

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

ANNEE: 2012

THESE N°: 178

**PALUDISME GRAVE  
CHEZ LA FEMME ENCEINTE  
(A PROPOS D'UN CAS AVEC REVUE DE LA LITTERATURE )**

**THESE**

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

**PAR**

**Mr. Mohammed Saïd BOUYA**

*Né le 01 Janvier 1982 à Guelmim*

*De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES** : Paludisme grave - Femme enceinte- *Plasmodium falciparum*.

**JURY**

<b>Mr. A. BAITE</b> Professeur d'Anesthésie-Réanimation	<b>PRESIDENT</b>
<b>Mr. S. SIAH</b> Professeur d'Anesthésie-Réanimation	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mr. D. MOUSSAOUI RAHALI</b> Professeur de Gynécologie-Obstétrique	} <b>JUGES</b>
<b>Mr. B. MIMOUNI</b> Professeur de Parasitologie	
<b>Mme. N. MESSAOUDI</b> Professeur d'Hématologie Biologique	

بِسْمِ اللَّهِ الْعَلِيمِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى اللَّهُ  
عَلَيْكَ  
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



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

*UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI*

*FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT*

**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

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

**PROFESSEURS :**

**Février, Septembre, Décembre 1973**

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Mars, Avril et Septembre 1980**

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

### Mai et Octobre 1981

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

### Mai et Novembre 1982

- |     |                              |                             |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 11. | Pr. ABROUQ Ali*              | Oto-Rhino-Laryngologie      |
| 12. | Pr. BENOMAR M'hammed         | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. | Pr. BENSOUHA Mohamed         | Anatomie                    |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif      | Chirurgie Thoracique        |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie                 |

### Novembre 1983

- |     |                               |                     |
|-----|-------------------------------|---------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*      | Pneumo-phtisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina            | Pédiatrie           |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad          | Neurochirurgie      |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie        |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine       | Cardiologie         |

### Décembre 1984

- |     |                                  |                         |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed*            | Neurochirurgie          |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie           |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz            | Médecine Interne        |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi         | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek *               | Immuno-Hématologie      |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif            | Chirurgie               |

### Novembre et Décembre 1985

- |     |                                       |   |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima                 | Cardiologie                               |
| 28. | Pr. BENSAID Younes                    | Pathologie Chirurgicale                   |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie                                |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain *                    | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali                       | Pneumo-phtisiologie                       |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed                    | Oto-Rhino-laryngologie                    |

### Janvier, Février et Décembre 1987

- |     |                                       |                              |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali                         | Radiologie                   |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid                       | Pathologie Chirurgicale      |
| 35. | Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie           |
| 36. | Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq   | Pneumo-phtisiologie          |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma                   | Cardiologie                  |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah*             | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh                | Traumatologie Orthopédie     |

- |     |                              |                    |
|-----|------------------------------|--------------------|
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan           | Médecine Interne   |
| 42. | Pr. OHAYON Victor*           | Médecine Interne   |
| 43. | Pr. YAHYAOUI Mohamed         | Neurologie         |

Décembre 1988

- |     |                                 |                          |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique    |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida              | Radiologie               |
| 46. | Pr. FAIK Mohamed                | Urologie                 |
| 47. | Pr. HERMAS Mohamed              | Traumatologie Orthopédie |
| 48. | Pr. TOLOUNE Farida*             | Médecine Interne         |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- |     |                                     |                          |
|-----|-------------------------------------|--------------------------|
| 49. | Pr. ADNAOUI Mohamed                 | Médecine Interne         |
| 50. | Pr. AOUNI Mohamed                   | Médecine Interne         |
| 51. | Pr. BENAMEUR Mohamed*               | Radiologie               |
| 52. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali      | Cardiologie              |
| 53. | Pr. CHAD Bouziane                   | Pathologie Chirurgicale  |
| 54. | Pr. CHKOFF Rachid                   | Pathologie Chirurgicale  |
| 55. | Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH | Pédiatrique              |
| 56. | Pr. HACHIM Mohammed*                | Médecine-Interne         |
| 57. | Pr. HACHIMI Mohamed                 | Urologie                 |
| 58. | Pr. KHARBACH Aïcha                  | Gynécologie -Obstétrique |
| 59. | Pr. MANSOURI Fatima                 | Anatomie-Pathologique    |
| 60. | Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda      | Neurologie               |
| 61. | Pr. SEDRATI Omar*                   | Dermatologie             |
| 62. | Pr. TAZI Saoud Anas                 | Anesthésie Réanimation   |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- |     |                                     |                         |
|-----|-------------------------------------|-------------------------|
| 63. | Pr. AL HAMANY Zaïtounia             | Anatomie-Pathologique   |
| 64. | Pr. ATMANI Mohamed*                 | Anesthésie Réanimation  |
| 65. | Pr. AZZOUZI Abderrahim              | Anesthésie Réanimation  |
| 66. | Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM        | Néphrologie             |
| 67. | Pr. BELKOUCHI Abdelkader            | Chirurgie Générale      |
| 68. | Pr. BENABDELLAH Chahrazad           | Hématologie             |
| 69. | Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale      |
| 70. | Pr. BENSOUDA Yahia                  | Pharmacie galénique     |
| 71. | Pr. BERRAHO Amina                   | Ophthalmologie          |
| 72. | Pr. BEZZAD Rachid                   | Gynécologie Obstétrique |
| 73. | Pr. CHABRAOUI Layachi               | Biochimie et Chimie     |
| 74. | Pr. CHANA El Houssaine*             | Ophthalmologie          |
| 75. | Pr. CHERRAH Yahia                   | Pharmacologie           |
| 76. | Pr. CHOKAIRI Omar                   | Histologie Embryologie  |
| 77. | Pr. FAJRI Ahmed*                    | Psychiatrie             |
| 78. | Pr. JANATI Idrissi Mohamed*         | Chirurgie Générale      |
| 79. | Pr. KHATTAB Mohamed                 | Pédiatrie               |

- |     |                                     |  |
|-----|-------------------------------------|--|
| 80. | Pr. NEJMI Maati                     | Anesthésie-Réanimation                         |
| 81. | Pr. OUAALINE Mohammed*              | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 82. | Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH | Pharmacologie                                  |
| 83. | Pr. TAOUFIK Jamal                   | Chimie thérapeutique                           |

Décembre 1992

- |     |                                     |                         |
|-----|-------------------------------------|-------------------------|
| 84. | Pr. AHALLAT Mohamed                 | Chirurgie Générale      |
| 85. | Pr. BENOUDA Amina                   | Microbiologie           |
| 86. | Pr. BENSOUADA Adil                  | Anesthésie Réanimation  |
| 87. | Pr. BOUJIDA Mohamed Najib           | Radiologie              |
| 88. | Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza          | Gastro-Entérologie      |
| 89. | Pr. CHRAIBI Chafiq                  | Gynécologie Obstétrique |
| 90. | Pr. DAOUDI Rajae                    | Ophthalmologie          |
| 91. | Pr. DEHAYNI Mohamed*                | Gynécologie Obstétrique |
| 92. | Pr. EL HADDOURY Mohamed             | Anesthésie Réanimation  |
| 93. | Pr. EL OUAHABI Abdessamad           | Neurochirurgie          |
| 94. | Pr. FELLAT Rokaya                   | Cardiologie             |
| 95. | Pr. GHAFIR Driss*                   | Médecine Interne        |
| 96. | Pr. JIDDANE Mohamed                 | Anatomie                |
| 97. | Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 98. | Pr. TAGHY Ahmed                     | Chirurgie Générale      |
| 99. | Pr. ZOUHDI Mimoun                   | Microbiologie           |

Mars 1994

- |      |                                     |   |
|------|-------------------------------------|---|
| 100. | Pr. AGNAOU Lahcen                   | Ophthalmologie                          |
| 101. | Pr. AL BAROUDI Saad                 | Chirurgie Générale                      |
| 102. | Pr. BENCHERIFA Fatiha               | Ophthalmologie                          |
| 103. | Pr. BENJAAFAR Nouredine             | Radiothérapie                           |
| 104. | Pr. BENJELLOUN Samir                | Chirurgie Générale                      |
| 105. | Pr. BEN RAIS Nozha                  | Biophysique                             |
| 106. | Pr. CAOUI Malika                    | Biophysique                             |
| 107. | Pr. CHRAIBI Abdelmjid               | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 108. | Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT     | Gynécologie Obstétrique                 |
| 109. | Pr. EL AOUAD Rajae                  | Immunologie                             |
| 110. | Pr. EL BARDOUNI Ahmed               | Traumato-Orthopédie                     |
| 111. | Pr. EL HASSANI My Rachid            | Radiologie                              |
| 112. | Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne                        |
| 113. | Pr. EL KIRAT Abdelmajid*            | Chirurgie Cardio- Vasculaire            |
| 114. | Pr. ERROUGANI Abdelkader            | Chirurgie Générale                      |
| 115. | Pr. ESSAKALI Malika                 | Immunologie                             |
| 116. | Pr. ETTAYEBI Fouad                  | Chirurgie Pédiatrique                   |
| 117. | Pr. HADRI Larbi*                    | Médecine Interne                        |
| 118. | Pr. HASSAM Badredine                | Dermatologie                            |
| 119. | Pr. IFRINE Lahssan                  | Chirurgie Générale                      |
| 120. | Pr. JELTHI Ahmed                    | Anatomie Pathologique                   |
| 121. | Pr. MAHFOUD Mustapha                | Traumatologie - Orthopédie              |

- |                                       |                             |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| 122. Pr. MOUDENE Ahmed*               | Traumatologie- Orthopédie   |
| 123. Pr. OULBACHA Said                | Chirurgie Générale          |
| 124. Pr. RHRAB Brahim                 | Gynécologie –Obstétrique    |
| 125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie                |
| 126. Pr. SLAOUI Anas                  | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

Mars 1994

- |                                 |                            |
|---------------------------------|----------------------------|
| 127. Pr. ABBAR Mohamed*         | Urologie                   |
| 128. Pr. ABDELHAK M'barek       | Chirurgie – Pédiatrie      |
| 129. Pr. BELAIDI Halima         | Neurologie                 |
| 130. Pr. BRAHMI Rida Slimane    | Gynécologie Obstétrique    |
| 131. Pr. BENTAHILA Abdelali     | Pédiatrie                  |
| 132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  | Gynécologie – Obstétrique  |
| 133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  | Traumatologie – Orthopédie |
| 134. Pr. CHAMI Ilham            | Radiologie                 |
| 135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae | Ophthalmologie             |
| 136. Pr. EL ABBADI Najia        | Neurochirurgie             |
| 137. Pr. HANINE Ahmed*          | Radiologie                 |
| 138. Pr. JALIL Abdelouahed      | Chirurgie Générale         |
| 139. Pr. LAKHDAR Amina          | Gynécologie Obstétrique    |
| 140. Pr. MOUANE Nezha           | Pédiatrie                  |

Mars 1995

- |  |  |
|--|--|
| 141. Pr. ABOUQUAL Redouane               | Réanimation Médicale                           |
| 142. Pr. AMRAOUI Mohamed                 | Chirurgie Générale                             |
| 143. Pr. BAIDADA Abdelaziz               | Gynécologie Obstétrique                        |
| 144. Pr. BARGACH Samir                   | Gynécologie Obstétrique                        |
| 145. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*             | Urologie                                       |
| 146. Pr. BENAZZOUZ Mustapha              | Gastro-Entérologie                             |
| 147. Pr. CHAARI Jilali*                  | Médecine Interne                               |
| 148. Pr. DIMOU M'barek*                  | Anesthésie Réanimation                         |
| 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation                         |
| 150. Pr. EL MESNAOUI Abbes               | Chirurgie Générale                             |
| 151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila         | Oto-Rhino-Laryngologie                         |
| 152. Pr. FERHATI Driss                   | Gynécologie Obstétrique                        |
| 153. Pr. HASSOUNI Fadil                  | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 154. Pr. HDA Abdelhamid*                 | Cardiologie                                    |
| 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed     | Urologie                                       |
| 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa                  | Ophthalmologie                                 |
| 157. Pr. MANSOURI Aziz                   | Radiothérapie                                  |
| 158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia           | Ophthalmologie                                 |
| 159. Pr. RZIN Abdelkader*                | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale      |
| 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz               | Génétique                                      |
| 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali              | Réanimation Médicale                           |

Décembre 1996

- |                        |            |
|------------------------|------------|
| 162. Pr. AMIL Touriya* | Radiologie |
|------------------------|------------|

163. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
164. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophthalmologie
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
168. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
172. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
174. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

#### Novembre 1997

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

#### Novembre 1998

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

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
206. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
207. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

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

Novembre 2000

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

246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie

Décembre 2001

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

290. Pr. SEFIANI Yasser  
 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
 292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie  
 Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 294. Pr. AMEUR Ahmed \*  
 295. Pr. AMRI Rachida  
 296. Pr. AOURARH Aziz\*  
 297. Pr. BAMOU Youssef \*  
 298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 299. Pr. BENBOUAZZA Karima  
 300. Pr. BENZEKRI Laila  
 301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
 302. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya  
 304. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 305. Pr. CHKIRATE Bouchra  
 306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
 308. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 309. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 310. Pr. EL MANSARI Omar\*  
 311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 313. Pr. HADDOUR Leila  
 314. Pr. HAJJI Zakia  
 315. Pr. IKEN Ali  
 316. Pr. ISMAEL Farid  
 317. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 318. Pr. KRIOULE Yamina  
 319. Pr. LAGHMARI Mina  
 320. Pr. MABROUK Hfid\*  
 321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 325. Pr. OUJILAL Abdelilah  
 326. Pr. RACHID Khalid \*  
 327. Pr. RAISS Mohamed  
 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 329. Pr. RHOU Hakima  
 330. Pr. SIAH Samir \*  
 331. Pr. THIMOU Amal  
 332. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 333. Pr. ZRARA Ibtisam\*

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Urologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

## PROFESSEURS AGREGES :

### Janvier 2004

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

### Janvier 2005

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

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

#### AVRIL 2006

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

447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo - Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo - Phtisiologie

### Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie

484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophthalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophthalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophthalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

### Mars 2009

Pr. BJJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique

Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamyra	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

### Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamyra	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie

Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. ZOUAIDIA Fouad  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. CHADLI Mariama\*

ORL  
Ophtalmologie  
Hématologie  
Anatomie pathologique  
Anatomie pathologique  
Physiologie  
Biochimie chimie  
Microbiologie

### ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

### **PROFESSEURS**

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

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

\* *Enseignants Militaires*



# Dédicaces

*A Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenu*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

*A*

*FEU SA MAJESTE LE ROI*

*HASSAN II*



*Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis*

*A*

*SA MAJESTÉ LE ROI*

*MOHAMED VI*



*Chef suprême et chef d'état major général  
des forces armées royales.*

*Que Dieu le glorifie et préserve son royaume.*

*A*

*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIER*

*MOULAY EL HASSAN*



*Que Dieu le garde.*

*A TOUTE LA FAMILLE ROYALE*



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade*

*ALI ABROUQ :*

*Professeur d'oto-rhino-laryngologie.*

*Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.*

*En témoignage de notre grand respect*

*et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*MOHAMMED HACHIM :*

*Professeur de médecine interne.*

*Directeur de l'HMIMV –Rabat.*

*En témoignage de notre grand respect*

*et notre profonde considération*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

***KHALID LAZRAK:***

*Professeur de Traumatologie Orthopédie.*

*Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.*

*En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

***MOHAMMED JANATI IDRISI:***

*Professeur de Chirurgie viscérale.*

*Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.*

*En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

***HDA ABDELHAMID:***

*Professeur de Cardiologie.*

*Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.*

*En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération*

## *À mon très cher père*

*Le grand militant, qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours pousser à me surpasser dans tout ce que j'entreprends, qui m'a transmit cette rage de vaincre et la faim de savoir.*

*Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.*

*Je te serai cher père reconnaissant toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.*

*J'espère être l'homme et le fils que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.*

*Puisse Dieu te garder et te procurer santé et longue vie.*

## *A ma merveilleuse mère*

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*A mes frères et sœurs*

*Vous avoir tous à mes côtés est le baume de mon existence..*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et de la gratitude pour l'épaule inconditionnelle que vous représentez pour moi.*

*Je ne saurais exprimer mes sentiments fraternels et chers que j'éprouve pour vous tous.*

*Que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.*

*A la famille БОУҮА*

*A la famille АИТБАҢА*

*En témoignage de l'attachement,  
de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.*

*Je vous dédie ce travail avec  
tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

*A la mémoire de ma grand-mère SOUADOU*

*A la mémoire de mon frère HASSAN*

*A la mémoire de ma seconde mère RABIAA*

*J'aurais bien aimé que vous soyez parmi nous pour que vous nous partagiez ce bonheur.*

*Puisse Dieu vous réserver sa démenche à sa bien large miséricorde et vous accueillir en son vaste paradis auprès des prophètes et des saints.*

*À tous mes amis et camarades de promotion*

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendue de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.*

*À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.*

*À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de  
ce travail.*

*Aux enfants d'Afrique.*

*À tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager  
l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien-être physique,  
psychique et social.*



# Remerciements

*A notre maître et président de thèse  
Monsieur le professeur A. Baite  
Professeur d'Anesthésie-Réanimation  
HMI Med-V*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.*

*A notre maître et rapporteur de thèse  
Monsieur le professeur S. Siah  
Professeur d'Anesthésie-Réanimation  
HMI Med-V*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous  
ont énormément marqué.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse  
considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités  
scientifiques et humaines.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre  
profonde gratitude.*

*A notre maître et juge de thèse*  
*Monsieur le professeur B. El Mimouni*  
*Professeur de Parasitologie*  
*HMI Med-V*

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les*  
*membres de notre jury.*

*Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour*  
*vos qualités d'enseignant et votre compétence.*

*A notre maître et juge de thèse*  
*Monsieur le professeur D. Moussaoui Rahali*  
*Professeur de Gynécologie Obstétrique*  
*HMI Med-V*

*Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.*

*Nous vous remercions ce grand honneur que vous nous faites.*

*Veillez accepter, cher maître, ce travail avec toute notre estime et haute considération.*

*A notre maître et juge de thèse  
Monsieur le professeur N. Messaoudi  
Professeur d'Hématologie Biologique  
HMI Med-V*

*Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et  
une simplicité émouvante.*

*C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le  
jury de cette thèse.*

*Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et  
profond respect.*

*À notre maître Monsieur le professeur J. CHAARI  
Professeur de Médecine interne HMI Med-V*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un  
exemple à suivre.*

*Veillez trouver à travers ce modeste travail la manifestation de  
notre plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.*

*A notre maître Monsieur le professeur K, Aboulaala  
Professeur d'Anesthésie-Réanimation HMI Med-V*

*Vous nous avez énormément aidé à la réalisation de ce travail.*

*Nous avons été sensibles à l'amabilité et l'accueil bienveillant que  
vous nous avez réservé en toutes circonstances.*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un  
exemple à suivre.*

*Soyez assuré de notre vive reconnaissance et de notre profond  
respect.*

*Au Dr Y. Benyas, Dr B. Beddouch, Dr H. Baallal,  
Dr O. Chekrouni et Dr O. Elouali*

*Nous vous remercions de votre aide à l'élaboration de ce travail,  
votre soutien était de grand apport.*

*Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.*



# Sommaire

<b>I- INTRODUCTION</b> .....	3
<b>II- OBSERVATION</b> .....	6
<b>III- DISCUSSION</b> : .....	11
A- Définition du paludisme et historique.....	11
B- Epidémiologie : .....	13
1/ Chaine épidémiologique.....	13
a- Agent Pathogène .....	13
a.1- Particularités des espèces .....	13
a.2- Répartition géographique des espèces .....	14
b- Le Vecteur .....	17
2- Aspects Epidémiologiques : .....	19
C- Rappel sur la physiopathologie du paludisme .....	21
1- Cycle plasmodial et physiopathologie humaine .....	21
1.1- Cycle intra-hépatique .....	21
1.2- Cycle intra-érythrocytaire .....	22
2- Terrains particuliers .....	26
2.1 Femmes enceintes .....	26
a. Généralités .....	26
b. Risque Anophélien.....	27
d. Conséquences pour la grossesse .....	29
e. Différences zone stable/ zone instable .....	35
f. Différences P.falciparum/P. vivax.....	37
2.2. Nouveau-né et nourrisson : .....	37

a. Paludisme congénital.....	38
b. Immunité et prémunition.....	39
D- Symptomatologie et Critères de gravité :.....	41
F- Diagnostic biologique.....	49
1. Techniques diagnostiques conventionnelles .....	50
1.1 La biologie non spécifique .....	50
a- Hémogramme .....	50
b- Autres perturbations biologiques .....	50
1.2. Les techniques microscopiques .....	51
a. La goutte épaisse.....	51
b. Le frottis sanguin .....	51
c. Le QBC ® Malaria Test .....	51
2. Nouvelles techniques .....	52
a. Les tests de diagnostic rapide (TDR).....	52
3. Stratégie diagnostique .....	55
E- Prise en charge du paludisme grave chez la femme enceinte: .....	58
1- Mise en condition en unité de soins intensifs+++ :.....	58
2- Traitement antimalarique :.....	59
3- Traitement symptomatique spécifique :.....	61
4- Prise en charge obstétricale:.....	65
F- Prévention.....	67
1- Chimio prophylaxie antipaludique chez la femme enceinte :.....	67
1.1. Pays de groupe 1 : zone sans chloroquino-résistance :.....	72
1.2- Pays de groupe 2 : zone de chloroquinorésistance :.....	73
1.3- Pays de groupe 3: zone de prévalence élevée de chloroquino-résistance ou multi-résistance:.....	74

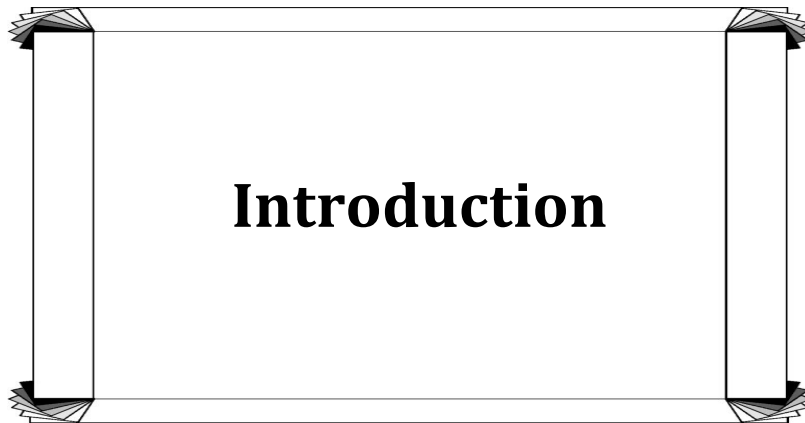
2- Protections contre les vecteurs : .....	75
2.1-Protection mécanique:.....	75
2.2- Protection chimique: .....	75
<b>IV- CONCLUSION</b> .....	<b>81</b>
<b>V- RESUMES</b> .....	<b>84</b>
<b>VI-BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>88</b>



# **Abréviations**

<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé.
<b>AFSSAPS</b>	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
<b>P</b>	: Plasmodium.
<b>A</b>	: Anophèle.
<b>Hb</b>	: Hémoglobine.
<b>TP</b>	: Taux de prothrombine.
<b>TCA</b>	: Taux de céphaline activé.
<b>ASAT</b>	: Aspartate AminoTransferase.
<b>ALAT</b>	: Alanine AminoTransferase.
<b>PAL</b>	: Phosphatase Alcaline.
<b>O2</b>	: Oxygène
<b>Pao2</b>	: Pression Artérielle d'oxygène.
<b>Paco2</b>	: Pression Artérielle de dioxyde de carbone.
<b>pH</b>	: Potentiel Hydrogène.
<b>IV</b>	: Intraveineuse.
<b>IM</b>	: Intramusculaire.
<b>SPO2</b>	: Saturation pulsée en oxygène.
<b>FC</b>	: Fréquence cardiaque.
<b>FR</b>	: Fréquence respiratoire.
<b>OAP</b>	: Œdème aigue du poumon.
<b>TTT</b>	: Traitement.
<b>SDRA</b>	: Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë .
<b>SA</b>	: Semaines d'Aménorrhées.
<b>AG</b>	: Age Gestationnel.

<b>MFIU</b>	: Mort Fœtale In Utero.
<b>RCIU</b>	: Retard de Croissance IntraUtérin.
<b>TNF</b>	: Tumor Necrosis Factor.
<b>IgG</b>	: Immunoglobuline G.
<b>HLA</b>	: Human Leucocyte Antigen.
<b>VM</b>	: Ventilation Mécanique.
<b>VNI</b>	: Ventilation Non Invasive.
<b>PAS</b>	: Pression Artérielle Systolique .
<b>FiO2</b>	: Fraction Inspirée en Oxygène.
<b>ALI</b>	: Acute lung injury (Lésion pulmonaire aigue).
<b>LDH</b>	: Lactate Déshydrogénase.
<b>ADN</b>	: Acide DésoxyriboNucléique.
<b>PCR</b>	: Réaction en Chaîne par Polymérisation
<b>QBC</b>	: Quantitative Buffy Coat.
<b>ATCD</b>	: Antécédent.
<b>CIVD</b>	: Coagulation Intravasculaire Disséminée.

A decorative rectangular frame with a double-line border. The corners are adorned with stylized, layered, fan-like patterns. The word "Introduction" is centered within the frame in a bold, black, serif font.

# **Introduction**

## I- INTRODUCTION

A l'aube du XXIème siècle le paludisme reste encore la première endémie parasitaire du monde et constitue un problème majeur de santé publique dans les pays intertropicaux surtout en Afrique sub-saharien tropiques.

Véritable fléau sanitaire planétaire menaçant 50 % de la population mondiale dont 225 millions de cas annuels. [1]

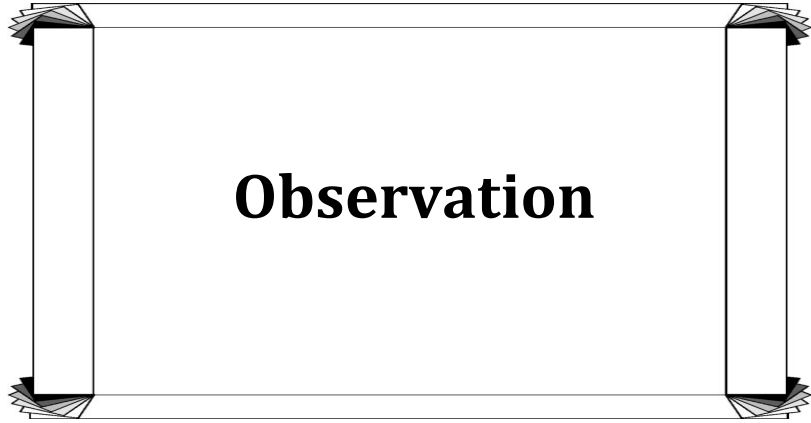
C'est une maladie parasitaire à transmission vectorielle, endémique sous les tropiques, se classe au deuxième rang des causes de mortalité (près de 800 000 décès annuels) derrière la tuberculose. Malgré un arsenal thérapeutique efficace, bien toléré et de plus en plus accessible avec l'appui d'une solidarité internationale, il est difficile de réduire la létalité moyenne des accès graves en dessous de 15 à 20 %. [1]

Il y a 5 espèces de paludisme dont le *plasmodium falciparum* est le plus agressif, presque toujours responsable de la forme grave. Cette dernière est une véritable urgence médicale engageant le pronostic vital. Sans traitement l'évolution est fatale. La quinine de base reste le traitement de référence, malgré des résistances.

Les populations les plus à risque sont clairement établies: Il s'agit des femmes enceintes, des enfants et des personnes immunodéprimées. [2]

Cette affection au cours de la grossesse a suscité beaucoup d'intérêt et de nombreuses études ont été réalisées à travers le monde pour mieux apprécier l'impact du paludisme et de ses complications sur le couple mère-enfant d'une part, et de déterminer les meilleures attitudes pour protéger ce couple à risque d'autre part.

Nous rapportons le cas d'une femme enceinte primipare ayant présenté un paludisme grave au retour d'un voyage aux Iles Comores, A travers cette observation et une revue de la littérature nous exposons les particularités et l'impact de cette affection sur la mère et le fœtus, pour essayer dans un second temps d'établir la meilleure attitude thérapeutique et préventive.



## II- OBSERVATION

Il s'agit d'une patiente de 31 ans, enceinte de 5 mois qui revient d'un séjour de 6 mois aux Iles Comores où elle n'a pas pris de chimioprophylaxie anti-palustre.

