographiques associent facilité, coût réduit et rapidité [135]. En zones non endémiques, leur seuil de détection limité à 100 parasites/ μ l les rend également inadéquats pour le dépistage dans le contexte transfusionnel [129]. De plus, d'après le rapport du paludisme publié par l'OMS en 2019, 28 pays ont rapporté une suppression des gènes codant pour les protéines HRP-2 et HRP-3, rendant ces dernières indétectables par les TDR basés sur la protéine riche en histidine 2 [136]. De ce fait, l'intérêt des TDR même pour le diagnostic devrait être réévalué.

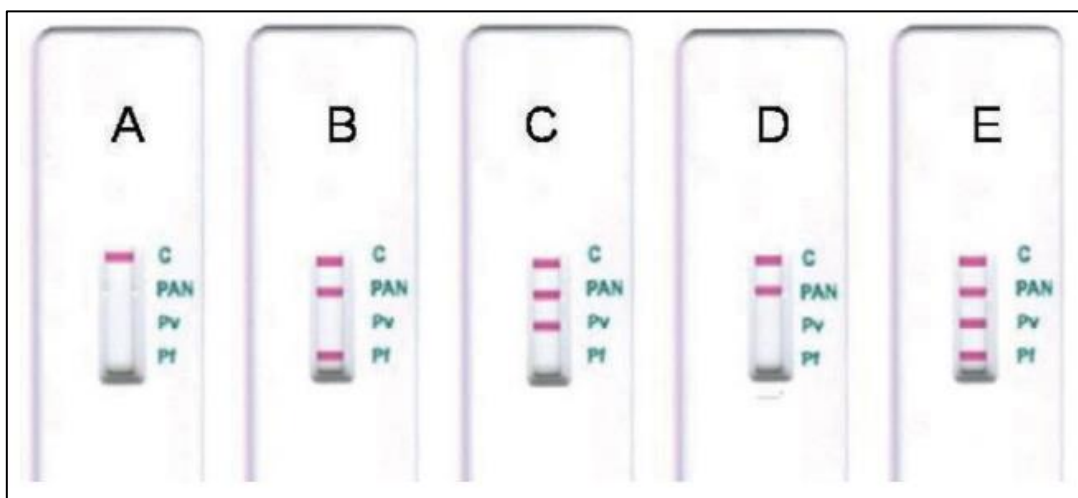


Figure 36 : Différentes situations rencontrées avec un test détectant les antigènes HRP2 (spécifique de *P. falciparum*), détectant des antigènes spécifiques de *P. vivax* (LDH ou aldolase) et des antigènes spécifiques des 4 espèces (LDH ou aldolase)

Pf : bande spécifique de *P. falciparum*, *Pv* : bande spécifique de *P. vivax*, *PAN* bande spécifiques des 4 espèces, *C* : bande contrôle assurant la bonne exécution du test.

A : absence d'infection plasmodiale

B : infection à *P. falciparum* (possible coinfection *P. f* avec *P. ovale* ou *P. malariae*)

C : infection à *P. vivax* (possible coinfection *P. v* avec *P. ovale* ou *P. malariae*)

D : infection à *P. ovale* ou *P. malariae*

E : coinfection *P. falciparum* avec *P. vivax* (possible présence associée de *P. ovale* ou *P. malariae*)

V.2.3. Détection de l'ADN plasmodial

Elle se base sur des techniques moléculaires permettant la détection du genre *Plasmodium* grâce à des séquences communes conservées dans toutes les espèces ou d'une espèce donnée par une séquence spécifique. La PCR (polymérase chain reaction) est la technique la plus utilisée à cet effet. Elle a une valeur prédictive négative élevée, est capable de détecter de très faibles charges parasitaires ainsi que les infections mixtes. Cependant, le délai de rendu des résultats limite son usage pour le diagnostic d'urgence. De plus, elle nécessite des consommables et réactifs très coûteux. [130]

Leur utilisation en tant que test de dépistage dans le contexte transfusionnel fait l'objet de débat. Le seuil de détection de la PCR est de 0.005 à 1 parasite/ μ l, ce qui constitue effectivement un seuil de détection très bas et donc pourrait être intéressant pour le dépistage des dons [129, 130]. Cependant, la question clé est savoir si elle est capable de détecter les parasites au niveau plus bas auquel ils peuvent être présents et capable de déclencher une infection ; tout en gardant à l'esprit que dans la littérature, le plus petit inoculum ayant déclenché une infection après transfusion était de 10 érythrocytes infectés [87, 129]. A titre illustratif, si un individu est parasité à un faible niveau, par exemple un parasite par ml de sang total (ce qui est en dessous du seuil de sensibilité), une unité de globules rouges contiendrait au moins 200 parasites, un niveau auquel la transmission pourrait clairement se produire. Toutefois, ce niveau serait indétectable, à moins que le volume d'extraction initial pour le test génomique soit d'au moins 1 ml de sang, et que l'extrait entier soit ensuite utilisé pour la PCR du sang. L'utilisation de ce volume d'échantillon est problématique, car de grands volumes d'échantillons ne sont pas idéaux pour les tests de dépistage de routine où le nombre d'échantillons est relativement élevé, et où des techniques simples rationalisées et automatisées sont nécessaires. De ce fait ces techniques moléculaires pour la détection de l'ADN plasmodial ne suffiront pas à garantir qu'un don soit exempt de parasites, et donc ne peuvent pas être utilisées du moins seules pour le dépistage des dons notamment en zones non endémiques. Certains chercheurs ont donc proposé leur combinaison avec la recherche des anticorps spécifiques de l'infection, cependant le coût déjà onéreux des techniques moléculaires limite cette approche. Dans les zones d'endémie, ces techniques peuvent être intéressantes dans la

mesure où elles permettraient d'écarter les donneurs ayant une parasitémie inférieure au seuil de détection des méthodes microscopiques. Cependant, l'indisponibilité des infrastructures adéquates, le coût onéreux rendent presque impossible cette approche comme test de dépistage de routine dans bon nombre de pays situés dans ces zones. [129]

V.2.4. Recherche des anticorps plasmodiaux

Les tests d'anticorps ont pour but de mettre en évidence la présence d'anticorps spécifiques produits par le système immunitaire, en réponse à l'infection par des espèces plasmodiales. En pratique, ils ne conviennent pas comme tests de diagnostic dans la mesure où les anticorps ne sont généralement pas présents les premiers jours de la maladie (en général 10 jours après la crise aiguë), car le diagnostic du paludisme est une urgence médicale [130]. En revanche, leur utilisation en tant que test de dépistage du paludisme dans le contexte transfusionnel est intéressante, car la présence d'anticorps constitue un bon indicateur de l'infection [129]. Le titre des anticorps (IgG, IgM et IgA (production moins élevée que les deux premières)) est proportionnel à l'intensité de l'infection et à sa durée. Après une primo-infection sans réinfection, les anticorps ne persistent que 3 à 4 mois après la clairance du parasite. Suite aux réinfections multiples, les titres d'anticorps restent élevés pendant longtemps (une année voire deux), ce qui a pour conséquence la positivité des tests sérologiques quand bien même le parasite n'est plus présent et donc l'éviction des candidats donneurs se trouvant dans ce cas de figure. L'éviction de ces derniers dans les établissements de sang dans les zones non endémiques, offre cependant une marge de sécurité utile dans la mesure où leur présence n'indique pas non plus s'ils sont encore porteurs du parasite ou non [3, 10].

Les techniques sérologiques disponibles sont : l'agglutination, l'hémagglutination indirecte, l'ELISA (enzyme linked-immunosorbent assay) indirect, l'IFI (immunofluorescence indirecte). Elles se basent sur l'utilisation d'antigènes le plus souvent de *P. falciparum* et/ou d'anticorps monoclonaux pour détecter et quantifier les anticorps spécifiques produits suite à l'infection [127]. Des faux positifs ont été retrouvés par réaction croisée des anticorps dirigés contre d'autres parasites d'espèces intraérythrocytaires proches comme *Babesia* [7]. Et des faux négatifs également ont été décrits dus à une faible réponse immunitaire ou par adsorption sur les formes parasitaires circulantes [127].

L'IFI et l'ELISA indirect sont les techniques les plus employées. Pour la réalisation de l'IFI, le sérum à tester est déposé sur un support solide sur lequel sont fixées les cellules parasitées par *P. falciparum*. Après incubation puis lavage, les complexes anticorps-antigènes formés (si les Ac recherchés sont présents dans le sérum testé) seront ensuite détectés par de nouveaux anticorps couplés à la fluorescéine, puis seront analysés avec un microscope à fluorescence (figure 37). Quant à l'ELISA indirect, pour sa réalisation, le sérum à analyser est déposé sur une plaque sur laquelle sont préalablement fixés les antigènes de genre *Plasmodium*. Après incubation puis lavage, de nouveaux anticorps couplés à la peroxydase sont ajoutés et si complexes anticorps-antigènes préalablement formés, alors la peroxydase permettra la transformation du substrat chromogène en produit coloré dont la densité optique serait mesurée au spectrophotomètre (figure 38) [137].

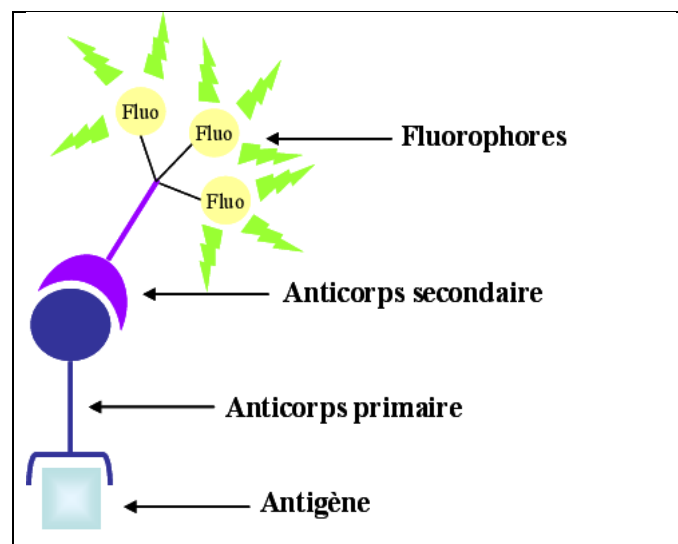


Figure 37 : Principe de l'immunofluorescence indirecte [138]