Elle est admise au service des urgences de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V pour syndrome fébrile. Aucun antécédent notable n'est décrit. Trois jours avant son hospitalisation, elle a présenté une hyperthermie à 40°C, avec des sueurs et une asthénie.

A l'entrée, la patiente est obnubilée, n'ouvrant pas les yeux spontanément (score de Glasgow à 10). L'examen neurologique retrouve une nuque souple, les réflexes ostéo-tendineux sont présents, il n'existe pas de signe de focalisation. L'abdomen est souple. Présence d'un ictère cutanéomuqueux sans hépatosplénomégalie. La température rectale est à 39°C, la tension artérielle à 130/70 mmHg et la fréquence cardiaque à 120/min. l'auscultation cardio-pulmonaire est normale. On note également une hémorragie conjonctivale.

Par ailleurs, le bilan biologique montre :

- ✓ Une anémie sévère (Hb= 6,5g/d), GB= 12600/mm<sup>3</sup>, taux de plaquettes à 20000/mm<sup>3</sup>.
- ✓ TP à 65% et TCA à 38,6 secondes.
- ✓ Une hyperbilirubinémie: la bilirubine totale à 59mg/l, bilirubine directe à 37mg/L.
- ✓ ASAT à 170 UI/L, ALAT à 126 UI/L, PAL à 169 UI/L.
- ✓ Le Fibrinogène est à 1,39g/L.

- ✓ La gazométrie artérielle montre une PaO<sub>2</sub> à 110mmHg, PaCO<sub>2</sub> à 31mmHg, pH à 7,22 et HCO<sub>3</sub> à 19mmol/l.

La radiographie pulmonaire est sans anomalie. L'échographie abdominopelvienne retrouve un foie de taille normale présentant des calcifications punctiformes du segment IV. L'activité cardiaque et les mouvements fœtaux sont présents. La grossesse est évaluée à 20 semaines d'aménorrhée.

Le diagnostic de paludisme a été posé par la goutte épaisse et le frottis sanguin mince qui ont mis en évidence les trophozoïtes de *Plasmodium falciparum* avec une parasitémie de 10 %

La patiente est admise au service de Réanimation car elle présente plusieurs facteurs de gravité :

- Grossesse de 20 semaines d'aménorrhée.
- Ictère franc.
- Acidose métabolique.
- Parasitémie à 10% (*Plasmodium falciparum*).
- Anémie à 6,5g/dl.

\*Notre patiente a bénéficié d'une mise en condition :

- Oxygénation par masque à haute concentration.
- Monitoring par Scope, pression non invasive (PNI), le pouls la saturation en O<sub>2</sub>, FC, FR.

- La prise de deux voies veineuses de gros calibre 14G, pour corriger la déshydratation par les solutés du remplissage avec prudence pour ne pas démasquer un OAP lésionnel.
- La mise en place d'une sonde à demeure pour surveiller la diurèse.

\*Un traitement parentéral par la quinine est débuté. Une dose de charge 16,7mg/kg de quinine base est administrée à la seringue électrique en 4h. Après la fin de la dose de charge, l'entretien est réalisé par l'administration de 8,3mg/kg de quinine base en 4 heures toutes les 8 heures.

Parallèlement, une évaluation régulière :

- De la glycémie capillaire est réalisée par Dextrostix pour éviter toute hypoglycémie pendant la dose de charge puis toutes les 4 heures.
- Le dosage de la quininémie (10 à 12mg/l) à la 4<sup>ème</sup> heure puis une fois/jours pendant les 3 premiers jours.
- L'électrocardiogramme quotidien (avant et pendant le Traitement) à la recherche d'allongement de l'espace QT.
- Les signes d'imprégnation (cinchonisme) : acouphènes, hypoacousie, vertige et troubles digestifs.

Dix culots palquettaires sont transfusés permettant ainsi une remontée du taux des plaquettes à 60000/mm<sup>3</sup>.

48 heures après le début du traitement on assiste à une amélioration de l'état de conscience, régression de l'ictère, mais persistance d'un état subfébrile à 38°C. Un deuxième contrôle parasitologique est effectué sur frottis mince et retrouve une parasitémie de 0,5%.

Au 5<sup>ème</sup> jour de son hospitalisation, on note l'apparition de douleurs pelviennes et de métrorragies de sang rouge et la survenue d'un avortement spontané complet. L'examen parasitologique du placenta retrouve de nombreux trophozoïtes de *Plasmodium falciparum*.



# Discussion

### III- DISCUSSION :

#### A- Définition du paludisme et historique

Le paludisme (du latin palus = marais) ou malaria (de l'italien mal' aria = mauvais air) est une parasitose causée par un hématozoaire du genre Plasmodium, transmise par la piqûre de certaines espèces de moustiques femelles du genre Anophèles [3].

Cinq espèces de Plasmodium sont impliquées en pathologie humaine: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi*. La forme la plus grave du paludisme est causée par *Plasmodium falciparum* responsable de la majorité des décès.

Il existe, de façon exceptionnelle, des cas de transmission du paludisme par voie materno-fœtale, transfusionnelle, post greffe ou partage de seringue [4].

Le paludisme touche les animaux homéothermes, dont l'homme, depuis des milliers d'années et a eu un impact majeur sur la survie de l'espèce humaine dès le début de l'agriculture il ya 10 000 ans environ. La maladie était présente dans des endroits du monde où elle est inconnue maintenant, comme en Europe et en Amérique du Nord. En Europe, *Plasmodium vivax* a sévit jusqu'en 1958 dans les polders de Belgique et des Pays-Bas [5]. L'épidémie la plus septentrionale connue date de 1861 dans la ville d'Haparanda en Suède (65<sup>0</sup> de latitude nord) [6].

L'ère thérapeutique [3, 5] débute deux siècles avant Jésus-Christ: les chinois utilisent déjà le *qing hao* comme antipyrétique, il s'agit d'une plante médicinale connue sous le nom d'*Artemisia annua* ou armoise annuelle. En 1630, Don Francisco Lopez apprend des indiens du Pérou les vertus curatives de l'écorce de quinquina et ce sont, en 1820, les chimistes français J. Pelletier et J. Caventou qui en isoleront l'alcaloïde actif: la quinine.

En 1880, *Alphonse Laveran*, médecin militaire français à Constantine en Algérie, met en évidence l'agent pathogène dans le sang au sein des globules rouges. Découverte qui lui vaudra le Prix Nobel de médecine en 1907. De 1895 à 1897, la transmission du paludisme par des moustiques du genre Anophèles est soupçonnée par le britannique Sir R.Ross, et est confirmée par l'italien G.B.Grassi en 1898.

Dans les années 1920 et 1930, les progrès thérapeutiques reprennent avec la découverte des premiers antimalariques de synthèse dérivés des aminoquinoléines dont la chloroquine, prélude à la mise au point de toute une série d'antipaludiques.

Les propriétés des insecticides de contact à effet rémanent (Dichloro Diphényl Trichloroéthane DDT) sont établies en 1939 et largement utilisées dès la fin de la seconde guerre mondiale dans la lutte antivectorielle.

Le paludisme est l'infection parasitaire la plus fréquente et est un véritable problème sanitaire (voire économique) sur le plan mondial. En 1955, l'OMS a lancé un programme mondial d'éradication du paludisme. Ce programme a été un succès dans les régions de paludisme instable, où le niveau de transmission était faible. Mais il a malheureusement échoué dans les régions de forte endémie palustre, et notamment en Afrique intertropicale. La situation est devenue préoccupante face à la découverte de souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la chloroquine, ainsi que face à la résistance des moustiques aux insecticides. Devant son demi échec, l'OMS a mis fin à la campagne d'éradication moins de vingt ans plus tard, au profit d'un programme de lutte visant à contenir les effets néfastes du paludisme, plutôt qu'à l'éradiquer [2, 7].

## **B- Epidémiologie :**

### **1/ Chaîne épidémiologique**

#### ***a- Agent Pathogène***

Il se présente sous la forme d'un protozoaire très petit (1 à 2  $\mu\text{m}$  selon les formes) ; la coloration au May-Grünwald-Giemsa montre qu'il est constitué d'un cytoplasme bleu pâle entourant une vésicule nutritive de teinte claire, et contenant un noyau rouge et du pigment brun-doré ou noir (hémozoïne).[5]

#### a.1- Particularités des espèces

Il existe cinq espèces plasmodiales impliquées en pathologie humaine: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P.ovale*, *P.malariae* et *P.knowlesi*. [3]

- *P.falciparum* est l'espèce la plus redoutable, responsable de l'immense majorité des décès. Son incubation est de sept à 12 jours. Il est très rare de voir survenir un accès plus de deux à trois mois après le départ de la zone d'endémie [3]. Les co-infections sont fréquentes avec *P. vivax* [9].
- *P. vivax* a une incubation de 12 jours environ pouvant s'étendre jusqu'à neuf mois ou plus. L'intervalle qui sépare deux accès fébriles est de 48 heures, définissant la fièvre tierce. Il évolue par des accès de reviviscence, variables selon la souche [9]. Sa longévité est de trois ans environ et des cas peuvent survenir malgré une prophylaxie efficace (selon les schémas recommandés en prévention actuellement). Les accès sont en général bénins mais des cas graves ont été signalés [10, 11]. *P. vivax* a la particularité de ne pas reconnaître les globules rouges sans antigène Duffy, circonstance extrêmement fréquente (85%) chez les populations d'Afrique Centrale et Occidentale. Cela procure une certaine protection pour *P. vivax* chez ces

populations [11]. Cependant cette particularité a été récemment remise en question [12].

- *P. ovale* est moins fréquent que *P. falciparum* et *P. vivax*. Il a une incubation de 15 jours à quatre ans. Les rechutes tardives sont possibles jusqu'à cinq ans. En général sa forme est une fièvre tierce bénigne [3].
- *P. malariae* a une incubation de trois semaines environ. Sa longévité est de trois ans au moins et jusqu'à 20 ans. Sa forme est également bénigne et est responsable des fièvres dites quarts [3].
- *P. knowlesi*, plasmodium du singe est proche génétiquement de *P. vivax*, et microscopiquement de *P. malariae*. Il a été découvert en 1965 chez l'Homme sur l'île de Bornéo en Malaisie (mais était connu bien antérieurement chez le singe). Les cas humains sont de plus en plus fréquents. La fièvre est habituellement duale et il n'y a pas d'accès de reviviscence [14]. Il existe un risque d'accès grave, voire de décès [15].

#### a.2- Répartition géographique des espèces [3]

*Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* sont les espèces les plus répandues Sur le plan mondial [2]. [Figure A]

- En Europe, le paludisme a été éradiqué. Des réintroductions temporaires peuvent se produire et des cas isolés survenir: paludisme des aéroports, rares cas de paludisme autochtone comme en Corse en 2006 [16] et en Espagne en 2010 [17] ou encore plus exceptionnellement, un cas de paludisme par accident d'exposition au sang en France en 2009 [18]. C'est donc essentiellement du paludisme d'importation qui sévit en Europe.

- Le paludisme est très largement répandu en Afrique inter-tropicale où coexistent *P.falciparum*, *P.ovale* et pour une moindre part *P.malariae*. Dans certaines zones d'Afrique de l'Est on rencontre également *P. vivax*.

Le paludisme est faible en Afrique du Nord, on trouve de rares cas à *P. vivax* et *P.malariae* dans des zones géographiques restreintes.

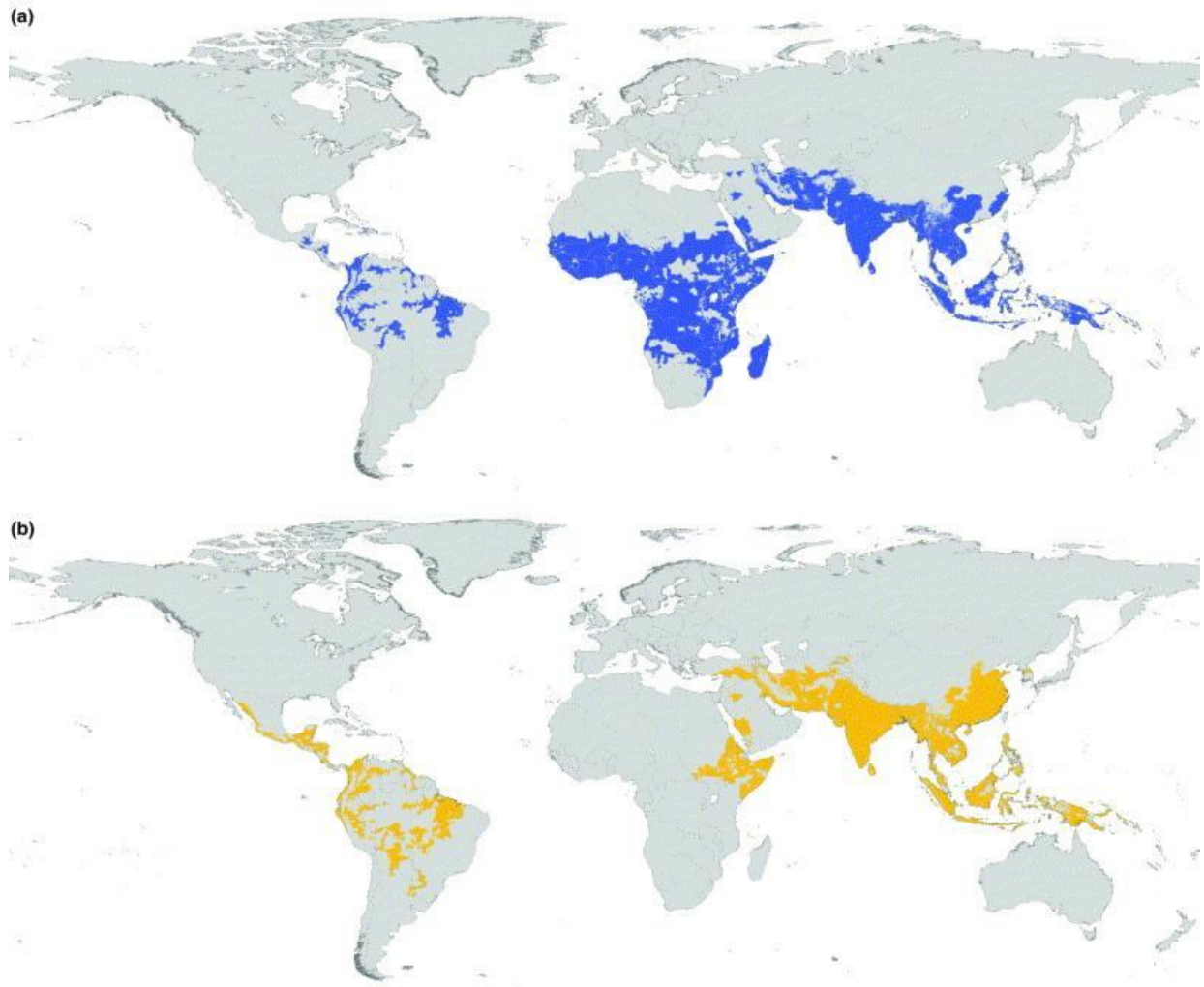
Au Maroc seul le *P.vivax* est responsable du Paludisme autochtone.[19]

- En Amérique du Nord, il n'existe plus de paludisme.

En revanche, en Amérique Centrale, *P. vivax* est majoritairement présent. Les Caraïbes sont indemnes de paludisme sauf Haïti et Saint Domingue.

En Amérique du Sud, il existe d'importants foyers à *P.falciparum* et à *P. vivax*.

- En Océanie, certaines îles comme la Nouvelle-Guinée, les Iles Salomon, le Vanuatu présentent du paludisme. D'autres en sont dépourvues, comme Tahiti et la Nouvelle-Calédonie. L'Australie en est indemne.
- En Asie la transmission de *P.falciparum* et *p. vivax* a lieu essentiellement en milieu rural sous forme de foyers disséminés, Ces dernières années, des cas sporadiques de paludisme à *P.knowlesi* ont été signalés chez des voyageurs revenant de zones forestières humides d'Asie du Sud Est à la portée du vecteur et des singes hôtes de l'infection [10].



**Figure A - Répartition géographique mondiale de *P. falciparum* (a : en haut) et de *P. vivax* (b : en bas) en 2005 [20].**

### ***b- Le Vecteur***

Les Anophèles femelles sont les moustiques vecteurs et hôtes définitifs du parasite Plasmodium responsable du paludisme.

Actuellement 484 espèces sont identifiées, mais seulement une soixantaine d'entre elles sont vectrices du paludisme à l'être humain, le principal vecteur en cause étant Anophèle gambiae sur le continent africain, où il cohabite avec A. funestus et A. arabiensis [21].

Les Anophèles passent par quatre stades dans leur cycle de vie: le stade zygote, larvaire, pupaire et imago (adulte). Les trois premiers stades se déroulent en milieu aquatique et durent entre une et cinq semaines. Le stade adulte se déroule en milieu aérien. [3, 7, 21]

La femelle pique en moyenne entre 23 heures et cinq heures du matin, mais le risque de piqûre existe du coucher au lever du soleil. Elle est attirée par le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) expiré, par la température corporelle, par la transpiration et par des kairomones spécifiques variant d'un individu à l'autre [12]. Des études montrent notamment, que les moustiques sont significativement plus attirés par les femmes enceintes que par les autres femmes, suggérant le rôle hormonal [3] et l'augmentation de la production de CO<sub>2</sub> pendant la grossesse.

Plusieurs facteurs environnementaux influencent la survie et le comportement des Anophèles, en particulier la température, le taux d'humidité, l'altitude et les comportements humains. Chaque espèce a ses propres exigences écologiques.

### ***c- Cycle plasmodial au sein du vecteur*** [Figure B]

L'Anophèle femelle est le vecteur, mais est également l'hôte définitif du parasite Plasmodium. C'est-à-dire que la reproduction sexuée du parasite a lieu dans le corps de l'insecte. Il s'agit du cycle sporogonique ou extrinsèque qui est l'intervalle entre le moment où l'Anophèle femelle est infestée et celui où elle est infestante [7].

Les jeunes imagos ingèrent le parasite la première fois, lorsqu'ils piquent un animal homéotherme infecté par le paludisme. Dans l'estomac du moustique, les gamétocytes du Plasmodium se différencient en gamètes mâles et femelles, puis ils s'unissent pour former un zygote mobile nommé ookinète (ou oocinète). Celui-ci peut pénétrer la paroi stomacale de l'Anophèle pour devenir un oocyste sphérique dont le noyau va se diviser, afin de former au final, des sporozoïtes [21]

La durée de cette maturation en sporozoïte est étroitement dépendante de la température extérieure. La maturation est la plus performante vers 24-25°C (12 jours en moyenne), plus lente si on s'éloigne de cette température (23 jours à 20°C) et nulle en dessous de 15°C ou au dessus de 35°C [7, 21].

L'oocyste finit par se rompre et relâche les sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique.

Lors d'un nouveau repas de sang, l'Anophèle va infecter un hôte intermédiaire, en piquant elle traverse la peau de l'animal homéotherme et transmet via sa salive les sporozoïtes, ainsi que des anticoagulants et certaines enzymes [21].

Pour qu'une femelle devienne infectante pour l'Homme et puisse transmettre ces sporozoïtes, il faut que sa durée de vie soit supérieure à la durée du cycle sporogonique. Ainsi, plus une femelle est âgée, plus elle risque d'être infectante [7].

## 2- Aspects Epidémiologiques :

L'OMS estime, pour l'année 2008, que 247 millions de cas de paludisme sont survenus (il s'agit en immense majorité de cas de paludisme autochtone), dont un million de décès (principalement des enfants vivants en Afrique). En Afrique, un enfant meurt toutes les 45 secondes du paludisme et cette maladie est à l'origine de 20% de l'ensemble des décès d'enfants [2].

Selon le *Rapport sur le paludisme dans le monde 2011*, on a enregistré, en 2010, 216 millions de cas de paludisme (avec une marge d'incertitude comprise entre 149 millions et 274 millions) qui ont causé 655 000 décès (avec une marge d'incertitude comprise entre 537 000 et 907 000), soit une diminution de la mortalité de 25% au niveau mondial par rapport à 2000 et de 33 % dans la Région africaine de l'OMS. La plupart des décès surviennent chez des enfants vivant en Afrique, où chaque minute un enfant meurt du paludisme.[22]

Sur le plan international, on estime que plus de 10 000 cas de paludisme d'importation ont lieu chaque année, le chiffre exact pourrait atteindre 30 000 cas en raison d'une sous notification des cas [10].

La région Afro-tropicale, qui ne compte que 8% de la population mondiale, fournit près de 85% à 90% des cas (200 à 280 millions de cas dont 90% dus à *Plasmodium falciparum*). Chaque année, près de 25 millions de femmes africaines vivant en zone d'endémie palustre en Afrique sub-saharienne portent une grossesse et sont donc susceptibles de s'infecter [26].

Au Maroc, la maladie est Endémo-épidémique, l'Anophèle prolifère après les périodes de pluie. Le *P. vivax* est le plus incriminé dans le paludisme autochtone. La prévalence varie d'une saison à une autre et il n'existe pas de prémunition de la

population ce qui favorise les épidémies. en 1987 : 600 cas de paludisme ont été déclaré. L'an 2002 a été marqué par l'enregistrement du dernier foyer actif de paludisme autochtone. Ainsi, depuis 2004 le Maroc n'a enregistré aucun cas de transmission locale. Ces résultats sont le fruit des efforts consentis sur le plan entomologique et parasitologique, récompensés par l'OMS en 2009 en délivrant au Maroc la certification d'éradication du paludisme autochtone.[23]

Aux États-Unis en 2009, 1 484 cas de paludisme ont été notifiés dont deux cas de paludisme post-transfusionnels, trois cas probables de paludisme congénital et un cas de paludisme secondaire à une greffe de cellules souches. Sur les 1 484 cas, 1 478 étaient des cas importés. On a observé une augmentation de 14% des cas en 2009, en comparaison avec l'année 2008, où 1 298 cas de paludisme avaient été rapportés. En 2009, 19 cas de paludisme concernaient des femmes enceintes sur un total de 478 femmes soit une prévalence de 4% [24].

En Europe, en 2008, 5 848 cas de paludisme ont été notifiés [25]. Moins d'une vingtaine de cas de paludisme autochtone ont été rapportés de 2001 et 2010 [17].

En 2009, sur les 2199 cas de paludisme d'importation, 50 cas concernaient des femmes enceintes soit 2,27% des cas [18].

Dans les zones de transmission palustre élevée, les femmes en âge de procréer acquièrent une immunité antipalustre qui les protège contre le paludisme au cours de la grossesse. Le paludisme chez ces femmes au cours de la grossesse est le plus souvent asymptomatique mais se traduit par des effets chroniques comme l'infection placentaire responsable de prématurité et de faible poids à la naissance et l'anémie. Dans ces zones les primipares et les secundipares font plus d'infections palustres que les multipares. Par ailleurs le risque d'infection palustre est plus élevé au cours du second trimestre (entre la 13ème et la 16ème semaine de gestation) [26, 27, 28].

Dans les zones à transmission instable ou faible, les femmes n'acquièrent pas une immunité antipalustre satisfaisante, de ce fait les complications de l'infection palustre sont sévères: paludisme maternel grave, avortement, accouchement de prématuré ou de mort né.

## **C- Rappel sur la physiopathologie du paludisme**

### **1- Cycle plasmodial et physiopathologie humaine**

Il existe deux cycles chez l'Homme: l'un exo-érythrocytaire intra-hépatique, l'autre intra-érythrocytaire [3]. [Figure B]

#### ***1.1- Cycle intra-hépatique***

Au cours d'un repas sanguin, l'Anophèle infecté injecte dans un capillaire sanguin les sporozoïtes contenus dans ses glandes salivaires.

Au bout d'une demi-heure, ceux-ci vont gagner le foie et pénétrer les hépatocytes où ils vont se multiplier. La multiplication et le développement des sporozoïtes repoussent le noyau en périphérie de la cellule. Cela forme une masse multinucléée nommée schizonte ou corps bleu. Puis, la cellule éclate, libérant de nombreux mérozoïtes.

*Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* peuvent être à l'origine de résurgence de la maladie quelques années après la piqûre parasitante. En effet, leurs sporozoïtes restent quiescents dans les hépatocytes un temps variable génétiquement déterminé, le mérozoïte ne se transforme pas en schizonte et est appelée hypnozoïte [10].

## 1.2- Cycle intra-érythrocytaire

Les mérozoïtes libérées par l'éclatement de l'hépatocyte vont dans la circulation sanguine et pénètrent les hématies, devenant ainsi des trophozoïtes. Pour sa croissance, le parasite consomme l'hémoglobine et la dégrade, elle est polymérisée en hémozoïne ou pigment malarique.

Les trophozoïtes se multiplient, les noyaux se divisent, formant un schizonte qui se charge en hémozoïne. La multiplication des noyaux forme dans l'hématie un corps en rosace. Parallèlement, l'hémoglobine se dégrade, et dans l'hématie parasitée, apparaissent les granulations de Schuffner (*P. Vivax*, *P. Ovale*), les taches de Maurer (*P. Falciparum*) ou rien (*P.malariae*). Le corps en rosace dilaté et mûr éclate libérant d'autres mérozoïtes dans la circulation sanguine.

Les mérozoïtes libérés vont à leur tour parasiter une hématie vierge et poursuivre le cycle intra-érythrocytaire [Figure C] . Chaque cycle schizogonique dure 24 à 72 heures, selon l'espèce parasitaire. Le cycle est continu pendant la durée de l'infection et progressivement la densité en hématies parasitées augmente jusqu'à ce que l'immunité ou un traitement la limite [3].

L'hyperthermie ou poussée fébrile correspond au moment où les schizontes éclatent de façon synchrone et libèrent les mérozoïtes dans la circulation sanguine. Cette libération stimule l'activation des macrophages et la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$  principalement) provoquant ainsi l'accès fébrile. Celui-ci survient quotidiennement chez *P.knowlesi* (20), toutes les 48 heures pour *P falciparum*, *P. vivax* et *P.ovale* et toutes les 72 heures pour *P.malariae*. Cet intervalle de temps correspond à la durée du cycle schizogonique érythrocytaire [3].

Pour le *P.falciparum*, dans les premières 24 heures, les hématies parasitées se déforment et deviennent rigides. La membrane de l'hématie est altérée par le parasitisme, le transport transmembranaire est modifié, des antigènes de surface sont créés et des protéines du parasite sont insérées dans la membrane érythrocytaire.

Le deuxième jour, des protubérances se créent, exposant des protéines de surface à leur superficie. Celles-ci ont la propriété d'adhérer à l'endothélium vasculaire des veinules et des capillaires (*cytoadhérence*) ou bien à la surface d'autres érythrocytes sains (*rosetting*) ou à d'autres érythrocytes infectés (*autoagglutination*) [29].

Les antigènes ou protéines de surface agissant comme des récepteurs sont principalement trois: la molécule 1 d'adhésion intercellulaire (*ICAM-1*) dans le cerveau, la chondroïtine sulfate A (*CSA*) dans le placenta et *CD36* dans les autres organes [29, 30].

Les hématies parasitées disparaissent de la circulation périphérique au bout de 24 heures environ et vont être séquestrées et occlure les capillaires d'organes profonds (comme le cerveau, le cœur, la rate, les intestins, la moelle osseuse et le placenta), où vont se dérouler les cycles schizogoniques érythrocytaires. Ainsi, le niveau de parasitémie dans le sang périphérique ne reflète pas forcément la parasitémie réelle de l'organisme, compte tenu de la séquestration dans les organes profonds [30].

Après plusieurs schizogonies, apparaissent dans les hématies les formes sexuées: les gamétocytes. Ils ne poursuivront leur développement que s'ils sont absorbés par un Anophèle femelle.