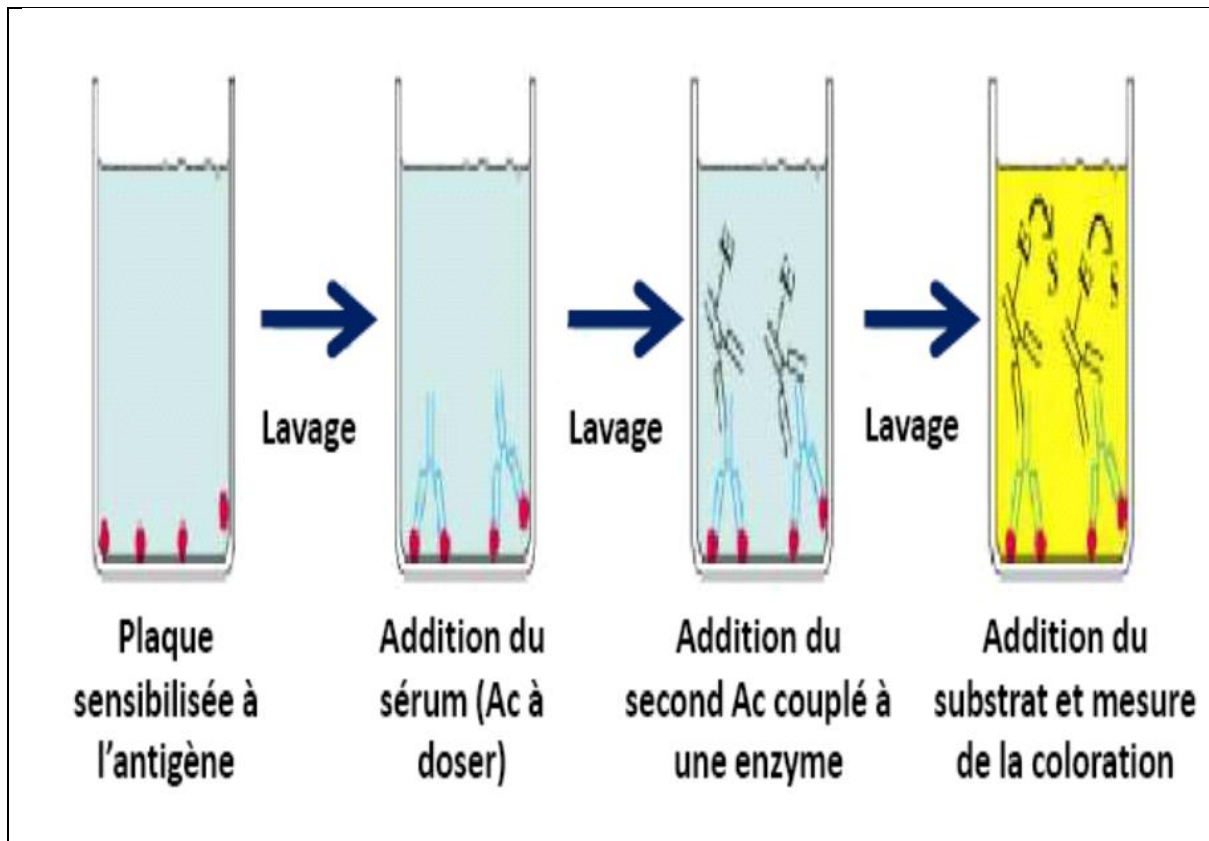


Figure 38 : Principales étapes du dosage sériques par ELISA indirect [137]

L'IFI est considéré comme la technique de référence, quoique présente plusieurs inconvénients tels que l'usage de *P. falciparum* uniquement comme antigène détectant (comme certains kits ELISA d'ailleurs), la lecture au microscope et donc l'incapacité à l'automatisation [10, 129].

Afin d'évaluer laquelle des deux techniques est plus adéquate pour le dépistage dans le cadre transfusionnel, **Chiodini et al** ont évalué un test ELISA antiglobuline utilisant des microplaques recouvertes de l'antigène de *P. falciparum* préparé par sonication d'érythrocytes lavés et parasités par l'espèce, puis l'ont comparé à l'IFI. Sur 1 000 donneurs potentiellement exposés au risque, 15 (1,5 %) ont présenté une réactivité répétée par ELISA. Lorsque 10 d'entre eux ont été testés par l'IFI, deux ont été positifs. Des 150 patients atteints du paludisme testés à l'hôpital des maladies tropicales de Londres, 73 % des personnes infectées par *P. falciparum* et 56 % par *P. vivax* ont présenté une réactivité répétée par ELISA. Sur les 88 sérums cliniques stockés testés à la fois par IFI et ELISA, 56 étaient positifs par IFI et parmi ceux-ci 52 étaient positifs par ELISA. Ainsi, ces résultats confirment d'une part que l'ELISA est suffisamment

sensible pour le dépistage des donneurs à risque, et d'autre part que sa sensibilité est comparable à l'IFI. Ils proposent par conséquent l'ELISA comme test de dépistage car à sensibilité similaire à l'IFI, il offre l'avantage d'être automatisable ce qui convient mieux au contexte de dépistage vu le nombre de tests à réaliser [139]. La France a pour les mêmes raisons remplacé l'immunofluorescence par l'ELISA pour le dépistage des donneurs à risque en 2005 [15, 140].

Cependant, l'usage d'un antigène pour la détection des anticorps reste un inconvénient. **Kitchen et al** l'ont confirmé lors de l'évaluation d'un test immunoenzymatique : l'EIA (enzyme immunoassay) des laboratoires Newmarket basé sur l'utilisation de quatre antigènes recombinants, à raison de trois provenant de *P. falciparum* (un merozoite surface protein-1 (MSP1) et deux MSP2) et le dernier de *P. vivax* (MSP1) et détectant les IgM, IgG, IgA par rapport à l'IFI pour le dépistage des donneurs à risque durant la période d'Août 2001 à Mai 2003. Les résultats suivants ont été trouvés : dans le groupe de sujets étant dans la phase aiguë de l'infection (dans les 7 jours suivant le premier examen microscopique positif), 15 (11 infectés par *P. falciparum* et 4 par *P. vivax*) étaient IFI négatif mais EIA positif ; et des 13053 donneurs à risque (6 à 12 mois après retour des zones impaludées) dépistés, 714 étaient EIA positifs et lorsque ceux-ci sont testés par IFI seuls 262 étaient positifs. Ces résultats montrent ainsi une sensibilité de l'EIA bien supérieure à l'IFI. En effet, cette sensibilité était évaluée à 83 % pour *P. falciparum* et 85 % pour *P. vivax* et une spécificité de 96.6 % [141]. **Seed et al** ont trouvé des résultats similaires lors de l'évaluation du même test (sensibilité > 98 % pour les deux espèces et une spécificité de 100 %) [142].

En France entre 01/08 et 31/12/2018, une étude a été menée dans quatre laboratoires de QBD, le but étant d'évaluer l'apport de la stratégie visant à l'utilisation de deux réactifs ELISA Diapro (DP) et Euroimmum (EI) pour le dépistage sérologique du paludisme des donneurs nés en zone d'endémie en termes de sécurité transfusionnelle. Un total de 7331 résultats a été rendu à la fin de l'étude. Parmi 132 dons avec une antériorité positive, 5 dons sont retrouvés DP et EI négatifs. Ces 5 dons sont issus de donneurs originaires d'Afrique de l'Ouest présentant tous des antériorités soit très anciennes, soit incomplètes, ne permettant pas une exploitation des données. Sur 6 donneurs retrouvés DP négatif et EI positif, 4 présentent des résultats antérieurs

authentiquement positifs. Enfin, 10 donneurs sont retrouvés avec le profil inverse DP positif et EI négatif. Parmi les 3715 dons sans antécédents, une répartition équilibrée de résultats discordants est retrouvée 181 DP négatif/ EI positif et 198 DP positif / EI négatif. L'exploitation des résultats, d'après les auteurs a permis d'une part, le retrait de 4 dons qui auraient été rendus faussement négatifs, ce qui semble représenter un apport faible mais non négligeable dans la mesure où 4 potentiels accidents auraient été évités ; d'autre part laisse penser que la combinaison de 2 tests augmenterait la sensibilité du dépistage [143].

Par ces études, il est évident que l'utilisation de plusieurs antigènes pour la détection des anticorps convienne mieux pour le dépistage des donneurs à risque, car la sensibilité potentialisée augmente la probabilité de détection donc minimise le risque de transmission, offrant plus de sécurité.

Le délai d'apparition des anticorps dans la circulation (fenêtre sérologique) pourrait constituer également un inconvénient, mais l'association de l'exclusion temporaire après une potentielle exposition résout ce problème en zone non endémique [3, 141].

En 2019, une étude a soulevé la faible sensibilité des tests d'anticorps. En effet, l'évaluation de 5 kits ELISA a montré une sensibilité comprise entre 53 – 64 % et une spécificité de 100 % lorsque les échantillons provenant des patients diagnostiqués positifs ont été testés ; et une sensibilité comprise entre 42 – 94 % lorsque les échantillons provenant des donneurs de sang ont été testés [16]. Cependant, parmi ces 5 kits, se trouvent ceux utilisés en France, Angleterre et l'Australie pour le dépistage des donneurs à risque en vue de leur réintégration ; et le nombre élevé des donneurs réintégrés chaque année dans ces pays, et à côté la faible incidence de PPT est une preuve que ces tests sont suffisamment performants pour le dépistage des dons en zone non endémique.

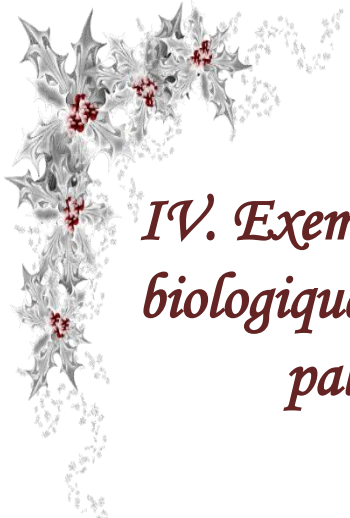
Ainsi, la combinaison d'interrogatoire, d'exclusion et de dépistage par la recherche d'anticorps est une stratégie beaucoup plus efficace, fiable et moins coûteuse dans la minimisation du risque de paludisme transfusionnel dans les zones non endémiques. Par-contre dans les zones impaludées où les anticorps sont presque toujours présents en raison des infections répétées, la PCR pourrait être une alternative mais le manque d'infrastructures et le coût rendent cette

approche inopérable [129]. Par conséquent, dans ces zones (notamment en Afrique), en plus de l'interrogatoire, l'exclusion et le dépistage par les méthodes microscopiques ou les TDR, d'autres moyens sont envisagés afin de minimiser ce risque. La destruction du parasite dans la poche de sang, ou le traitement chimioprophylactique du receveur ou du donneur en effet sont des mesures qui ont été envisagées. L'introduction de sulfadoxine-pyrémithamine dans la poche de sang en prévention a été recommandée par certains auteurs. L'efficacité de cette méthode a été évaluée en 2005 sur 90 dons de sang dans les conditions usuelles de traitement. La dose de 179.65 mg/L, habituellement bien tolérée chez les malades, s'est révélée hautement létale pour les parasites (99 % de destruction dans les 24 heures de stockage), sans pour autant altérer les composants sanguins. La quinine a également témoigné la même efficacité dans une autre étude. En pratique cependant, l'administration de la chimioprophylaxie au receveur est plus souvent effectuée car elle est plus simple, et les médicaments utilisés en ce sens sont l'amodiaquine, la quinine, la sulfadoxine-pyrémithamine, ou des combinaisons à base de dérivés de l'artémisinine [127, 144, 145]. Le traitement des poches de sang total par une technologie de réduction d'agents pathogènes, basée sur l'introduction de la riboflavine dans celles-ci, puis leur irradiation à la lumière ultraviolette (UV) s'est révélé également efficace contre *Plasmodium* spp, et cela sans altération de l'intégrité des composants cellulaires, ni des modifications significatives des paramètres biochimiques. En effet, une étude a montré une réduction de l'activité de la polymérase de 99%, lorsque le sang inoculé par *P. falciparum* à raison de 10^4 ou 10^5 parasites/ml, a été traité par la riboflavine puis irradié à la lumière UV (40-160 j/ml de globules rouges). Le génome des parasites fut ainsi endommagé, réduisant leur viabilité in vitro sans modification des paramètres sanguins, maintenant la qualité du sang adéquate pendant 21 jours de stockage. Une autre étude a donné les mêmes résultats, à seule différence qu'une légère augmentation de l'hémoglobine plasmatique ait été observée (0,15 g/dl). Une autre encore, réalisée au Ghana entre le 12 mars et le 07 novembre 2014, a montré un taux d'incidence de paludisme post-transfusionnel de 4 % dans le groupe ayant reçu du sang inoculé par *P. falciparum* puis traité par ce procédé, contre 22 % dans le groupe ayant reçu du sang inoculé par *P. falciparum* puis traité de manière standard. Ces résultats ont valu la proposition de cette technologie de réduction d'agents pathogènes comme moyen de minimiser


le risque de transmission transfusionnelle, dans ces zones où le portage asymptomatique est élevé [46, 146, 147].