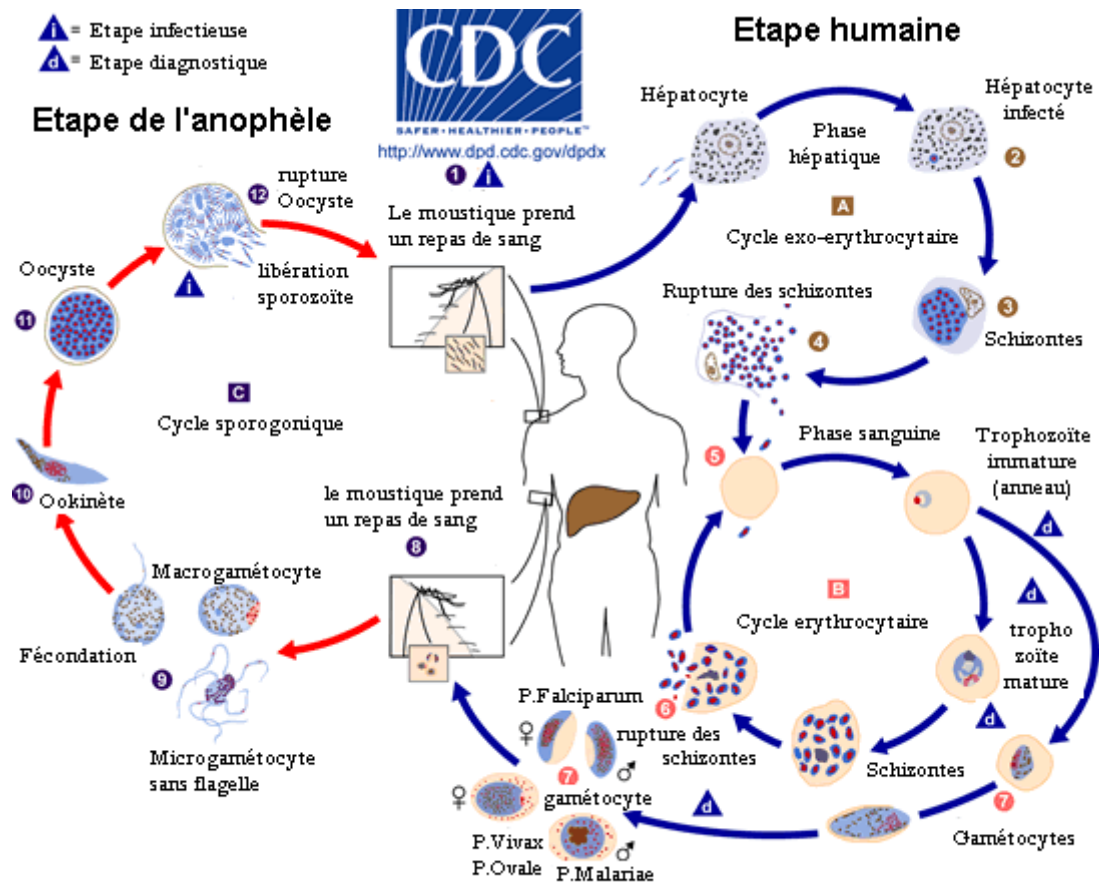
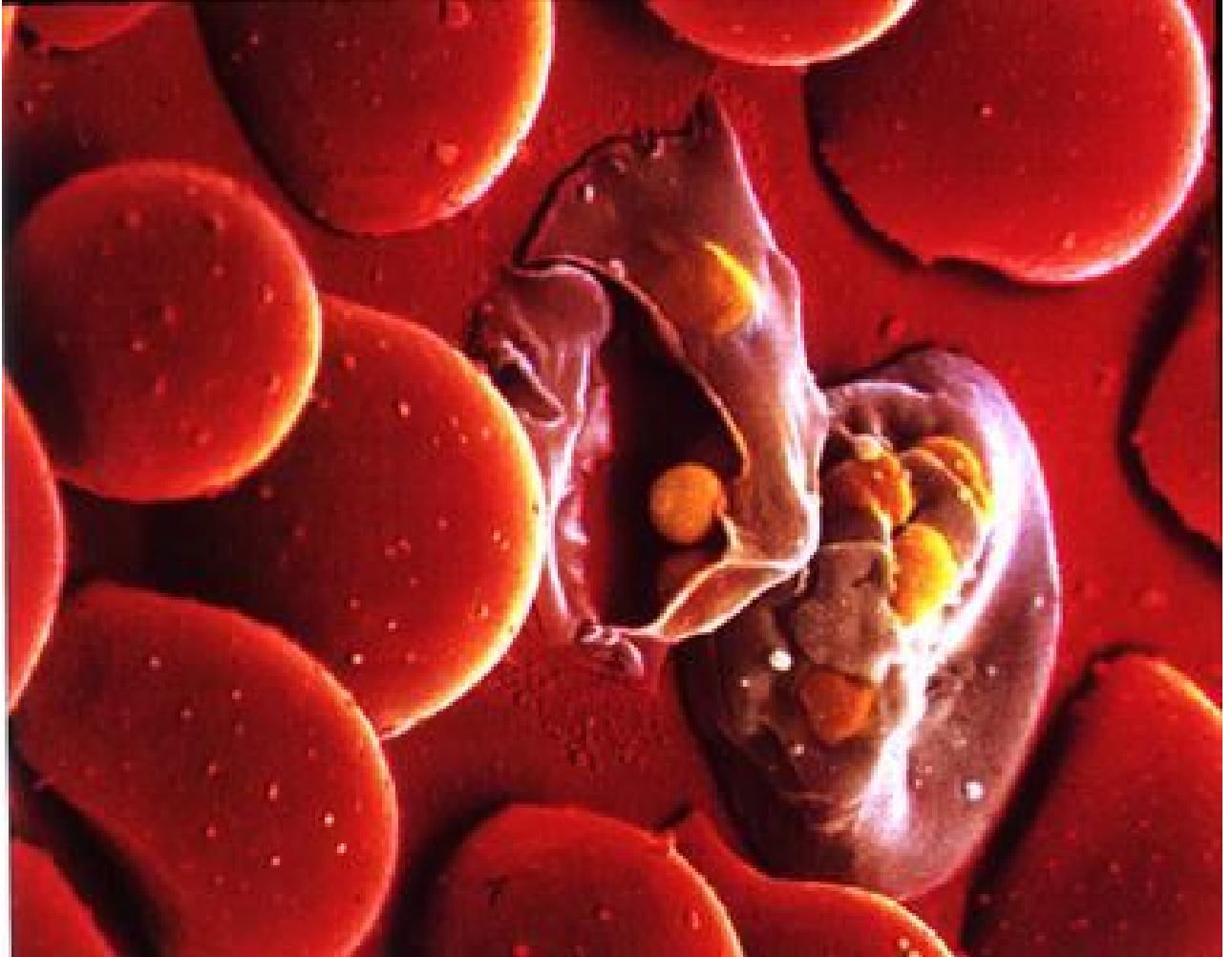


Figure B - Cycle plasmodial chez l'Homme et l'Anophèle.[30]



**Figure C : Destruction des globules rouges par le parasite [13]**

## **2- Terrains particuliers**

### ***2.1 Femmes enceintes***

#### ***a. Généralités***

Le paludisme grave Chez les femmes enceintes non immunisées augmente le risque de fausse-couche (jusqu'à 60 % pour le *P.falciparum*), d'atteintes du fœtus (faible poids de naissance, décès) et de mortalité maternelle (de 10 % à 50 %). [31]

L'ensemble des études montre que le paludisme peut avoir de sérieuses répercussions sur la mère et la grossesse, pouvant aller jusqu'au décès de la mère et/ou du fœtus et/ou de l'enfant une fois né, les femmes enceintes étant plus à risque de paludisme grave [32]. Par conséquent, il est clairement recommandé d'expliquer ces risques à une femme enceinte choisissant de voyager en zone où sévit le paludisme, et de lui conseiller de changer sa destination ou bien de reporter son voyage [33,34].

Les études sur la grossesse et le paludisme ont été réalisées en zone stable de paludisme (où l'immunité des adultes vis-à-vis du paludisme est entretenue par des infections multiples et répétées) et en zone instable de paludisme où l'immunité n'est pas acquise. Il convient de différencier la femme enceinte vivant en zone d'endémie stable, de la femme enceinte vivant en zone instable et de la femme enceinte voyageuse. Pour ces deux dernières il n'y a pas d'immunité vis-à-vis du paludisme. C'est à partir des données physiopathologiques et épidémiologiques sur la grossesse en zones instables que les études extrapolent les conséquences sur une population non immunisée voyageuse [33,35].

La gravité du paludisme chez la femme enceinte dépend de plusieurs critères: l'espèce plasmodiale, la parité, l'état de prémunion et l'âge gestationnel.[36]

Le paludisme est ainsi plus grave s'il s'agit d'un *P. falciparum*, s'il s'agit d'une primipare, selon l'état de prémunion antérieur et selon l'âge gestationnel : les premier et deuxième trimestres sont les plus à risque [32] (cependant les données sur le premier trimestre sont très limitées). Au sein des femmes enceintes en zone de haute transmission, la prévalence du paludisme est plus élevée chez la primipare que chez la multipare [36,37].

On note que *P. falciparum* et *P. vivax* sont les deux seules espèces à provoquer une atteinte placentaire qui entraîne des répercussions sur la grossesse en terme de morbi-mortalité [38].

Les autres espèces pourront avoir des effets néfastes, lors des crises de paludisme, via la fièvre et la production de cytokines.

### ***b. Risque Anophélien***

On note comme facteur aggravant que les Anophèles sont plus attirés et piquent plus les femmes enceintes que les femmes non enceintes.

Selon l'étude de J.Ansell et al réalisée en 1998-1999 dans un village de Gambie [39], les femmes enceintes étaient plus attractives pour *A.gambiae* que les femmes non enceintes de la même zone: 1,7 à 4,5 fois plus de moustiques entraient sous les moustiquaires des femmes enceintes. Les femmes enceintes étaient également plus piquées que celles non enceintes à hauteur de 70% contre 52%. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer que les Anophèles soient plus attirés par les femmes enceintes.

La production augmentée de dioxyde de carbone, l'augmentation de leur température corporelle ou les modifications hormonales liées à la grossesse, seraient des éléments attractifs pour le moustique.

### *c. Conséquences pour la mère*

La grossesse constitue un stress immunologique responsable d'une diminution de l'immunité acquise, ceci afin de favoriser «l'allogreffe» embryonnaire. Cela peut démasquer un paludisme latent ou favoriser un paludisme grave chez la femme enceinte non immune [34]. Cette immunité basse semble être la conséquence de plusieurs facteurs: un hypercorticisme, une production de facteurs immunosuppresseurs agissant au niveau de l'unité fœto-placentaire et un état immunologique naïf du placenta de la primipare vis à vis du paludisme [40].

**Le paludisme grave** est plus fréquent et peut provoquer en lui même la mort de la mère principalement par Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) et par hypoglycémie réfractaire [41]. On estime que les femmes enceintes présentant un SDRA, au cours d'une infection à *P. falciparum*, ont 80% de risque de décès [35].

Les critères de paludisme grave chez la femme enceinte sont les mêmes que ceux définis par l'OMS en 2000 pour l'adulte [41]. Cependant lors de la prise en charge d'une femme enceinte, le clinicien devra toujours garder à l'esprit que la parasitémie dans le sang périphérique est sous-estimée compte tenu de la séquestration parasitaire parfois importante dans le placenta [30]. Le critère OMS de paludisme grave lorsque la parasitémie dépasse le seuil de 4% n'est donc pas tout à fait applicable à la femme enceinte.

L'anémie physiologique de la femme enceinte est significativement aggravée par le paludisme [37]: la mortalité périnatale de la mère est alors augmentée. En zone stable de paludisme, on estime que 26% des anémies chez les femmes enceintes sont causées par le paludisme [32]. Dans cette zone, la prévalence de l'anémie sévère est de 5% : on estime que 50 décès de primipares sur 100 000 naissances vivantes seraient dues à l'anémie sévère dont neuf décès causés par une anémie secondaire au paludisme (et 41 décès dus à une anémie dont la cause n'est pas le paludisme) [42].

➤ Notre patiente a présenté : une anémie chiffrée à 6,5g/dl.

#### *d. Conséquences pour la grossesse*

**L'accès palustre et la fièvre** qui l'accompagne, sont des facteurs favorisant d'accouchement prématuré (accouchement d'un enfant vivant après 28 Semaines d'Aménorrhées SA et avant 37 SA, comme défini dans les études sur le paludisme en zone d'endémie) et de décès néonatal [43].

Le risque relatif d'accouchement prématuré au cours d'un accès fébrile de paludisme était calculé à 2,95 dans l'étude de G.Carles, en Guyane Française entre 1992 et 1995, soit 25,9% des cas dans sa cohorte de 143 grossesses, en comparaison aux autres femmes enceintes du service de gynécologie pendant la même période [40].

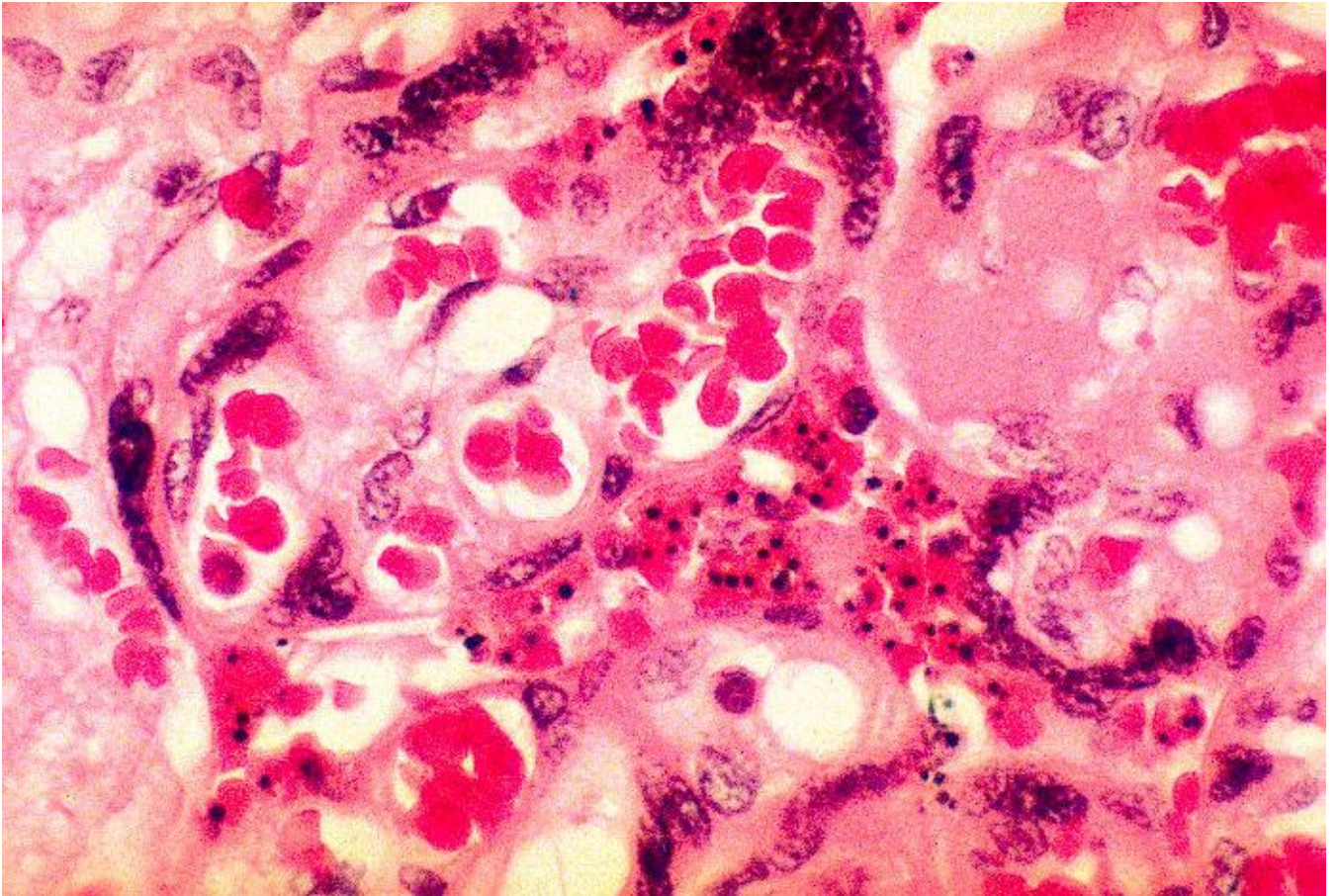
En fonction du terme de la grossesse: le risque d'enfant mort-né ou de Mort Fœtale In Utero (MFIU) (décès fœtal après 28 SA) ou d'avortement ou de fausse couche (décès fœtal avant 28 SA) est également augmenté lors d'un accès palustre fébrile [34].