V.3. Hémovigilance

Le paludisme post-transfusionnel étant un accident d'ordre infectieux, l'hémovigilance intervient dans sa prévention à travers la gestion des informations post-dons (signe évocateur d'un accès palustre, diagnostic positif du paludisme, séroconversion), la gestion d'effets indésirables receveurs notifiés (rapport de cas de PPT) et enfin l'épidémiologie des donneurs (confer II.6.3 ; II.6.4 ; V.1.2.1.c).



*IV. Exemple de cas d'introduction d'analyse
biologique dans la stratégie de prévention du
paludisme : Etude australienne*



Comme cela fut mentionné dans la partie V.1.2.1.c, avant 2005 en Australie, la prévention du paludisme post-transfusionnel ne reposait que sur les directives d'exclusion. La perte en produits sanguins y associée estimée à l'époque à environ 35 000 unités de globules rouges par an (soit environ 5 % de la production annuelle), amena l'ARCBS (Australian Red Cross Blood Service) à envisager une alternative. En 2005, il décida d'évaluer un test sérologique, le test immo-enzymatique EIA des laboratoires Newmarket dont la performance a été prouvée par le service de sang Anglais une année plus tôt avec une sensibilité de 83 et 85 % respectivement pour *P. falciparum* et *P. vivax* et une spécificité de 100% [141]. Le risque résiduel de survenue de PPT associé au test estimé à 1/147000 unités collectées pour *P. vivax* et 1/6.2 millions pour *P. falciparum*, en plus de la sensibilité supérieure à 98 % pour la détection de *P. falciparum* et *P. vivax* et la spécificité de 100%, motiva l'introduction du test dans la stratégie de prévention [142].

Ainsi du 18 juillet 2005 au 21 septembre 2008, une étude enrôlant les donneurs dont 4 mois se sont écoulés après retour d'une zone d'endémie et ceux guéris du paludisme il y avait de cela 4 mois fut menée. Durant la période d'étude, les CGR des éligibles au test dans les catégories visiteurs, résidents et antécédents (même définition que dans la partie V.1.2.1.c) étaient mis en quarantaine et n'étaient utilisés pour la transfusion que seulement lorsque le test EIA était non réactif. Les CGR de ceux réactifs au test étaient détruits et ceux-ci faisaient l'objet de tests supplémentaires (détection d'antigènes et d'ADN plasmodial) en vue de déterminer leur statut (porteur de parasites ou non).

IV.1. Matériels et Méthode de l'étude australienne

L'algorithme suivant fut utilisé pour l'étude (figure 39) :

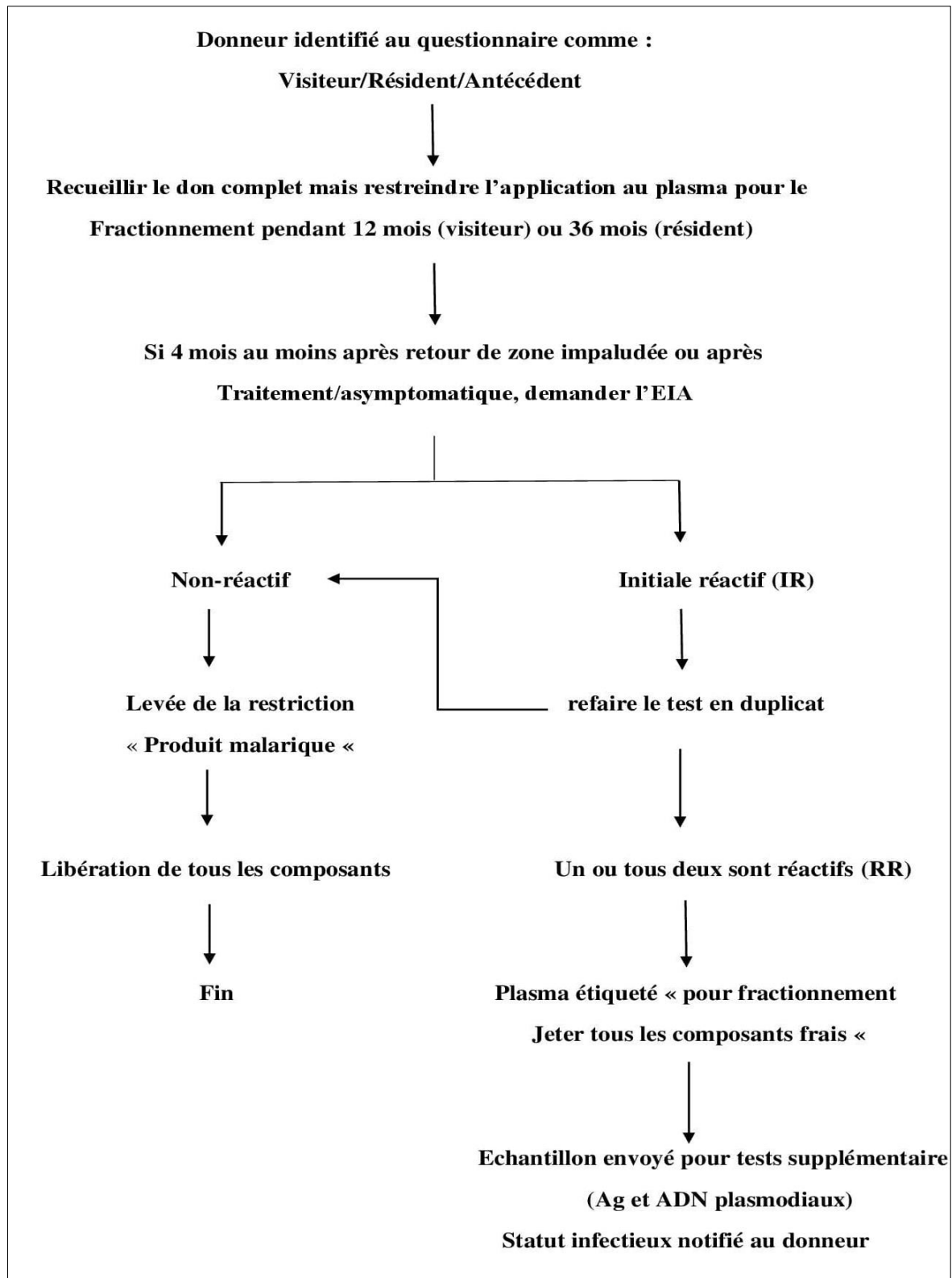


Figure 39 : Algorithme de test de l'étude australienne [3]

Le test EIA utilisé dans l'étude est le même que celui décrit dans la partie V.2.4. La détection d'antigènes plasmodiaux a été faite au moyen du test immunochromatographique ICT BinaxNOW® de sensibilités revendiquées par le fabricant étant de 95,3% pour *P. falciparum* avec un taux de détection de 95% dans des échantillons dont la charge parasitaire est comprise entre 1001 et 1500 parasites/ μ l, et de 68,9% pour *P. vivax* avec un taux de détection de 95% dans des échantillons dont la charge parasitaire se situe entre 5001 et 5500 parasites/ μ l. L'ADN plasmodial fut détecté par la PCR en temps réel détectant 140 paires de bases, de limite de détection revendiquée par le fabricant d'environ 1 parasite/ μ l.

Après la réalisation du test EIA :

- Les donneurs EIA non réactif étaient statués « anticorps négatif » et leur composants cellulaires étaient dès lors destinés pour la transfusion ;
- Chez les donneurs EIA RR, l'ICT fut d'abord réalisé puis la PCR. Plusieurs situations furent donc rencontrées :
 - EIA RR mais ICT et PCR négatifs : ces donneurs étaient statués « Réactif-Non-parasitémique », leurs CGR étaient jetés puis ils étaient notifiés qu'ils présentent des preuves d'exposition. Ils sont par conséquent encouragés à continuer par faire le don de plasma pour le fractionnement. Il leur est également conseillé de déposer la lettre de notification auprès de leur médecin habituel pour faciliter le diagnostic s'ils présentaient par la suite une fièvre d'origine inconnue.
 - EIA RR avec ICT et/ou PCR positifs : ces donneurs étaient statués « Probablement parasitémique », notifiés puis envoyés immédiatement vers un spécialiste des maladies infectieuses pour une évaluation clinique.

Le nombre d'unités de composants cellulaires récupérés durant l'étude a été calculé comme suit :

$$\text{CGR}_{\text{récupérés}} = \text{CGR}_{\text{test}} + \text{CGR}_{\text{post-test}}$$

CGR_{test} : concentrés de globules rouges provenant des dons EIA non réactif

CGR_{post-test} : concentrés de globules rouges provenant des donneurs après leur réintégration mais qui sont toujours dans leur période de restriction initiale au plasma pour fractionnement.

$$CP_{\text{récupérés}} = CP_{\text{post-test}}$$

$CP_{\text{post-test}}$: concentrés de plaquettes provenant des donneurs après leur réintégration mais qui sont toujours dans leur période de restriction initiale au plasma pour fractionnement.

Le risque de paludisme transfusionnel prédit si la nouvelle stratégie était mise en œuvre a été calculé comme suit :

$$P_{\text{prédit}} = P_{\text{avant-test}} + P_{\text{test}}$$

$P_{\text{avant-test}}$: risque de paludisme transfusionnel avant la mise en œuvre de la stratégie de test

P_{test} : risque de paludisme transfusionnel lié au test (obtenu par extension du risque de l'étude antérieure de l'ARCBS afin d'inclure *P. ovale* et *P. malariae*)

Le risque de paludisme transfusionnel durant la période d'étude nommé $P_{\text{observé}}$ a été calculé comme suit :

$$P_{\text{observé}} = \frac{\text{nombre de cas de paludisme transfusionnel rapportés durant le période d'étude}}{\text{nombre total de dons collectés par l'ARCBS durant la période d'étude}}$$

L'intervalle de confiance (IC) a été calculé sur la base de la distribution de Poisson

IV.2. Résultats de l'étude australienne

Au total, 154 804 dons (environ 4,6% du total des dons) ont été testés à l'aide de l'EIA de Newmarket durant l'étude, dont 148 018 (95,62%) étaient non réactifs, 7055 (4,56%) étaient initialement réactifs (IR) et 6786 (4,38%) RR. Certains donneurs ont été testés plus d'une fois à cause du fait qu'ils soient retournés dans une zone impaludée après qu'ils soient non réactif et donc il a fallu refaire le test pour leur nouvelle réintégration. Par conséquent, le total des dons examinés provenait de 135 225 donneurs dont 110 232 (81,5%) étaient des "visiteurs", 24 438 (18,1%) des "résidents" et 555 (0,4%) des "antécédents". Sur le total des donneurs testés, 132 528 (98,01%) étaient non réactifs et 2697 (1,99%) étaient RR. Parmi ceux-ci, 2696 (99,99%) étaient ICT et PCR négatifs ou seulement PCR négatifs lorsque l'ICT n'a pas pu être réalisé (exigence d'être réalisé dans les 72 heures du prélèvement ne pouvant pas être remplie) et 1 ("résident" ayant émigré du Libéria vers l'Australie 2 à 5 ans avant le don et ayant eu des antécédents de paludisme pendant son enfance) seul était PCR positif et ICT négatif.

Un total de 207 184 unités de globules rouges et 23 591 unités de plaquettes ont été récupérés (c'est-à-dire délivrés pour la transfusion) durant la période d'étude, ce qui n'aurait pas été possible conformément à la stratégie précédente de l'ARCBS. Sur les 207184 unités de

globules rouges délivrés, 132 528 provenaient des dons testés et 74 656 des dons ultérieurs effectués mais toujours pendant la période de restriction initiale. Les plaquettes n'ayant pas pu être fabriquées à partir des dons testés (parce qu'elles auraient expiré avant l'achèvement du test EIA), la totalité des 23 591 unités plaquettaires récupérées provenaient de dons ultérieurs (c'est-à-dire à la suite de la réintégration précoce du donneur). Le nombre moyen d'unité de globules rouges et de plaquettes récupérées par an au cours de la période d'étude était de 64 967 et 7398, ce qui représentait respectivement 7,9 et 5,5% de leur production annuelle pour 2007/2008.

L'incidence du paludisme post-transfusionnel pendant la période d'étude était de 0 (IC à 95 % de 0 à 3,7) pour 3 372 683 dons, soit un IC supérieur à 95 % pour 1,1 par million de dons. Ce taux de paludisme transfusionnel observé pendant la période d'étude était conforme au IC supérieur à 95 % de l'incidence de 0,9 par million de dons avant la mise en œuvre du test. L'IC supérieur à 95 % modélisé sur l'incidence prévue du paludisme transfusionnel de 1,3 par million de dons après le test était également cohérent avec l'incidence observée du paludisme transfusionnel.

IV.3. Discussion des résultats de l'étude australienne

Cette étude a confirmé à la fois la sécurité et l'efficacité de l'algorithme combinant un test de dépistage d'anticorps antiplasmodiaux très sensible, le test EIA, effectué au moins 4 mois après la dernière potentielle exposition aux plasmodies, avec des tests supplémentaires (test d'antigènes et de l'ADN plasmodiaux). Cette stratégie de test a permis la réintégration plus rapide de plus de 132 000 donneurs au don de composants cellulaires, ce qui correspond à un taux de récupération annuel moyen de plus de 60 000 unités de globules rouges et 7 000 unités de plaquettes au cours des trois années d'étude. Ce gain en composants cellulaires a été obtenu sans diminution mesurable de la sécurité, comme l'a témoigné l'absence de cas de PPT signalés au cours de la période correspondante. Sachant que l'efficacité de la stratégie de test dépendait fortement de la performance du test de dépistage, l'EIA de Newmarket pour le paludisme s'est révélé exemplaire. Le délai de 4 mois observé avant le test aurait permis l'élimination des résultats faussement négatifs, qui auraient pu être observés à cause de la fenêtre sérologique. L'efficacité de la stratégie dépendait également du respect strict des critères de sélection des

donneurs éligibles (c'est-à-dire > 4 mois après l'exposition à risque), puis à mettre adéquatement en "quarantaine" leurs globules rouges en attendant l'achèvement des tests de détection des anticorps antiplasmodiaux. L'incapacité à atteindre cet objectif avec un niveau élevé de contrôle des processus, pourrait compromettre la sécurité de la stratégie en permettant la libération de globules rouges non testés ou "non conformes".

Une des limites de l'algorithme d'après les auteurs de l'étude était qu'il n'incluait pas un test d'anticorps de confirmation, et donc certains échantillons EIA RR auraient pu être faussement positifs avec pour conséquence une attribution incorrecte de statut « Réactif-Non-parasitaire ». Cependant, la spécificité de 100 % estimée, bien que dérivée d'un ensemble de données limitées, suggère que cela aurait été rare et donc l'impact sur la récupération des composants cellulaires était minime.

L'intérêt de la stratégie de test vis-à-vis de *P. knowlesi* est inconnu. Cependant, un certain niveau de réactivité croisée pour les anticorps dirigés contre *P. knowlesi* est indiqué sur la base de la capacité du test à détecter les anticorps de *P. ovale* et *P. malariae* malgré le fait qu'il ne comporte que des antigènes spécifiques de *P. falciparum* et *P. vivax*.

La présence du test ICT dans l'algorithme bien que la PCR soit le test qui permette de définir le statut infectieux du donneur, est soutenue par sa rapidité dans l'identification des donneurs parasitémiques, et donc leur prise en charge précoce sachant que tout retard est un facteur de risque d'évolution vers la gravité. [3]

La stratégie australienne est une stratégie modèle de prévention du paludisme post-transfusionnel, et les preuves en sont le gain en concentrés de globules rouges et de plaquettes en plus du risque presque inchangé de PPT par rapport à l'ancienne stratégie basée uniquement sur le questionnaire (1,1 contre 0.9 par million de dons). Les pays qui, comme l'Australie avant la mise en place de la stratégie du dépistage ciblé, ne sélectionnent leurs donneurs que sur la base de questionnaire pourraient l'envisager tout en l'adaptant à leur réalité. L'efficacité de la stratégie dépendant non seulement du choix judicieux des tests à réaliser chez les donneurs, mais aussi d'un contrôle de processus rigoureux, les intéressés doivent donc se munir du nécessaire (infrastructures et personnel qualifié ou formé en ce sens) afin d'atteindre ce niveau d'efficacité.



IIV. Recommendations



Le paludisme est une affection non chronique et sa transmission par transfusion sanguine peut être prévenue. Le Maroc se trouvant dans la même situation épidémiologique que la France, la Grande Bretagne et l’Australie, la stratégie de prévention adéquate est donc une exclusion temporaire de tout candidat donneur présentant des facteurs de risque d’exposition (délai d’exclusion variable selon que le risque soit réel ou supposé), puis un dépistage par la recherche d’anticorps antiplasmodiaux au terme de la durée de la contre-indication.

Nous proposons donc que le questionnaire pré-don, intègre les éléments pouvant permettre d’identifier tout facteur de risque d’exposition aux plasmodies tels que : un voyage vers un pays impaludé, la naissance et/ou la résidence dans un pays impaludé, un diagnostic positif du paludisme ; et de fournir des informations complémentaires telles que : la durée du séjour si voyage ainsi que la date du dernier retour d’un pays impaludé, la date d’arrêt des symptômes si paludisme avéré.

Une fois les donneurs avec des risques d’exposition identifiés grâce au questionnaire, nous recommandons que comme suivant les directives européennes (figure 40) :

- Les donneurs avec les antécédents avérés de paludisme soient exclus pendant les 3 ans suivant la guérison ;
- Les donneurs de retour des zones impaludées soient exclus du don pendant les 4 mois suivant leur retour à condition qu’ils soient asymptomatiques durant cette période ;
- Les donneurs de retour des zones impaludées et ayant présenté une fièvre évocatrice d’un accès palustre mais non diagnostiqué, soient exclus pendant les 4 mois suivant les symptômes.

Quant au test de dépistage, nous proposons qu’un test d’anticorps utilisant plusieurs antigènes soit utilisé. Seraient éligibles au test (figure 40) :

- Les donneurs avec des antécédents de paludisme et dont 3 ans se sont écoulés après la guérison ;
- Les donneurs de retour des zones impaludées après la durée de la contre-indication. Pour ceux ayant passé les 5 premières années de leur vie dans ces zones et ceux ayant

passé un séjour continu de plus de 6 mois, nous proposons que comme en France leur don soit testé à chaque donation pendant les trois ans suivant leur retour, car présentent un facteur de risque de transmission élevé du fait de leur long séjour, donc une possibilité qu'il y ait une prémunition qui se soit installée.

Pour la méthodologie du dépistage (figure 41), nous proposons qu'un test initial soit réalisé. Ce test initial si non réactif alors le don serait étiqueté « conforme » et continuerait son parcours dans la chaîne. Par-contre, si réactif alors le test serait refait, mais cette fois en double et dans les mêmes conditions que le premier. Si les deux sont non réactifs alors le don serait étiqueté « conforme ». En revanche, si un ou les deux sont réactifs alors le don serait étiqueté « non conforme jeter les composants cellulaires, plasma pour fractionnement uniquement ». Nous proposons que ce don réactif répétable soit utilisé pour le fractionnement, car les procédés utilisés rendent impossible la survie du parasite et donc même s'il était présent dans le don, ne représenterait pas un risque. Devant la réactivité répétée, nous proposons des examens complémentaires. Ces examens complémentaires permettront d'une part, une prise en charge adéquate des donneurs, et d'autre part une réintégration plus rapide des donneurs ne portant plus de parasites. Tout d'abord, la goutte épaisse devrait être réalisée. Si positive alors le frottis sanguin serait réalisé pour la spéciation, puis le donneur serait notifié et orienté vers une prise en charge spécialisée. Tout ceci serait noté sur le dossier du donneur, et il serait intéressant de contacter le donneur à posteriori pour le suivi. Si goutte épaisse négative alors la PCR serait réalisée pour la confirmation. Si PCR positive, le donneur serait notifié et également orienté vers une prise en charge adéquate. En revanche, si PCR négative, nous recommandons une exclusion temporaire au don de 4 mois et en fonction des besoins, ceux-ci pourraient être des sources de plasma pour fractionnement pendant la durée de la contre-indication temporaire. En effet, cette disposition que nous proposons se justifie par le fait que la PCR négative n'implique pas obligatoirement que le donneur ne soit plus porteur du parasite. Cette durée de 4 mois servirait à l'organisme d'éliminer les anticorps si le sujet n'est plus porteur du parasite, ce qui négativerait le prochain test de dépistage au prochain don après les 4 mois.

Cette démarche que nous proposons est en fait inspiré de l'algorithme de l'étude australienne. Cependant, nous avons remplacé la première analyse complémentaire par la goutte épaisse, car

nous jugeons que l'urgence pour laquelle l'immunochromatographie est prévue n'a pas lieu d'être, dans la mesure où les donneurs passent par l'entretien médical avant le test, de ce fait s'ils étaient symptomatiques alors ils seraient automatiquement écartés et orientés vers une prise en charge. La goutte épaisse ayant un seuil de détection plus bas limiterait le nombre de personnes éligibles à la PCR donc réduirait le coût des analyses complémentaires.