- Notre patiente a présenté un avortement spontané tardif complet à 20SA + 5 jours.

L'anémie due au paludisme pendant la grossesse provoque une anémie chez le fœtus, ainsi qu'une carence d'apport en oxygène responsable d'un Retard de Croissance intra Utérin (RCIU) de type harmonieux et d'une hypotrophie fœtale (poids de naissance inférieur à 2 500 grammes (g)). Cet effet est plus particulièrement noté sur les fœtus et nouveau-nés de primipares [44].

**Le placenta** agit comme un filtre de la circulation maternelle, les hématies parasitées sont accumulées et séquestrées dans les chambres intervillieuses. Cela provoque une réponse inflammatoire, avec un afflux de macrophages dans ces chambres intervillieuses, des dépôts de fibrine périvillositaire, des dépôts de pigments malariques et un épaissement de la membrane basale trophoblastique [34]. De façon mécanique: les hématies séquestrées, les macrophages intervillieux et l'excès périvillieux de fibrine réduisent le débit sanguin maternel et les échanges materno-foetaux [45]. [Figure D]

- Dans notre observation : L'examen parasitologique du placenta retrouve de nombreux trophozoïtes de *plasmodium falciparum*.



**Figure D - Paludisme placentaire avec séquestration d'hématies parasitées dans les espaces intervilloux. [45]**

En conséquence pour le fœtus: les échanges vont diminuer à la fois sur le plan nutritionnel, en apport en oxygène, en transfert d'anticorps. Cela va entraîner comme conséquence majeure: un RCIU et une hypotrophie fœtale.

L'hypotrophie fœtale est le reflet d'une souffrance fœtale chronique en zone de forte endémie (ou aiguë en zone de faible transmission). Ces effets ne semblent pas irréversibles, puisque des études montrent que des traitements itératifs précoces durant la grossesse, réduisent l'atteinte placentaire [38,46,47].

Selon l'importance des altérations placentaires et le terme de la grossesse on observera: des avortements, MFIU, RCIU, accouchements prématurés, souffrances fœtales aiguës à l'accouchement, anémies et hypotrophies fœtales à la naissance [35,40,48].

Le risque d'avoir un nouveau-né présentant une anémie est trois fois plus important lorsque la mère a eu un paludisme placentaire [32].

Le risque d'hypotrophie à la naissance est doublé si la mère présente des lésions placentaires. On estime que les fœtus de mères avec paludisme placentaire ont un poids réduit de 150 g à 350 g en moyenne selon les études, surtout chez les primipares [37,40, 44,45, 49].

Les primipares ont un placenta à l'état « naïf » sur le plan immunitaire vis-à-vis du paludisme, et sont plus sujettes au paludisme placentaire que les multipares. Au cours de la première grossesse, une réponse immunitaire de type Immunoglobuline G (Ig G) de la part du placenta se met en place à partir de 20 SA [38]. Ces IgG inhibent l'adhésion des globules rouges parasités aux récepteurs placentaires. Aux grossesses suivantes, ces anticorps apparaîtront plus tôt dans la grossesse [38]. Ainsi, au fur et à

mesure des grossesses, le paludisme placentaire est moins fréquent et les nouveau-nés moins hypotrophes [49].

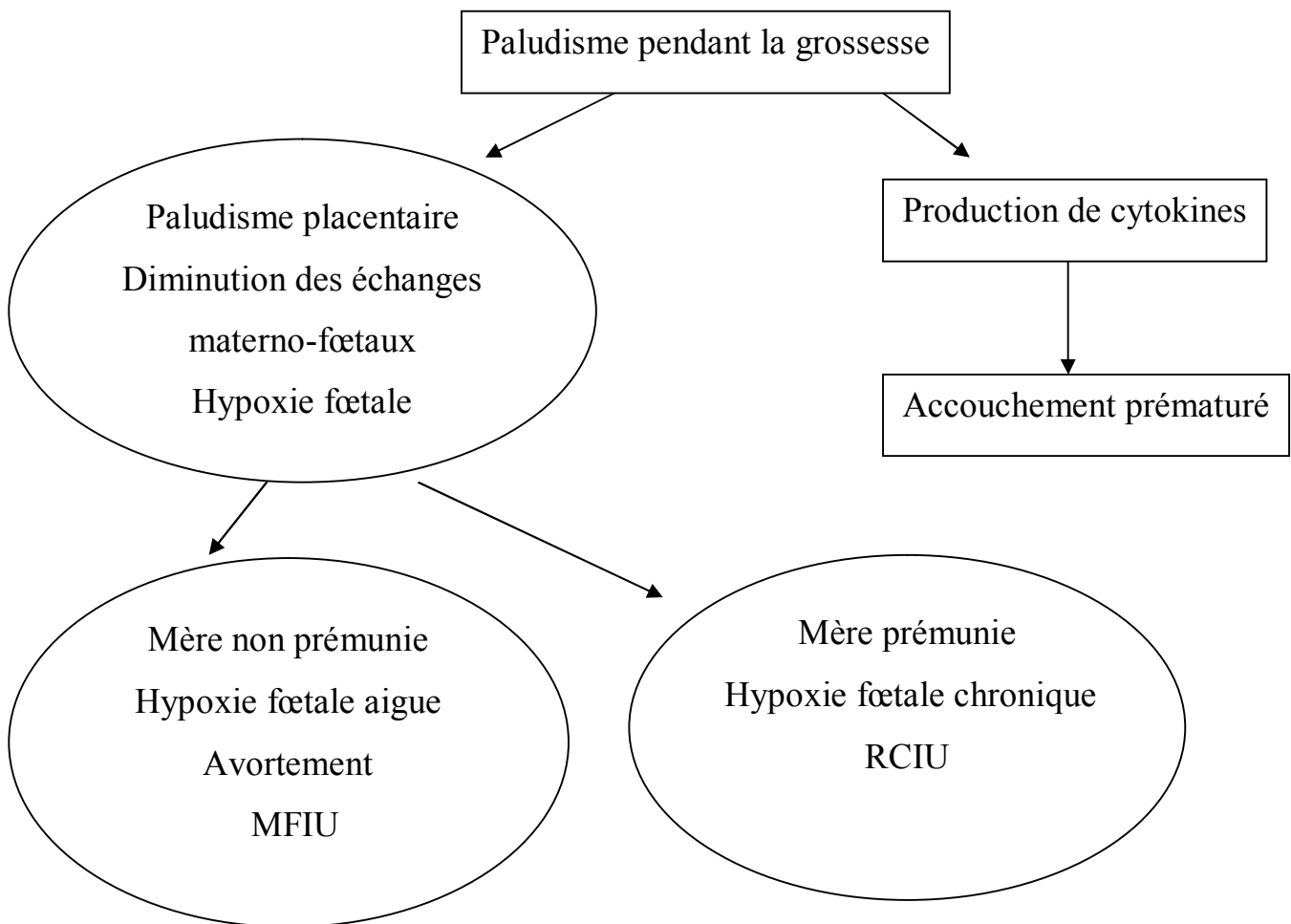
L'hypotrophie à la naissance est clairement prédominante chez les primipares ayant souffert de paludisme pendant la grossesse comparées aux multipares: l'Odd Ratio hypotrophie et paludisme est de deux à sept fois plus important pour les nouveau-nés de primipares versus ceux de multipares [32,44,46].

De plus, des études montrent que l'altération du placenta réduit considérablement le transfert d'anticorps protecteurs vers le fœtus, il est ainsi moins bien protégé à sa naissance contre le tétanos, la rougeole, et les infections à pneumocoques, en dépit d'un bon niveau de protection de sa mère [32,48].

En zone stable de paludisme, le paludisme placentaire est associé à un risque deux fois plus élevé de naissance d'un enfant mort-né. En zone instable, le paludisme placentaire est associé à un risque quatre fois plus élevé d'accouchement prématuré et de naissance d'enfant mort-né [33]. [Figure E]

- **Toute altération de l'état maternel** due au paludisme avant la naissance peut-être responsable de dystocies et de mortinatalité ou de mortalité néonatale [34].

**Figure E - Conséquences du paludisme pendant la grossesse Selon G. Carles [38].**

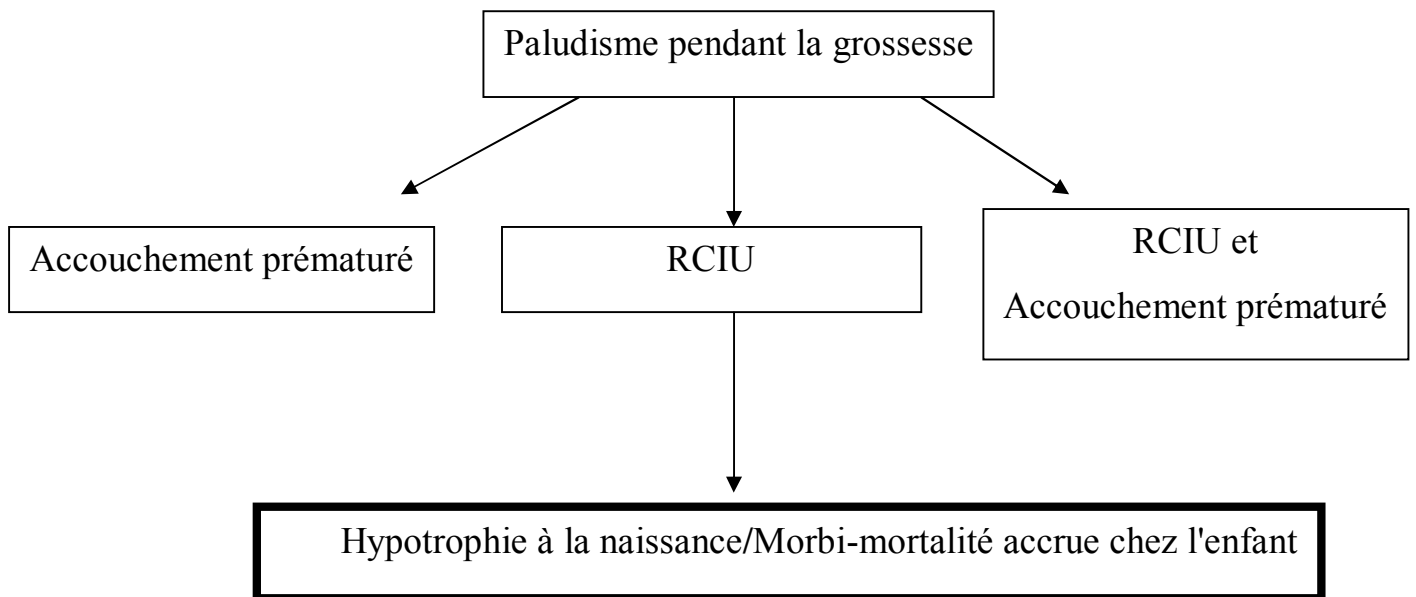


Au total, lorsque la mère a présenté un paludisme pendant la grossesse, et si la grossesse a été menée à son terme, le nouveau-né a un risque majeur d'hypotrophie à la naissance. Cette hypotrophie est la conséquence d'un RCIU et/ou d'un accouchement prématuré; RCIU et accouchement prématuré qui eux-mêmes sont les conséquences d'une infection plasmodiale [41].

Ensuite, pendant la période néonatale, à l'âge du nourrisson et même pendant l'enfance le risque de morbi-mortalité est clairement plus important: l'hypotrophie à la

naissance en est la cause prépondérante [Figure F]; le transfert réduit en anticorps protecteurs maternels en est une autre [32,36,43]. On estime que l'hypotrophie à la naissance est responsable du décès de 75 000 à 200 000 enfants en Afrique par an [32,51].

**Figure F - Relation entre le paludisme et l'hypotrophie à la naissance.(G. Carles)**



#### *e. Différences zone stable/ zone instable*

**En zone de transmission stable** les femmes enceintes ont acquis une immunité vis-à-vis de *P. falciparum*. On estime qu'une femme enceinte sur quatre présente des signes d'infection plasmodiale au moment de l'accouchement [35].

Selon «Roll Back Malaria - faire reculer le paludisme»: l'infection à *P. falciparum* serait responsable de 10 000 décès maternels par an, de 8 à 14% de tous les cas de nouveau-nés hypotrophes et de 3 à 8% de tous les décès de nouveaux-nés/nourrissons [52].

La femme enceinte en zone de haute transmission a acquis une certaine prémunition vis à vis du paludisme du fait d'infections multiples et répétées. Le paludisme est asymptomatique la plupart du temps pour la mère et les conséquences sont: une anémie maternelle responsable de morbi-mortalité maternelle et une infection placentaire responsable d'une hypotrophie à la naissance. Pour l'enfant à naître on observe de plus une diminution du transfert d'anticorps maternels ayant pour conséquence une haute mortalité périnatale et infantile [36, 46].