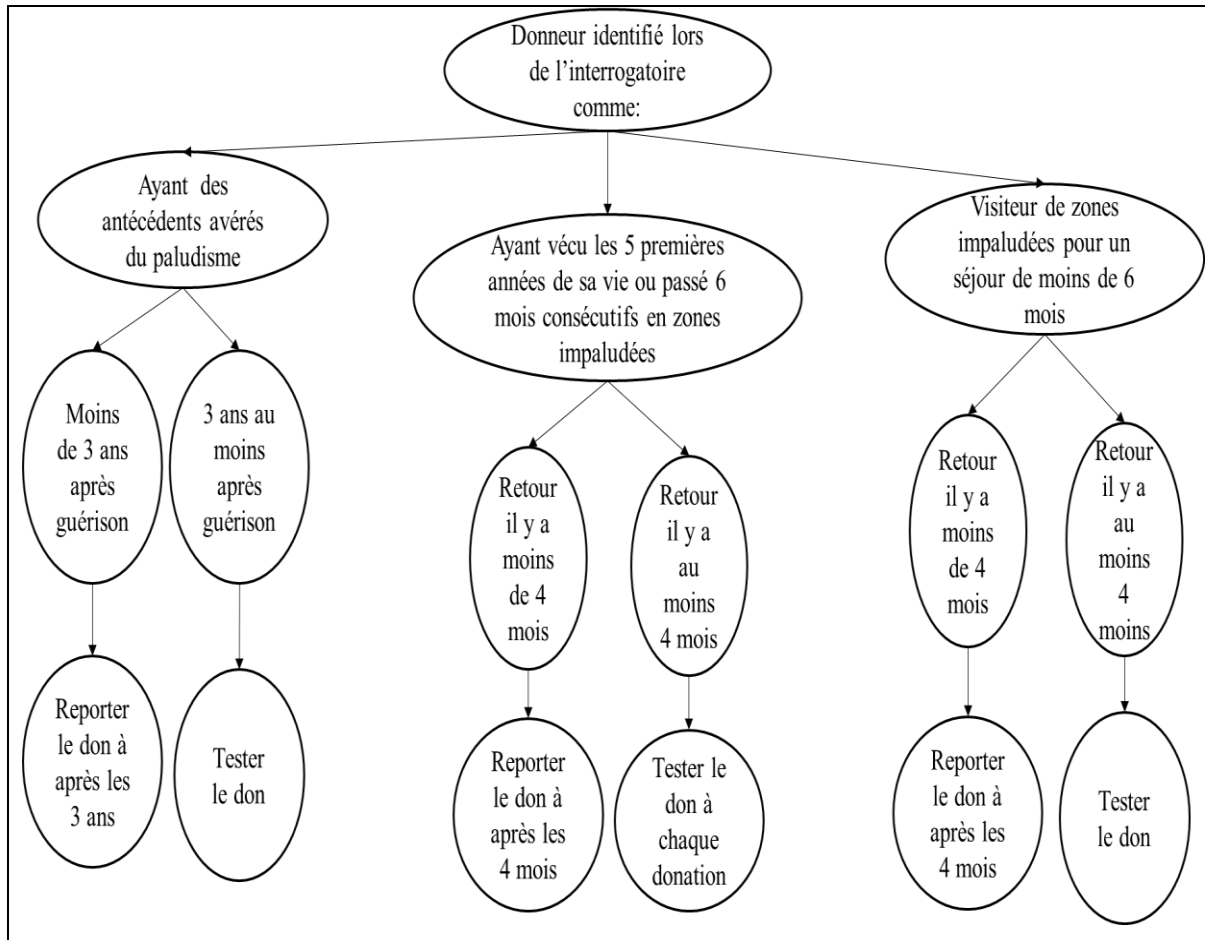
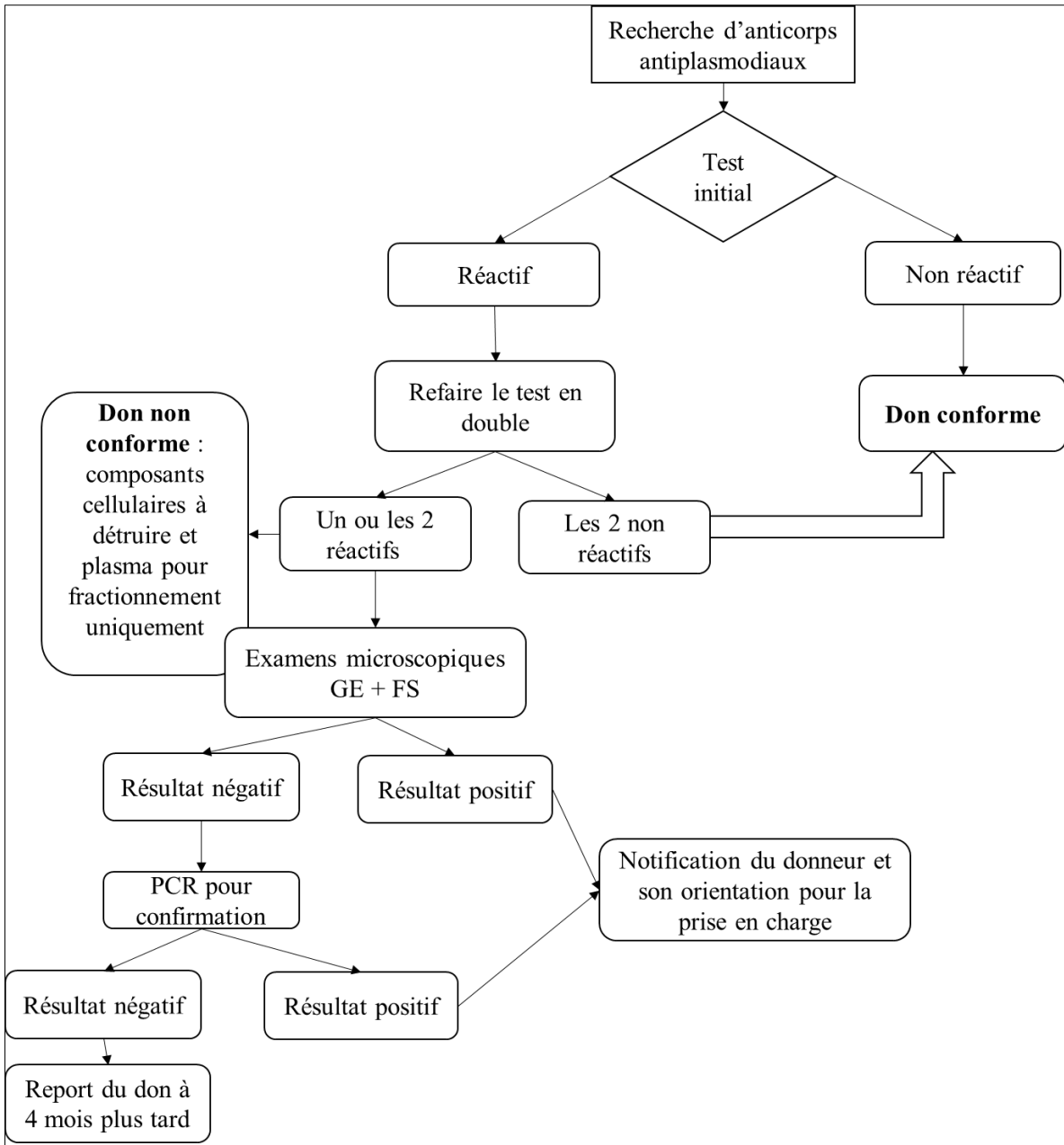


Figure 40 : Algorithme recommandé pour la sélection des donneurs



FS : frottis sanguin ; GE : goutte épaisse.

Figure 41 : Algorithme de test recommandé

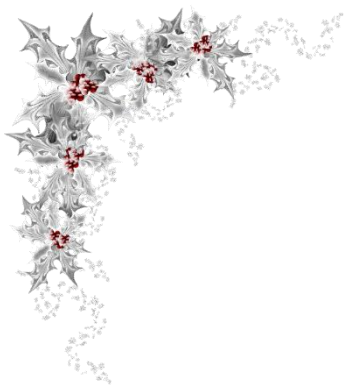


Conclusion

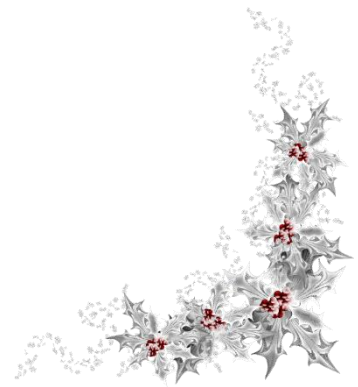


Au Maroc où le paludisme n'est plus endémique depuis plus de 10 ans, la sérologie comme test initial puis l'examen microscopique et la PCR comme analyses complémentaires après une sélection clinique minutieuse constituent la stratégie la plus appropriée du point de vue efficacité et coût au regard de la prévention du paludisme post-transfusionnel. La sécurité dépendant du test initial, le plus performant devrait être choisi. Le test idéal n'existant pas, cette stratégie est en réalité un compromis entre la prévention du paludisme post-transfusionnel et la minimisation des pertes en produits sanguins. L'hémovigilance receveurs doit être renforcée, et *Plasmodium* devrait faire partie des agents à chercher si fièvre post-transfusionnelle suspectée d'être d'origine infectieuse, afin d'éviter tout délaiement de diagnostic, pouvant être fatal.

L'une des limites de notre travail est le manque d'évaluation de gain en produits sanguins, de coût de revient et du risque résiduel de paludisme transfusionnel associés à la stratégie proposée. Nous proposons donc qu'une étude évaluant ces trois paramètres soit réalisée, ce qui pourrait constituer un argument en faveur ou non de la mise en place d'une telle stratégie.



Résumés



RESUME

Titre : Paludisme post-transfusionnel : prévention dans le cadre de la qualification biologique des dons.

Auteur : TCHAKONDO Aïchatou

Mots clés : hémovigilance, paludisme post-transfusionnel, prévention, tests de dépistage des dons, transfusion sanguine.

Plasmodium, l'agent responsable du paludisme, fait partie des agents infectieux mettant en cause l'innocuité des produits sanguins labiles et menaçant la sécurité des receveurs.

Dans le cadre de la prévention de sa transmission transfusionnelle, la disposition prise au Maroc consiste à l'éviction définitive de tout candidat donneur ayant séjourné en zone d'endémie palustre. Bien que cette disposition soit efficace, elle engendre des pertes en produits sanguins ; pertes pouvant être évitées si d'autres stratégies sont mises en œuvre.

En vue de proposer une stratégie assurant à la fois la sécurité et la minimisation des pertes en produits sanguins labiles, nous avons dans un premier temps revu les mécanismes cellulaires associés au paludisme au cours de l'infection normale ; ensuite passé en revue quelques cas de paludisme post-transfusionnel et les modalités associées ; pris connaissance des critères de sélection de donneurs au regard de la prévention du paludisme post-transfusionnel de quelques pays ; et enfin nous avons comparé les différentes cibles servant à la mise en évidence d'une infection palustre, afin de trouver la plus appropriée pour le dépistage des dons.

Nous en avons déduit que pour assurer la sécurité des receveurs tout en palliant les pertes, il faudrait une stratégie associant l'éviction temporaire de tout candidat donneur ayant été potentiellement exposé aux plasmodies, de durée variable selon le type de donneur, et le dépistage par la sérologie au terme de cette durée d'éviction. Sachant qu'aucune stratégie parfaite n'existe encore, l'hémovigilance doit être renforcée afin que tout incident soit pris en charge sans délai dans l'intérêt du patient receveur.

ABSTRACT

Title: Transfusion transmitted malaria: prevention as part of blood screening.

Author: TCHAKONDO Aïchatou

Key words: Blood transfusion, blood screening tests, haemovigilance, prevention, transfusion transmitted malaria.

Plasmodium, the agent responsible for malaria, is one of the infectious agents challenging the safety of labile blood products and threatening the safety of recipients.

As a measure of prevention of its transmission through transfusion, the policy taken in Morocco consists of the definitive eviction of any candidate donor who has been in a malaria endemic area. Although this measure is effective, it results in blood component losses that can be avoided if other strategies are implemented.

In order to propose a strategy to ensure both safety and minimization of labile blood product losses, we first reviewed the cellular mechanisms associated with malaria during normal infection; then reviewed some cases of transfusion transmitted malaria and the associated modalities; We then reviewed the donor selection criteria for the prevention of transfusion transmitted malaria in a few countries. Finally, we compared the different targets used to detect malaria infection in order to find the most appropriate one for the blood screening test.

We have concluded that to ensure the safety of recipients while compensating for losses, a strategy that combines temporary deferral of all donor candidates who have been potentially exposed to plasmodia, for a variable period of time depending on the type of donor, and screening by serology at the end of this deferral period should be developed. Since no perfect strategy exists yet, haemovigilance must be strengthened so that any incident is managed without delay in the interest of the recipient patient.

ملخص

العنوان: الملاريا بعد نقل الدم: الوقاية في سياق التأهيل البيولوجي للتبرعات

الكاتبة: أيتشأتو تشاكوندو

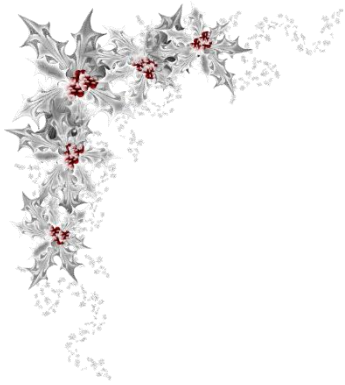
الكلمات الرئيسية: نقل الدم، والملاريا بعد نقل الدم، والوقاية، واختبارات فحص التبرع، والبقظة

البلاسموديوم، العامل المسبب للملاريا، هو أحد العوامل المعدية التي تقوض سلامة منتجات الدم الشفهية وتهدد سلامة المتلقين

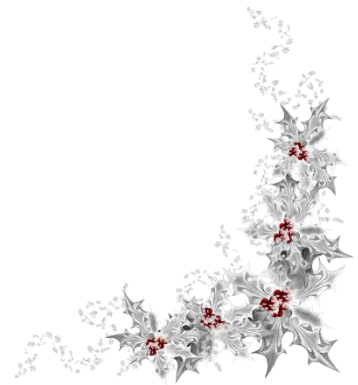
وفي سياق الوقاية من انتقاله بنقل الدم، يتمثل الإجراء المتخذ في المغرب الإستبعاد النهائي لأي متبرع مكث في منطقة موبوءة بالملاريا. على الرغم من أن هذا الإجراء فعال، إلا أنه يسبب خسائر منتجات الدم؛ الخسائر التي يمكن تجنبها إذا تم تنفيذ استراتيجيات أخرى

من أجل اقتراح استراتيجية تضمن السلامة وتقليل فقدان منتجات الدم الشفهية، قمنا أولاً بمراجعة الآليات الخلوية المرتبطة بالملاريا أثناء العدوى الطبيعية. ثم استعرض بعض حالات الملاريا بعد نقل الدم والآليات المرتبطة بها؛ معرفة معايير اختيار المتبرعين للوقاية من الملاريا بعد نقل الدم في بعض البلدان؛ وأخيراً قارنا الأهداف المختلفة المستخدمة لتحديد عدوى الملاريا من أجل تحديد الأنسب لفحص التبرعات.

استنتجنا أنه لضمان سلامة المتلقين مع التكفل بالخسائر، ينبغي أن تكون هناك استراتيجية تجمع بين الإستبعاد المؤقت لأي مرشح مانح يحتمل أن يكون قد تعرض للإصابة ب البلاسموديوم ، لفترة متفاوتة تبعاً لنوع المتبرع، وفحص المصل خلال فترة الإستبعاد هاته. مع العلم أنه لا توجد استراتيجية مثالية حتى الآن ، لذلك يجب تعزيز اليقظة بحيث يتم التكفل بأي حادث دون تأخير وذلك لمصلحة الشخص المتلقي.



Annexes



Annexe I : Document de préparation du donneur à l'entretien préalable au don de sang

HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION
MOHAMED V
CENTRE DE TRANSFUSION SANGUIN
DES F.A.R
FICHE DE RENSEIGNEMENT DU DONNEUR

N° D'ordre :

- Prénom :

- Nom :

- Grade : Mle.....

- Unité :

- Date et Lieu de Naissance :

- Groupe Sanguin :

- Taille : Poids.....

- Taux d'H.P : T.A.....

ANTECEDANTS PERSONNEL :

- Acupuncture :

- Talaouage :

- Oreille percée :

Séjours à l'étranger

* Afrique :

* Moyen Orient :

* Europe :

* U.S.A :

- Intervention chirurgicale :

- Transfusion : Radiothérapie

MEDICAMENTEUX :

- Antibiotique :

- Anticoagulants :

- Antiepileptique :

- Tranquillisants :

- Hypotensieux :

- Pillule :

- Acide Acétyl Salicylique :

- Gamaglobulines :

- Sérum Anti-Tétanique :

VACCINS:

- TA BDT :

- B.C.G :

- Grippe :

- Hépatite :

ALLERGIE:

-Allergie :

Maladies Virales :

-H.I.V :

-Hépatite :

-Grippe :

-Oreillons :

-Zona :

-Varicelle :

-Mononucléose :

(Bactériennes) :

-Brucellose :

-Syphilis :

-Urétérte Aigue :

-U.Chronique :

(Parasitaires) :

-Drepanocytose :

-Paludisme :

DATE DES DONS

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Annexe II : Indice Parasitaire Annuel du paludisme (IPA)

❖ Calcul et interprétation

- L'IPA est nombre de tests positifs pour le paludisme, par millier d'habitants, dans un espace géographique donné, au cours de l'année considérée.

$$\text{IPA} = \frac{\text{nombre de tests positifs pour le paludisme}}{\text{population résidente au cours de la période considérée}} \times 1000$$

- La positivité résulte de la vérification de la présence du parasite dans la circulation sanguine de la personne infectée, par des tests de laboratoire spécifiques.
- Il estime le risque de paludisme survenant dans une population donnée à un moment précis, et la population exposée au risque de contracter la maladie. Il traduit également l'exposition d'individus à la piquûre d'anophèles femelles infectés par le protozoaire du genre *Plasmodium*.
- En fonction des valeurs d'IPA exprimées, le risque de survenue du paludisme ou d'exposition aux piquûres d'anophèles femelles infectés est dit faible, moyen ou élevé (tableau XV).

Tableau XVI : Risque de paludisme associé aux valeurs d'IPA

Valeurs d'IPA	Risque de paludisme associé
0.1 – 9.9	Faible
10.0 – 49.9	Moyen
≥ 50.0	Elevé

❖ Applications

- Analyser les variations démographiques, géographiques et temporelles de la distribution des cas de paludisme, dans le cadre de l'ensemble des actions de surveillance épidémiologique et environnementale de la maladie.
- Contribuer à l'évaluation et à l'orientation des mesures de lutte contre les vecteurs anophèles.
- Soutenir les processus de planification, de gestion et d'évaluation des politiques et actions de santé visant à lutter contre les maladies à transmission vectorielle.

❖ Limites

- Exprime le nombre de tests positifs et non les cas de paludisme, qui peuvent donner lieu à des enregistrements en double, lorsque le même patient est soumis à plusieurs tests.
- Il est mieux adapté à l'analyse comparative des zones d'endémie circonscrites, où toute la population à risque de contracter le paludisme s'y trouve. La sensibilité de

l'indicateur est donc réduite lorsqu'il est appliqué à de grandes zones géographiques, où se trouvent des populations non exposées.

- La stratification des zones à risque peut représenter des difficultés pour le calcul de l'indicateur, en raison de l'indisponibilité éventuelle des données démographiques requises.
- Couvre l'ensemble des formes cliniques du paludisme, sans identifier les espèces plasmodium circulantes, qui ont une signification différente dans la dynamique de transmission, de traitement et d'évolution de la maladie.



Références bibliographiques

1. Ahmadpour E, Foroutan-Rad M, Majidiani H, Moghaddam SM, Hatam-Nahavandi K, Hosseini S-A, Rahimi MT, Barac A, Rubino S, Zarean M *et al*: Transfusion-Transmitted Malaria: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infectious Diseases* 2019, 6(7).
2. Allain JP, Owusu-Ofori S, Bates I: Blood transfusion in sub-Saharan Africa. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2004, 6(1):16-23.
3. Seed CR, Kee G, Wong T, Law M, Ismay S: Assessing the safety and efficacy of a test-based, targeted donor screening strategy to minimize transfusion transmitted malaria. *Vox Sang* 2010, 98(3 Pt 1):e182-192.
4. Meyer F, Moncharmont P, Rivoire B, Barlet V, Houze S, Blanc Pattin V, Danquigny AL, Augey L: Transmission transfusionnelle de *Plasmodium malariae*. A propos d'un cas. In: *XII^{ème} Congrès National D'hémovigilance Et De Sécurité Transfusionnelle* Lyon, 23,24 Et 25 Novembre 2016. LYON, FRANCE; 2016: 1-16.
5. FDA: Revised Recommendations to Reduce the Risk of Transfusion-Transmitted Malaria. In. Edited by Research CfBEa; 2020: 17.
6. El Mezouari EM, Belhadj A, Ziani M, Boughanem M, Moutaj R: Severe imported malaria in adults: a retrospective study of thirteen cases admitted to the Intensive Care Unit in Marrakech. *Pan Afr Med J* 2016, 25:179-179.
7. HAS: Évaluation des actes de diagnostic biologique des infections à Plasmodium. In. France: Haute Autorité de Santé; 2016: 104.
8. Id Hajji L: Les stocks de sang au plus bas : le besoin est immédiat, permanent et il augmente. In: *Medias24*. Maroc; 2018.
9. Bruce-Chwatt LJ: Transfusion malaria. *Bull World Health Organ* 1974, 50(3-4):337-346.
10. Candolfi E: Le paludisme transfusionnel, les mesures de prévention. *Transfusion Clinique et Biologique* 2005, 12:107-113.
11. Historique de la transfusion sanguine [<https://www.ints.fr/TransfusionHistorique.aspx>]
12. Payard J, Payard JM, de la Roy YDR, Giraud JR: Le paludisme transfusionnel: A propos d'un cas récent. *Revue Française de Transfusion* 1970, 13(2):181-187.

13. Mungai M, Tegtmeier G, Chamberland M, Parise M: Transfusion-transmitted malaria in the United States from 1963 through 1999. *N Engl J Med* 2001, 344(26):1973-1978.
14. Lupascu G, Bossie-Agavriiloaei A, Bona C, Ioanid L, Smolinski M: [The value of the immunofluorescent reaction in the detection of asymptomatic parasitemia due to *Plasmodium malariae*]. *Bull World Health Organ* 1967, 36(3):485-490.
15. O'Brien SF, Ward S, Gallian P, Fabra C, Pillonel J, Kitchen AD, Davison K, Seed CR, Delage G, Steele WR *et al*: Malaria blood safety policy in five non-endemic countries: a retrospective comparison through the lens of the ABO risk-based decision-making framework. *Blood Transfus* 2019, 17(2):94-102.
16. Mangano VD, Perandin F, Tiberti N, Guerriero M, Migliaccio F, Prato M, Bargagna L, Tais S, Degani M, Verra F *et al*: Risk of transfusion-transmitted malaria: evaluation of commercial ELISA kits for the detection of anti-*Plasmodium* antibodies in candidate blood donors. *Malar J* 2019, 18(1):17.
17. Slinger R, Giulivi A, Bodie-Collins M, Hindieh F, John RS, Sher G, Goldman M, Ricketts M, Kain KC: Transfusion-transmitted malaria in Canada. *Cmaj* 2001, 164(3):377-379.
18. Kitchen AD, Barbara JA, Hewitt PE: Documented cases of post-transfusion malaria occurring in England: a review in relation to current and proposed donor-selection guidelines. *Vox Sang* 2005, 89(2):77-80.
19. Maâchi Idrissi L: Paludisme transfusionnel : À propos d'un cas Rabat, MAROC: Universite Mohammed V Faculte De Medecine Et De Pharmacie -RABAT; 2011.
20. Jaulin P, Lefrère JJ: Les premières transfusions sanguines en France (1667–1668). *Transfusion Clinique et Biologique* 2010, 17(4):205-217.
21. Transfusion sanguine [https://www.who.int/topics/blood_transfusion/fr/]
22. Lefrère JJ, Rouger P: *Transfusion Sanguine*, 5e édition edn; 2015.
23. OMS: Aide mémoire pour les programmes nationaux de transfusion sanguine. In.: WHO; 2004: 1-2.
24. Garraud O, Elghouzzi M-H: Le risque parasitaire transfusionnel: quels contrôles au regard de la directive européenne? *Transfusion Clinique et Biologique* 2005, 12(3):275-285.