En zone instable c'est à dire zone de transmission faible du paludisme, les femmes enceintes ne sont que peu ou pas prémunies vis-à-vis du Plasmodium, elles risquent de présenter deux à trois fois plus un paludisme grave que les femmes non enceintes vivant dans la même zone [52]. On estime la mortalité maternelle à plus de 1 000 pour 100000 naissances vivantes, soit plus de 1% [34].

Schématiquement, les femmes enceintes n'ont donc pas acquis une immunité suffisante ou n'ont pas d'immunité vis à vis du Plasmodium, elles présenteront plus fréquemment une infection clinique et qui sera plus souvent sévère. Le risque est à la fois maternel, par paludisme grave et risque de décès, et foetal avec un risque de fausse couche, MFIU et prématurité plus fréquente au moment de la crise de paludisme [36, 46]. On observera également une anémie maternelle, et lorsque la grossesse a été menée à son terme une hypotrophie foetale.

Dans une étude réalisée en Guyane Française en zone de faible prémunition du paludisme: les taux de prématurité, d'hypotrophie et de mortalité périnatale étaient trois fois plus élevés dans la population de femmes enceintes impaludées que dans la population de femmes enceintes non impaludées [40].

Pour l'avenir, la recherche s'oriente de plus en plus vers l'élaboration d'un vaccin contre le paludisme, mais se heurte à de nombreuses difficultés [53]. En revanche, les connaissances sur l'immunité en zone d'endémie nous ont permis de savoir qu'une prémunition naturelle au paludisme est acquise en zone d'endémie élevée. Il existe un transfert d'anticorps maternels des mères prémunies vers leurs nouveau-nés. Et grâce à ces données, l'espoir vaccinal est permis.

#### ***f. Différences P.falciparum/P. vivax***

Lors d'infections à *P. vivax*: les modifications placentaires sont significativement moindres car il y a moins de *cytoadhérences* placentaires par ce Plasmodium. Le poids de naissance est moins réduit et l'anémie est également moins sévère [32, 37, 46].

#### ***2.2. Nouveau-né et nourrisson :***

Comme nous l'avons vu dans le chapitre Epidémiologie, on estime qu'un million de décès est dû au paludisme chaque année, et ce sont les enfants d'Afrique qui en payent le plus lourd tribut. Plus de 90% des cas mortels de paludisme concernent des enfants d'Afrique subsaharienne. [41]

Le nouveau né/nourrisson présente un paludisme de primo invasion lorsqu'il est piqué par un Anophèle femelle contaminé par le plasmodium, ou dans de très rares cas lors du passage transplacentaire du plasmodium, on parle alors de paludisme congénital.

### *a. Paludisme congénital*

Le paludisme congénital est défini par la présence de plasmodiums d'origine maternelle transmis par voie transplacentaire. Il peut être associé ou non à des manifestations cliniques selon les définitions [54]. Il demeure rare [41] et surviendrait dans moins de 5% des grossesses au cours de laquelle une infection palustre a eu lieu [33]. Mais l'incidence en zone d'endémie de paludisme est probablement sous-estimée, car confondue avec un paludisme néonatal. En effet, si des parasites sont détectés à partir du 10<sup>e</sup> jour de vie, on ne peut exclure que l'enfant, vivant en zone de paludisme, ait été piqué par un Anophèle [55].

On peut distinguer le «paludisme congénital infection» du «paludisme congénital maladie», ce dernier étant associé à des signes cliniques [54].

Les symptômes du «paludisme congénital maladie» apparaissent en général avec un délai d'incubation plus long: entre le 10<sup>e</sup> et le 28<sup>e</sup> jour de vie (le retard à l'apparition des symptômes est lié au taux élevé d'hémoglobine fœtale Hb F). Ils sont représentés par une hyperthermie, quelquefois une anémie, une splénomégalie et dans de rares cas aboutissent au décès néonatal [33].

Comme le paludisme congénital peut-être asymptomatique (paludisme congénital infection), il est recommandé de le rechercher par frottis/goutte épaisse à J0, J2 et J7 chez tout nouveau-né dont la mère aurait présenté un paludisme dans les deux semaines précédant l'accouchement [35].

La plupart des cas de paludisme congénital surviennent en zone stable d'endémie, ils sont le plus souvent asymptomatiques et l'issue est en général favorable. En zone instable, la transmission materno- fœtale est exceptionnelle[33].

En zone indemne de paludisme, le paludisme congénital est encore plus exceptionnel: aux États-Unis, trois cas seulement ont été observés entre 2002 et 2008 et trois cas pour l'année 2009 [24].

### ***b. Immunité et prémunition***

Le nouveau-né/nourrisson est un sujet neuf, non immun vis-à-vis du paludisme, qu'il vive en zone d'endémie palustre ou qu'il soit voyageur en zone d'endémie.

Des facteurs protecteurs existent, communs aux enfants nés en zone stable de paludisme et à ceux nés en zone instable de paludisme:

- L'hémoglobine fœtale (Hb F) persistant au début de la vie est moins favorable à l'infection par le Plasmodium [56] et ralentit sa croissance dans les hématies [57]. Cette protection disparaît progressivement avec le temps, en raison du remplacement de l'Hb F par l'hémoglobine A.
- Les sujets hétérozygotes pour la drépanocytose présentent une chaîne d'hémoglobine S (Hb S) et une chaîne d'hémoglobine A saine (sujet AS). Ils ont moins d'accès (simples ou graves) de paludisme. Cette particularité génétique est fréquente en Afrique subsaharienne. L'Hb S ne permet pas une croissance correcte du parasite dans les organes profonds où la pression en oxygène est réduite [57]. Cette protection de l'Hb S n'est pas complète et est surtout effective chez les jeunes enfants [55].
- D'autres facteurs génétiques protecteurs interviendraient tels que la présence de l'antigène HLA-Bw 53, le gène promoteur du TNF- $\alpha$  [55]

Inversement, les érythrocytes jeunes sont plus favorables au *P falciparum*, mais ils s'élèvent seulement après le deuxième mois de vie [58].

La surface cutanée exposée aux Anophèles est moins importante chez les jeunes enfants, ils sont ainsi moins piqués par le vecteur [58,59].

**En zone d'endémie ou zone «stable de paludisme» :**

Le terme non immun se nuance chez les nouveau-nés/nourrissons en zone d'endémie car ceux-ci peuvent bénéficier du transfert transplacentaire d'immunoglobulines maternelles de type IgG [38] pendant encore trois à six mois après la naissance (variant selon le niveau d'immunité de la mère) [53, 58].

Nous savons également que l'allaitement maternel exclusif pendant les premiers mois de vie permet un transfert en anticorps maternels protecteurs. De plus, la croissance du parasite est limitée par l'absence d'acide para-aminobenzoïque (PABA) dans le lait maternel, acide nécessaire à la synthèse de l'acide désoxyribonucléique du Plasmodium [55].

En grandissant les enfants vivants dans ces zones sont soumis à des infections multiples et répétées. Ces infections leur confèrent une immunité partielle contre la maladie appelée «prémunition», au prix d'une lourde morbi-mortalité chez les plus jeunes. Cette prémunition est labile et incomplète. Dès que l'individu est moins exposé au Plasmodium, elle disparaît progressivement. On considère que la prémunition, si elle n'est pas entretenue, est de courte durée de l'ordre d'une à quelques années [53, 58].

En zone d'endémie stable de paludisme, il existe une période dite «d'infestation aiguë» pendant les deux premières années de la vie, où la fréquence des accès palustre est plus élevée [58]. Le risque de paludisme grave et de décès commence à partir de quelques mois de vie, pendant la période d'infestation aiguë, et jusqu'à l'âge de quatre ou cinq ans en moyenne en zone d'endémie. Après cet âge, le risque de décès par

paludisme grave est moins fréquent (mais la prévalence reste élevée) et la fréquence des accès palustres diminue pour devenir de plus en plus rare. Dans ces zones, les enfants tolèrent des parasitemies élevées et n'ont que peu ou pas de symptômes, alors que de telles parasitemies seraient associées à des manifestations cliniques chez des personnes non immunes [41,58].

#### **En zone de « paludisme instable»**

Il n'y a pas de prémunition vis-à-vis du *Plasmodium*, ainsi, la morbi-mortalité concerne toutes les classes d'âge de la population, le paludisme grave touchant aussi bien les enfants que les adultes [41, 60].

#### **D- Symptomatologie et Critères de gravité :**

Le paludisme de **primo invasion** atteint un sujet neuf non immun: il touche l'enfant en zone d'endémie et le voyageur non immun (touriste ou migrant retournant en zone d'endémie qui a perdu son immunité) [2]. Pour les voyageurs: les jeunes enfants, les femmes enceintes, les sujets immunodéprimés et les personnes âgées sont particulièrement à risque de paludisme grave et donc de décès [10].

- Dans notre observation : la patiente ne prenait pas de chimioprophylaxie durant son séjour de 6 mois.

**L'incubation**, correspondant à la phase intra-hépatique, est cliniquement muette et dure au moins sept jours.

**La phase d'invasion** lors d'un accès palustre simple se traduit par un accès fébrile précédé de frissons et suivi de sueurs. La fièvre peut s'accompagner de céphalées, myalgies, douleurs abdominales, nausées et parfois vomissements et diarrhées. Le tableau clinique est peu évocateur, c'est pourquoi il faut toujours penser au paludisme devant une fièvre chez un patient ayant séjourné en zone d'endémie palustre.

**Les formes graves** s'observent en immense majorité avec *P. falciparum* et dans une moindre part avec *P. vivax* et *P. knowlesi*. Le paludisme grave est défini par l'association de trophozoïtes de *P. falciparum* dans le sang avec au moins un des critères de gravité de l'OMS [38].

Des défaillances d'organes peuvent survenir, particulièrement avec *P. falciparum* : insuffisance rénale aiguë, convulsions, collapsus circulatoire, pouvant mener au coma et/ou au décès [10].

L'OMS a défini en 1990 et révisé en 2000, les critères de paludisme grave chez l'adulte [41]. Ces critères sont le résultat d'études réalisées en zone d'endémie, et leur pertinence concernant le paludisme grave d'importation reste controversée [61].

La Société de Parasitologie et Infectiologie de Langue Française a révisé en 2007 la conférence de consensus de 1999 sur le paludisme, et a défini les critères de paludisme grave d'importation de l'adulte en France métropolitaine [61]. Ces critères sont légèrement différents des critères OMS pour les populations vivant en zones d'endémie. [Tableau 1]

Selon J.M Saissy et al, Le paludisme grave de réanimation se définit par la présence d'une ou plusieurs dysfonctions d'organe et/ou d'une ou plusieurs dysfonctions métaboliques, secondaires à la présence de *Plasmodium falciparum*

dans le sang. Le paludisme grave d'importation de l'adulte non immun réalise une défaillance multiviscérale avec troubles de la conscience de profondeur variable. Un œdème aigu du poumon lésionnel est fréquent, l'ictère est constant mais la fonction hépatique, modérément perturbée. Une hypotension artérielle par hypovolémie est habituelle, une insuffisance rénale aiguë est plus rare. La coagulation est en général peu perturbée, l'acidose métabolique est un facteur de mauvais pronostic, une hypoglycémie sévère peut apparaître après début du traitement par la quinine, l'anémie obligatoire, est discrète. En zone d'endémie, il faut souligner la particulière gravité du paludisme de la femme enceinte, en raison de la fréquence de l'hypoglycémie et de l'œdème pulmonaire. [62] [Tableau 2]

**Tableau 1 : Critères de définition du paludisme grave d'importation de l'adulte  
(révision de la conférence de consensus 1999) [61]**

<i>Pronostic</i>	<i>Critères cliniques ou biologiques</i>	<i>Fréquence</i>
+++	<b>Toute défaillance neurologique incluant :</b> - obnubilation, confusion, somnolence, prostration - coma avec score de Glasgow < 11	+++
+++	<b>Toute défaillance respiratoire incluant :</b> - si VM ou VNI : PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mmHg - si non ventilé PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg et/ou SpO <sub>2</sub> < 90 % en air ambiant et/ou FR > 32/mm	+
+++	<b>Toute défaillance cardio-circulatoire incluant :</b> - pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire - patient recevant des drogues vasoactives quel que soit le chiffre de pression artérielle - signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension	++
++	<b>Convulsions répétées :</b> au moins 2 par 24 h	+
++	<b>Hémorragie :</b> définition clinique	+
+	<b>Ictère :</b> clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l	+++
+	<b>Hémoglobinurie macroscopique</b>	+
+	<b>Anémie profonde :</b> hémoglobine < 7 g/dl, hématicrite < 20 %	+
+	<b>Hypoglycémie :</b> glycémie < 2,2 mmol/l	+
+++	<b>Acidose :</b> - bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l - ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/l)	++
+++	<b>Toute hyperlactatémie :</b> - dès que la limite supérieure de la normale est dépassée - <i>a fortiori</i> si lactate plasmatique > 5 mmol/l	++
+	<b>Hyperparasitémie :</b> dès que parasitémie > 4 %, notamment chez le non Immun (selon les contextes les seuils de gravité varient de 4 à 20 %)	+++
++	<b>Insuffisance rénale :</b> - créatininémie > 265 µmol/l ou urée sanguine >17 mmol/l - et diurèse < 400 ml/24 h malgré réhydratation	+++

**Tableau 2: Paludisme Grave de Réanimation [62]**

Dysfonctions d'organes	Dysfonctions métaboliques
<p><b>Défaillance neurologique</b></p> <p>Adulte: Score de Glasgow 1            Enfant: Score de Blantyre 4            ± Neuropaludisme</p> <p>Adulte: Score de Glasgow 9            Enfant: Score de Blantyre 2</p> <p><b>Défaillance respiratoire</b></p> <p>ALI *= PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 30            ± ARDS **= PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 200</p> <p><b>Défaillance hépatique</b></p> <p>Bilirubine totale &gt; 50 µmol/L</p> <p><b>Défaillance cardiovasculaire</b></p> <p>Pression artérielle systolique 90 mmHg            ou pression artérielle moyenne            70mmHg            ± Choc septique si persistance après            expansion volémique jugée adéquate</p> <p><b>Défaillance rénale</b></p> <p>Diurèse &lt; 0,5 mL/kg après réhydratation            avec créatininémie            &gt; 265 µmol/L (&gt; 30 mg/L)</p> <p><b>Défaillance de l'hémostase</b></p> <p>Plaquettes &lt; 20 G/L</p>	<p><b>Acidose métabolique</b></p> <p>Bicarbonates plasmatiques &lt; 15 mmol/L            ± Acidémie avec pH &lt; 7,35</p> <p><b>Acidose lactique</b></p> <p>Lactates plasmatiques &gt; 5 mmol/L</p> <p><b>Hypoglycémie</b></p> <p>Glycémie &lt; 2,2 mmol/L (&lt; 0,4 g/L)</p>

Pour l'enfant, de la même façon que pour l'adulte, la fièvre reste le symptôme maître. Le paludisme ressemble à un embarras gastrique fébrile. Mais chez l'enfant, les symptômes peuvent être atypiques et ressembler à une gastroentérite commune, si la fièvre est absente. On observe ces formes paucisymptomatiques particulièrement lors d'un paludisme sous chimioprophylaxie [54]. L'OMS recommande de suspecter un paludisme chez un nourrisson ayant voyagé en zone d'endémie même **en l'absence de fièvre** [10, 54].