25. Danic B, Gouézec H, Bigant E, Thomas T: Les incidents du prélèvement. *Transfusion Clinique et Biologique* 2005, 12(2):153-159.
26. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine In: *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*. vol. version 2021; 2021.
27. Samouh Y: Don de sang : état actuel au Maroc- Étude Transversale Auprès Des Étudiants-. Rabat-Maroc: Université Mohammed V – Rabat Faculté De Médecine Et De Pharmacie - Rabat; 2018.
28. Lahjouji K: Rapport annuel 2011. Maroc: CNTSH-Maroc; 2011.
29. Gross S: Organisation de la chaîne transfusionnelle Garantir l'autosuffisance des besoins en France et un risque minimal. *La Revue du praticien* 2018, 68(9):1008-1012.
30. LE CIRCUIT DE LA POCHE DE SANG [<https://www.dondusang.nc/comprendre-importance-don-du-sang/circuit-poche-de-sang/>]
31. ALAMI A: Décret n° 2-94-20 (22 jourmada II 1416) 16 novembre 1995 pris pour l'application de la loi n° 03-94 relative au don, au prélèvement et à l'utilisation du sang humain. In. Rabat, Maroc: Ministère de la Santé – Direction de la réglementation et du contentieux; 1995: 1-7.
32. ALAMI A: Dahir n° 1-95-133 du 19 safar 1416 (18 juillet 1995) portant promulgation de la loi n° 03-94 relative au don, au prélèvement et à l'utilisation du sang humain. In. Rabat, Maroc: Ministère de la Santé - Direction de la réglementation et du contentieux; 1995: 1-6.
33. Zahir A: Guide pour la sélection médicale des donneurs du sang. In. Edited by CNTSH. Rabat, Maroc; 2011: 1-8.
34. Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique. In. France; 2006: 1-76.
35. Kerléguer A, El Ghouzzi M-H, Morel P: La qualification biologique du don et la sécurité transfusionnelle. *Revue Francophone des Laboratoires* 2012, 2012(439, Part 1):33-41.

36. Qualification et préparation - Qualification Biologique du Don : Tests sérologiques [<https://www.toutsurlatransfusion.com/preparation-qualification-biologique-du-don/qualification/serologie.php>]
37. Code de la santé publique sous-section 2 : Analyses biologiques et tests de dépistage. (Articles D1221-6 à D1221-16). In. France: Légifrance; 2018.
38. BIOFORMA: Immuno-Hématologie et groupes sanguins, vol. 26. France: BIOPFORMA; 2002.
39. Le test d'agglutination : mise en évidence de la réaction antigène-anticorps
40. Dre Gwen Clarke F: Les composants sanguins. In: *Guide De La Pratique Transfusionnelle*. edn. Canada: Société Canadienne du Sang; 2017: 1-16.
41. Poche de sang quadruple IMUFLEX® [<https://www.medicalexpo.fr/prod/terumo-bct/product-75244-850059.html>]
42. Simple Double et Triple Sac de Sang [<http://www.surgicalcloth.com/surgical-instrument/single-double-and-triple-blood-bag.html>]
43. Solheim BG: Pathogen reduction of blood components. *Transfus Apher Sci* 2008, 39(1):75-82.
44. Solheim BG, Seghatchian J: Update on pathogen reduction technology for therapeutic plasma: an overview. *Transfus Apher Sci* 2006, 35(1):83-90.
45. HAS, ANSM: Transfusion De Plasma Thérapeutique : Produits, Indications. In. France; 2012: 15.
46. El Chaar M, Atwal S, Freimanis GL, Dinko B, Sutherland CJ, Allain JP: Inactivation of Plasmodium falciparum in whole blood by riboflavin plus irradiation. *Transfusion* 2013, 53(12):3174-3183.
47. OMS: Procédures transfusionnelles. In: *L'utilisation clinique du sang en Médecine interne Obstétrique Pédiatrie Chirurgie et anesthésie Traumatologie et soins aux brûlés*. Genève, Suisse; 1997: 101-134.
48. Bahi S: Évaluation des pratiques transfusionnelles à L'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech Marrakech, Maroc Université Cadi Ayyad, Faculté de Médecine et de Pharmacie - Marrakech; 2016.

49. Francis R: La distribution et la délivrance des produits sanguins labiles. *Hématologie* 2010, 16(4):302-309.
50. Roubinet F: La distribution des produits sanguins labiles et le risque transfusionnel. *Revue Française des Laboratoires* 2003, 2003(355):53-54.
51. Booth C, Allard S: Blood transfusion. *Medicine* 2017, 45(4):244-250.
52. Hémovigilance [[https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Hemovigilance/L-hemovigilance-et-son-organisation/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Hemovigilance/L-hemovigilance-et-son-organisation/(offset)/0)]
53. Tazi I, Loukmas L, Benchemsi N: Hémovigilance : bilan 1995–2003 Casablanca. *Transfusion Clinique et Biologique* 2005, 12(3):257-274.
54. Tiberghien P: The best blood product and its best use for each patient: An evolving role for hemovigilance? *Transfusion Clinique et Biologique* 2019, 26(3):188-191.
55. Hauser L, Beyloune A, Simonet M, Bierling P: Hémovigilance donneur : quel apport pour la sécurité du donneur et du receveur. *Transfusion Clinique et Biologique* 2013, 20(2):99-103.
56. ANSM: 17^{ème} rapport national d'hémovigilance., vol. 17. France; 2020.
57. Hervé I, Simonet M, Rebibo D, Leconte des Floris MF, Taouqi-Le Cann M, Jbilou S, Brunet A: La gestion des informations post-don : un élément fondamental de la sécurité transfusionnelle. *Transfusion Clinique et Biologique* 2010, 17(5):296-300.
58. Gautier A, Boudjedir K, Sandid I, Adda R, Benkebil M, Sainte-Marie I: Hémovigilance receveurs, état des connaissances. *Transfusion Clinique et Biologique* 2016, 23(4):270-271.
59. Maurière D, Goetz C, Gette S, Renaudier P: Une expérience de recherche active des EIR : TACO. *Transfusion Clinique et Biologique* 2016, 23:271.
60. Habibi A, Mekontso-Dessap A, Guillaud C, Michel M, Razazi K, Khellaf M, Chami B, Rieux C, Godeau B, Galactéros F *et al*: Hémolyse post-transfusionnelle retardée chez des patients drépanocytaires adultes ; caractéristiques, évolutions et traitements de 99 épisodes. *La Revue de Médecine Interne* 2016, 37:A83-A84.
61. Rieux C, De Meyer E, Bachir D, Boudjedir K: Hémolyses drépanocytaires : où en sommes-nous ? *Transfusion Clinique et Biologique* 2016, 23(4):271-272.

62. Cabre P: Pistes pour améliorer la déclaration des effets indésirables receveur (EIR) dans un établissement de santé (ES). *Transfusion Clinique et Biologique* 2016, 23(4):271.
63. Amat-Roze J-M: Aspect de la géographie du paludisme. *L'Information Géographique* 2002:236-243.
64. WHO: WORLD MALARIA REPORT 2020 : 20 years of global progress and challenges. In. Geneva: World Health Organization; 2020.
65. Paludisme [<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>]
66. Chappuis F, Loutan L: Malaria et altitude. *Revue Médicale Suisse* 2003, -1.23002.
67. Clara L, Sylvaine T: Géographie de la santé : espaces et sociétés Espaces et territoires du paludisme. *Géoconfluences* 2012.
68. Pages F, Orlandi-Pradines E, Corbel V: Vecteurs du paludisme: biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2007, 37(3):153-161.
69. Les dossiers thématiques de l'IRD : Vaincre le paludisme [https://suds-en-ligne.ird.fr/paludisme/systemes/gen_plasmodium03.html]
70. Mouchet J: Vecteurs et facteurs d'environnement du paludisme. *Transfusion Clinique et Biologique* 1999, 6(1):35-43.
71. Robert V, Carnevale P: *Bio-écologie*. In: *Les anophèles Biologie, transmission du Plasmodium et lutte antivectorielle* IRD éditions edn. Marseille; 2009: 47-86.
72. Carnevale P, Robert V: *La transmission vectorielle des plasmodies humaines*. In: *Les anophèles Biologie, transmission du Plasmodium et lutte antivectorielle*. IRD Editions edn. Marseille; 2009: 146-186.
73. Kiszewski A, Mellinger A, Spielman A, Malaney P, Sachs SE, Sachs J: A global index representing the stability of malaria transmission. *Am J Trop Med Hyg* 2004, 70(5):486-498.
74. Hommel M: Morphologie, biologie et cycle des Plasmodium parasites de l'homme. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 2007, 191(7):1235-1246.

75. Lee K-S, Divis PCS, Zakaria SK, Matusop A, Julin RA, Conway DJ, Cox-Singh J, Singh B: Plasmodium knowlesi: reservoir hosts and tracking the emergence in humans and macaques. *PLoS Pathog* 2011, 7(4):e1002015.
76. ANOFEL: Paludisme. In: *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*. 3 edn. Edited by Masson e. France; 2014.
77. OMS: Planches pour le diagnostic microscopique du paludisme. Genève, Suisse: WHO; 2010.
78. WHO: Severe Malaria. *Tropical Medicine and International Health* 2014, volume 19 7-131.
79. Dayananda KK, Achur RN, Gowda DC: Epidemiology, drug resistance, and pathophysiology of Plasmodium vivax malaria. *J Vector Borne Dis* 2018, 55(1):1-8.
80. Singh B, Daneshvar C: Human infections and detection of Plasmodium knowlesi. *Clin Microbiol Rev* 2013, 26(2):165-184.
81. Trudel L: Identification Morphologique des Parasites de la Malaria. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2005.
82. Paludisme [https://www.memobio.fr/html/para/pa_fi_pal.html]
83. inrs: Paludisme *Plasmodium spp.* In., 05/2019 edn: Eficatt; 2019: 1-6.
84. Pradel G, Garapaty S, Frevert U: Proteoglycans mediate malaria sporozoite targeting to the liver. *Mol Microbiol* 2002, 45(3):637-651.
85. Mota MM, Pradel G, Vanderberg JP, Hafalla JC, Frevert U, Nussenzweig RS, Nussenzweig V, Rodríguez A: Migration of Plasmodium sporozoites through cells before infection. *Science* 2001, 291(5501):141-144.
86. Silvie O, Rubinstein E, Boucheix C, Mazier D: [CD81: a tetraspanin implicated in Plasmodium infection]. *Med Sci (Paris)* 2003, 19(2):169-171.
87. Garraud O: Mechanisms of transfusion-linked parasite infection. *Transfusion Clinique et Biologique* 2006, 13(5):290-297.
88. Simpson JA, Silamut K, Chotivanich K, Pukrittayakamee S, White NJ: Red cell selectivity in malaria: a study of multiple-infected erythrocytes. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999, 93(2):165-168.

89. Maier AG, Cooke BM, Cowman AF, Tilley L: Malaria parasite proteins that remodel the host erythrocyte. *Nature Reviews Microbiology* 2009, 7(5):341-354.
90. Rowe JA, Kyes SA: The role of Plasmodium falciparum var genes in malaria in pregnancy. *Mol Microbiol* 2004, 53(4):1011-1019.
91. Marti M, Baum J, Rug M, Tilley L, Cowman AF: Signal-mediated export of proteins from the malaria parasite to the host erythrocyte. *J Cell Biol* 2005, 171(4):587-592.
92. Cooke BM, Lingelbach K, Bannister LH, Tilley L: Protein trafficking in Plasmodium falciparum-infected red blood cells. *Trends Parasitol* 2004, 20(12):581-589.
93. Lanzer M, Wickert H, Krohne G, Vincensini L, Braun Breton C: Maurer's clefts: a novel multi-functional organelle in the cytoplasm of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes. *Int J Parasitol* 2006, 36(1):23-36.
94. Wickert H, Krohne G: The complex morphology of Maurer's clefts: from discovery to three-dimensional reconstructions. *Trends Parasitol* 2007, 23(10):502-509.
95. Hanssen E, Sougrat R, Frankland S, Deed S, Klonis N, Lippincott-Schwartz J, Tilley L: Electron tomography of the Maurer's cleft organelles of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes reveals novel structural features. *Mol Microbiol* 2008, 67(4):703-718.
96. Egan TJ: Physico-chemical aspects of hemozoin (malaria pigment) structure and formation. *J Inorg Biochem* 2002, 91(1):19-26.
97. Brabin BJ, Romagosa C, Abdelgalil S, Menéndez C, Verhoeff FH, McGready R, Fletcher KA, Owens S, D'Alessandro U, Nosten F *et al*: The sick placenta-the role of malaria. *Placenta* 2004, 25(5):359-378.
98. Idro R, Jenkins NE, Newton CR: Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria. *Lancet Neurol* 2005, 4(12):827-840.
99. Luse SA, Miller LH: Plasmodium Falciparum Malaria. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1971, 20(5):655-660.
100. Argy N, Houzé S: Paludisme grave : de la physiopathologie aux nouveautés thérapeutiques. *Journal des Anti-infectieux* 2014, 16(1):13-17.

101. Craig A, Scherf A: Molecules on the surface of the Plasmodium falciparum infected erythrocyte and their role in malaria pathogenesis and immune evasion. *Mol Biochem Parasitol* 2001, 115(2):129-143.
102. Newbold C, Warn P, Black G, Berendt A, Craig A, Snow B, Msobo M, Peshu N, Marsh K: Receptor-specific adhesion and clinical disease in Plasmodium falciparum. *Am J Trop Med Hyg* 1997, 57(4):389-398.
103. Gay F, Zougbedé S, N'Dilimabaka N, Rebollo A, Mazier D, Moreno A: Cerebral malaria: What is known and what is on research. *Revue Neurologique* 2012, 168(3):239-256.
104. Clark IA, Rockett KA, Cowden WB: Possible central role of nitric oxide in conditions clinically similar to cerebral malaria. *Lancet* 1992, 340(8824):894-896.
105. Combes V, Taylor TE, Juhan-Vague I, Mège JL, Mwenechanya J, Tembo M, Grau GE, Molyneux ME: Circulating endothelial microparticles in malawian children with severe falciparum malaria complicated with coma. *Jama* 2004, 291(21):2542-2544.
106. Gérardin P, Rogier C, Ka AS, Jouvencel P, Brousse V, Imbert P: Prognostic value of thrombocytopenia in African children with falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2002, 66(6):686-691.
107. Francischetti IM, Seydel KB, Monteiro RQ, Whitten RO, Erexson CR, Noronha AL, Ostera GR, Kamiza SB, Molyneux ME, Ward JM *et al*: Plasmodium falciparum-infected erythrocytes induce tissue factor expression in endothelial cells and support the assembly of multimolecular coagulation complexes. *J Thromb Haemost* 2007, 5(1):155-165.
108. Yeo TW, Lampah DA, Gitawati R, Tjitra E, Kenangalem E, Piera K, Price RN, Duffull SB, Celermajer DS, Anstey NM: Angiopoietin-2 is associated with decreased endothelial nitric oxide and poor clinical outcome in severe falciparum malaria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008, 105(44):17097-17102.
109. Souza RM, Ataíde R, Dombrowski JG, Ippólito V, Aitken EH, Valle SN, Álvarez JM, Epiphanyo S, Marinho CR: Placental histopathological changes associated with Plasmodium vivax infection during pregnancy. *PLoS Negl Trop Dis* 2013, 7(2):e2071.

110. Achur RN, Kakizaki I, Goel S, Kojima K, Madhunapantula SV, Goyal A, Ohta M, Kumar S, Takagaki K, Gowda DC: Structural interactions in chondroitin 4-sulfate mediated adherence of Plasmodium falciparum infected erythrocytes in human placenta during pregnancy-associated malaria. *Biochemistry* 2008, 47(47):12635-12643.
111. Verra F, Angheben A, Martello E, Giorli G, Perandin F, Bisoffi Z: A systematic review of transfusion-transmitted malaria in non-endemic areas. *Malaria journal* 2018, 17(1):36-36.
112. Kitchen A, Mijovic A, Hewitt P: Transfusion-transmitted malaria: current donor selection guidelines are not sufficient. *Vox Sang* 2005, 88(3):200-201.
113. Faruk J: Blood transfusion malaria: A literature review. *Annals of Nigerian Medicine* 2016, 10(2):49-57.
114. Owusu-Ofori AK, Parry C, Bates I: Transfusion-transmitted malaria in countries where malaria is endemic: a review of the literature from sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2010, 51(10):1192-1198.
115. Garraud O, Relave J, Flori P, Perraut R: [Post-transfusion malaria: is the risk irreconcilable with biological silence?]. *Transfus Clin Biol* 2004, 11(2):87-94.
116. WHO: Blood Donor Selection Guidelines on Assessing Donor Suitability for Blood Donation. Geneva, Switzerland; 2012.
117. Saleun JP: Le paludisme transfusionnel : risque et prevention. *Médecine et Maladies Infectieuses* 1981, 11(6):363-366.
118. Chattopadhyay R, Majam VF, Kumar S: Survival of Plasmodium falciparum in human blood during refrigeration. *Transfusion* 2011, 51(3):630-635.
119. Dover AS, Schultz MG: Transfusion-induced malaria. *Transfusion* 1971, 11(6):353-357.
120. Soulard V, Bosson-Vanga H, Lorthiois A, Roucher C, Franetich JF, Zanghi G, Bordessoulles M, Tefit M, Thellier M, Morosan S *et al*: Plasmodium falciparum full life cycle and Plasmodium ovale liver stages in humanized mice. *Nat Commun* 2015, 6:7690.
121. Reesink HW: European strategies against the parasite transfusion risk. *Transfusion Clinique et Biologique* 2005, 12(1):1-4.

122. Pereira BI, Nazareth C, Malcata L, Alves H, Fernández JR, Sargento C, da Cunha S: [Transfusion-transmitted protozoal infections: what is the risk in non-endemic countries?]. *Acta Med Port* 2011, 24 Suppl 4:897-906.
123. Houzé S: Paludisme : gestion des immuno-tolérants dans la prévention du risque transfusionnel. *Transfusion Clinique et Biologique* 2019, 26(3):192-194.
124. Blood Donor Screening [https://www.cdc.gov/malaria/blood_banks.html]
125. Sanitária ANdV: Resolução de Diretoria Colegiada n° 343/2002. Diário Oficial da União de 13 de dezembro de 2002. In. Brasil; 2002: 52.
126. Freitas DRC, Duarte EC: Normative evaluation of blood banks in the Brazilian Amazon region in respect to the prevention of transfusion-transmitted malaria. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2014, 36(6):394-402.
127. Tayou Tagny C, Mbanya D, Garraud O, Lefrère JJ: Sécurité transfusionnelle : paludisme et don de sang en Afrique. *Transfusion Clinique et Biologique* 2007, 14(5):481-486.
128. Kitchen AD, Chiodini PL, Tossell J: Detection of malarial DNA in blood donors--evidence of persistent infection. *Vox Sang* 2014, 107(2):123-131.
129. Kitchen AD, Chiodini PL: Malaria and blood transfusion. *Vox Sang* 2006, 90(2):77-84.
130. Durieux M-F: Diagnostic biologique du paludisme. *Actualités Pharmaceutiques* 2018, 57(574):25-29.
131. Desoubeaux G, Chandenier J: Diagnostic biologique du paludisme d'importation. *Revue Francophone des Laboratoires* 2017, 2017(497):34-43.
132. Kinde G, Oke J, Gnahoui I, Massougbojji A: The risk of malaria transmission by blood transfusion at Cotonou, Benin. *Sante* 2000, 10(6):389-392.
133. Singh G, Urhekar A, Singh R: Fluorescence Based Methods for Rapid Diagnosis of Malaria. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences* 2015, 4:832-839.
134. Berry A, Iriart X, Magnaval J-F: Nouvelles méthodes de diagnostic du paludisme. *Revue Francophone des Laboratoires* 2009, 2009(416):65-70.
135. Ali MS, Yousif AG, Mustafa MS, Ibrahim MH: Evaluation of malaria parasite screening procedures among Sudanese blood donors. *Clin Lab Sci* 2005, 18(2):69-73.

136. Le Rapport sur le paludisme dans le monde 2019 en un clin d'oeil
137. David K: Analyse immuno-épidémiologique des anticorps antiparasitaires et rôle du répertoire anticorps auto-réactifs dans la protection contre le Paludisme en Côte d'Ivoire. Abidjan, Côte d'Ivoire Université Félix Houphouët-Boigny; 2017.
138. Schéma principe de l'immunofluorescence indirecte [https://www.researchgate.net/figure/FIGURE-M3-Schema-representant-le-principe-de-limmunofluorescence-indirecte_fig11_30514081/actions#reference]
139. Chiodini PL, Hartley S, Hewitt PE, Barbara JA, Lalloo K, Bligh J, Voller A: Evaluation of a malaria antibody ELISA and its value in reducing potential wastage of red cell donations from blood donors exposed to malaria, with a note on a case of transfusion-transmitted malaria. *Vox Sang* 1997, 73(3):143-148.
140. Garraud O, Andreu G, Elghouzzi MH, Laperche S, Lefrère JJ: Measures to prevent transfusion-associated protozoal infections in non-endemic countries. *Travel Med Infect Dis* 2007, 5(2):110-112.
141. Kitchen AD, Lowe PH, Lalloo K, Chiodini PL: Evaluation of a malarial antibody assay for use in the screening of blood and tissue products for clinical use. *Vox Sang* 2004, 87(3):150-155.
142. Seed CR, Cheng A, Davis TM, Bolton WV, Keller AJ, Kitchen A, Cobain TJ: The efficacy of a malarial antibody enzyme immunoassay for establishing the reinstatement status of blood donors potentially exposed to malaria. *Vox Sang* 2005, 88(2):98-106.
143. Le Cam S, Guillet M, Barlet-Excoffier V, Maugard C, Narboux C, Gallian P: Évaluation d'une stratégie de dépistage sérologique du Paludisme par 2 tests ELISA chez les donneurs nés en zone d'endémie. *Transfusion Clinique et Biologique* 2019, 26(3, Supplement):S100.
144. Ali MS, Kadaru AM: In vitro processing of donors' blood with quinine for elimination of malaria parasites. *Saudi Med J* 2006, 27(7):986-991.
145. Ali MS, Kadaru AG: In vitro processing of donor blood with sulfadoxine-pyrimethamine for eradication of transfusion-induced malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2005, 73(6):1119-1123.

146. Owusu-Ofori S, Kusi J, Owusu-Ofori A, Freimanis G, Olver C, Martinez CR, Wilkinson S, Mundt JM, Keil SD, Goodrich RP *et al*: Treatment of Whole Blood With Riboflavin and UV Light: Impact on Malaria Parasite Viability and Whole Blood Storage. *Shock* 2015, 44 Suppl 1(Suppl 1):33-38.
147. Allain JP, Owusu-Ofori AK, Assennato SM, Marschner S, Goodrich RP, Owusu-Ofori S: Effect of Plasmodium inactivation in whole blood on the incidence of blood transfusion-transmitted malaria in endemic regions: the African Investigation of the Mirasol System (AIMS) randomised controlled trial. *Lancet* 2016, 387(10029):1753-1761.



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 humaine.
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne 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.



قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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 إلي 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.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 93

سنة: 2021

الملاريا بعد نقل الدم: الوقاية في سياق التأهيل البيولوجي للتبرعات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 00 / 00 / 2021

من طرف

السيدة أيتشاتو تشاكوندو

من مواليد 14 فبراير 1996 في توغو

لنيل شهادة

الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الرئيسية: نقل الدم، والملاريا بعد نقل الدم، والوقاية، واختبارات فحص التبرع، واليقظة

أعضاء لجنة التحكيم:	
رئيس	السيد سمير سياه أستاذ التدبير - إعادة التدوير
مشرف	السيد عبد القادر بلمكي أستاذ علم الأحياء
عضو	السيد سعد مراني أستاذة علم الفيروسات
عضو	السيد طارق دندان مدربو إصلاح طبي
عضو	السيدة نجية العمراوي طبيب مسؤول عن الترويج والاتصال في اللجنة الوطنية للنهوض بالمرأة والرباط