Certains symptômes sont retrouvés préférentiellement chez l'enfant (à la différence de l'adulte) tels que:

- Les symptômes respiratoires: la toux, la détresse respiratoire et la dyspnée d'acidose métabolique,
- les symptômes à prédominance digestive,
- l'hypoglycémie,
- l'anémie grave,
- et les formes neurologiques qui font craindre un neuropaludisme. [54, 41, 55, 60]

Le coma, l'hypoglycémie et la détresse respiratoire sont des critères particulièrement péjoratifs de paludisme grave [60].

Le paludisme à *P falciparum* chez le nouveau-né/nourrisson, comme chez l'enfant, constitue une urgence médicale, car il peut entraîner le décès en moins de 24 heures [10, 60]. Il est ainsi clairement recommandé de ne pas voyager avec un nouveau-né/nourrisson en zone de transmission du paludisme à *P falciparum*, compte tenu de ce risque vital.

Les critères de paludisme grave chez l'enfant ont été définis par l'OMS en 2000, ce sont les mêmes que pour l'adulte, avec des précisions propres à la pédiatrie [41,60,61] [Tableau 3]. Il n'y a pas de limite inférieure d'âge pour cette catégorie, donc on peut en conclure que ces critères concernent également les nouveaux-nés/nourrissons.

**Tableau 3: Précisions propres à la pédiatrie des critères de paludisme grave définis par l'OMS en 2000.**

1. ***syndrome de détresse respiratoire***: battement continu des ailes du nez, dépression inspiratoire franche à la base du thorax (entonnoir xiphoïdien), tirage inter costal, dyspnée d'acidose de Küssmaul
2. ***défaillance cardio-circulatoire*** : PAS < 60 mmHg avant cinq ans et < à 80 mm Hg après cinq ans.
3. ***Insuffisance rénale***: diurèse < à 12 mL/kg/24h ou créatininémie élevée pour l'âge.
4. ***Prostration***: incapacité à tenir assis ou à boire chez le nourrisson, somnolence chez l'enfant.

Le neuropaludisme est défini comme un coma vrai [60]. Pour faire le diagnostic, l'état de conscience de l'enfant doit s'évaluer cliniquement, comme pour l'adulte. Il est conseillé par l'OMS d'utiliser chez l'enfant en âge de parler l'échelle de Glasgow modifiée (de 3 à 14); le coma est alors défini par un score  $S \leq 9$ . Et d'utiliser chez le nourrisson ou l'enfant ne parlant pas encore, l'échelle de Blantyre; le coma est défini par un score  $S \leq 2$  ou un score  $S \leq 3$  avec une impossibilité de localiser la douleur [54, 61].

Cependant en France, quel que soit l'âge, le coma est défini par l'échelle de Glasgow (valeur 3 à 15) ; le coma est alors défini par un score  $S \leq 10$  [61].

On note qu'il existe quelquefois une difficulté clinique à différencier un neuropaludisme, d'une méningite ou autre, particulièrement en zone d'endémie palustre, par manque de moyens diagnostiques [54]. Mais des études autopsiques ont montré que l'examen du fond d'œil chez l'enfant aurait une grande valeur diagnostique de neuropaludisme, lorsque celui-ci révèle une anomalie à type de rétinopathie (pâleur rétinienne, exsudat, hémorragie rétinienne) [63-64].

#### **F- Diagnostic biologique [65]**

Le paludisme est suspecté en présence de toute fièvre après retour d'une zone d'endémie. Mais le diagnostic ne peut être posé que suite à l'analyse microscopique d'une goutte épaisse.

En effet, nombreuses nouvelles techniques sont disponibles pour le diagnostic du paludisme, mais seule la méthode de l'examen de la goutte épaisse et du frottis continue à faire autorité.

## 1. Techniques diagnostiques conventionnelles

### 1.1 La biologie non spécifique

#### *a- Hémogramme*

Sur l'hémogramme on peut observer :

- Une anémie de type hémolytique constante et modérée dans les premières numérations avec souvent un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 6g/100ml. En cas de grossesse l'anémie s'accroît avec le temps sans être brutale mais parfois sévère [42].
- Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles surtout chez l'enfant.
- Une thrombopénie : la découverte d'une thrombopénie < 150 000 plaquettes/ $\mu$ l constitue un signe biologique d'orientation qui a une bonne valeur prédictive positive. Cette perturbation de l'hémogramme est plus informative que l'anémie qui est peu fréquente au début de l'accès palustre. En 2007, sur 1 543 accès à *P. falciparum* diagnostiqués en France, la moyenne du taux d'Hb était de 12,4 g/dl pour les accès simples, et de 11,5 g/dl pour les accès graves, alors que le nombre moyen de plaquettes était respectivement de 125 000 et 81 000 éléments / $\mu$ l.[50]

➤ Dans notre cas la patiente présente une thrombopénie à 20000/  $\mu$ l.

#### *b- Autres perturbations biologiques*

##### \* Perturbations hépatiques

- élévation de la lactate déshydrogénase (LDH)
- élévation de l'ALAT.

- fort abaissement du rapport albumine/globuline
- diminution constante du cholestérol et élévation des triglycérides dans les premiers jours d'un accès aigu.

\* perturbations rénales:

La surveillance de la fonction rénale est obligatoire ainsi que le dosage de l'urée et de la créatinine plasmatique.

## **1.2. Les techniques microscopiques**

### ***a. La goutte épaisse***

L'examen de la goutte épaisse doit constituer la première étape car il a une meilleure sensibilité, elle va de 10 à 20 parasites/ $\mu$ l. Réalisé par coloration Giemsa. Sa durée d'exécution est maintenant inférieure à 10 min [67], il permet de mesurer la parasitémie mais sans diagnostic d'espèce.

### ***b. Le frottis sanguin*** [Tableau 4- Figure G]

Il est bien maîtrisé par l'ensemble des biologistes de part son utilisation pluriquotidienne en hématologie (réalisation et lecture), il représente la technique la plus largement utilisée pour le diagnostic du paludisme. L'étude de la morphologie parasitaire assure l'identification de l'espèce, mais cette technique permet aussi la quantification de la parasitémie. Sa sensibilité se situe entre 100-300 parasites/ $\mu$ l mais nécessite une lecture attentive d'au moins 20 minutes.

### ***c. Le QBC® Malaria Test***

Il combine une concentration sur gradient de densité, par centrifugation d'un tube capillaire rempli de sang, et une coloration des acides nucléiques par l'orange d'acridine. La lecture est faite sur un microscope avec éclairage halogène bleu. La

présence d'éléments fluorescents vert brillant dans la couche érythrocytaire signe la présence des structures contenant de l'ADN que sont les plasmodies. Cette technique peut détecter des parasitémies de 5 à 10 parasites/ $\mu$ l, et a donc la meilleure sensibilité des méthodes microscopiques.

Elle est très rapide (10 minutes d'exécution) et se lit en 5 minutes maximum, beaucoup plus aisément que la goutte épaisse. Le facteur limitant est le coût très élevé.

## 2. Nouvelles techniques

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

Les TDR vont devenir des outils indispensables dans le diagnostic du paludisme d'importation.

Ces tests détectent différents antigènes plasmodiaux par chromatographie de sang total sur une membrane de nitrocellulose sur laquelle ont été fixés des anticorps monoclonaux spécifiques des antigènes recherchés. La capture éventuelle est révélée simultanément par d'autres anticorps monoclonaux couplés à de l'or colloïdal et présents dans le tampon de migration. En cas de positivité, un sandwich « AC monoclonal - Ag plasmodia l-Ac monoclonal marqué » est donc réalisé.

- ❖ **HRP2** (Histidine Rich Protéine 2) est une glycoprotéine spécifique de *P. falciparum*. Présente dans la membrane et le cytoplasme du parasite, elle est aussi sécrétée et se retrouve dans le plasma [68]. Elle est produite uniquement par les formes asexuées et les gamétocytes jeunes [69]. La sensibilité des TDR est de l'ordre de 100 parasites/ $\mu$ L. Cette sensibilité est variable

car la production d'HRP2 peut varier selon les clones parasitaires.

❖ **pLDH** (*Plasmodium* lactate déshydrogénase) est une enzyme glycolytique produite par les formes asexuées et sexuées de tout âge [70]. Son activité est proportionnelle à la parasitémie, et sa clairance rapide rend possible le suivi post-thérapeutique [71]. Il existe plusieurs isoenzymes de la pLDH. Les trousses commercialisées détectent la pLDH de *P. falciparum*, celle de *P. vivax*, ainsi que la Pan pLDH commune aux quatre espèces. Leur sensibilité pour la détection de *P. falciparum* et *P. vivax* serait de l'ordre de 100 à 300 parasites/ $\mu$ L, comparable à celle du frottis et donc acceptable. [72]

❖ **L'aldolase** est une enzyme du cycle glycolytique des plasmodies. Parmi les différentes iso enzymes existantes, seule celle de *P. vivax* et celle commune aux quatre espèces sont détectées. Concernant le paludisme à *P. vivax*, les tests détectant l'aldolase apparaissent moins performants que ceux recherchant les pLDH. [72]

### ***b. La PCR***

L'utilisation de la PCR dans le diagnostic de la malaria s'est imposée en France depuis 1994. [73,74]

Les différents systèmes de PCR ont été développés : PCR classique ou en temps réel, multiplex, révélation ou lecture sur gel d'agarose, SyberGreen<sup>®</sup>, ou avec différentes sondes d'hybridation.

Sur le plan de la sensibilité, la PCR permet de gagner de 1 à 2  $\log_{10}$  par rapport à la goutte épaisse ou au QBC ® Malaria Test. De nombreux systèmes de PCR revendiquent un seuil de sensibilité de **0,5 à 0,005 parasites/ $\mu$ L pour la détection de *P. falciparum*.**[75]

Sur le plan de la spécificité, la PCR, de par sa nature, est un outil très performant lorsqu'elle est correctement utilisée. Comparée aux techniques conventionnelles, la PCR a des performances très supérieures pour l'identification des espèces.

L'intérêt de la PCR par rapport à la microscopie réside dans sa capacité à diagnostiquer un paludisme accompagné d'une très faible parasitémie, telle qu'elle se rencontre en cas de paludisme placentaire, lors d'une infection décapitée par la prise d'antimalariques, souvent en automédication, ou chez des patients immunisés. La PCR assure aussi l'exactitude du diagnostic de l'espèce plasmodiale incriminée, ce qui concerne surtout les plasmodies autres que *P. falciparum*. Il faut cependant reconnaître que cet avantage n'est pas capital pour une bonne prise en charge thérapeutique.

L'apport essentiel de la PCR tient à sa valeur prédictive négative élevée, venant de son excellente sensibilité : un résultat négatif permet d'écarter formellement un accès palustre évolutif. Pour les cliniciens, cette information est importante, car elle permet de rapidement éliminer l'hypothèse « paludisme » chez des patients fébriles au retour d'une zone tropicale et de s'orienter ainsi vers d'autres hypothèses diagnostiques.

### 3. Stratégie diagnostique

Elle doit répondre aux recommandations de la conférence de consensus 2007 qui stipule que le diagnostic biologique du paludisme doit être réalisable 24 heures sur 24, et fournir une réponse en moins de 2 heures. En dehors des heures ouvrables, le patient doit donc être orienté immédiatement vers une structure d'urgence. Cette stratégie doit aussi prendre en compte l'expérience de l'opérateur dans ce domaine ainsi que le niveau d'équipement du laboratoire.

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

**Tableau 4: Critères d'identification morphologique des plasmodiums [76]**

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
<b>Taille</b>	Normale	Augmentée	Augmentée	Diminuée
<b>Forme</b>	Normale	Normale	Ovale et frangée	Normale
<b>Age</b>	Tous les âges	Jeune (Duffy +)	Jeune	« âgée »
<b>Granulations</b>	Maurer ±	Schuffner +++	Schuffner +++	0
<b>Moyenne</b>	100 000	20 000	1 000	5 000
<b>Maximale</b>	2 000 000	80 000	30 000	50 000
	Frottis monolone avec trophozoïtes annulaires ++ polyparasitisme des hématies Gamétocytes en croissant Absence de schizontes dans le sang périphérique	Frottis « panaché » avec les stades évolutifs Hématies hypertrophiées décolorées Gains de Schuffner Schizontes irréguliers	Hématies ovalisées, décolorées, frangées. Grains de Schuffner ++ Schizontes réguliers	Frottis « panaché » mais faiblement parasité. Absence de corps amiboïdes Schizontes en bandelettes équatoriales Abondant pigment noir grains grossiers
<b>Trophozoïte et Schizonte jeune</b>	« Bague à chaton », 1/4 ou 1/5 de l'hématie, ou « filet à papillon » Cytoplasme fin Pas de pigment Polyparasitisme fréquent	« Bague à chaton » 1/3 à 1/4 de l'hématie Rares grains de Schuffner	1/3 de l'hématie Grains de Schuffner ++	« Bague à chaton » Pigment noir précoce intra cytoplasmique
<b>Schizonte âgé</b>	Absent du sang périphérique	Corps amiboïdes. Pigment intra-cytoplasmique fin Granulations de Schuffner ++	Masse arrondie et non amiboïde. Pigment intra-cytoplasmique condensé Granulations de Schuffner +++	En « écharpe » ou en « bandelette équatoriale » Pigment intracytoplasmique noir en grains volumineux
<b>Rosace</b>	Absente du sang périphérique	Irrégulière 16 à 24 noyaux Pigment noir central	Irrégulière. 8 à 10 noyaux Pigment brunâtre central	Très régulière (« corps en marguerite »). 6 à 12 noyaux Pigment dense au centre
<b>Gamétocytes</b>	Corps en croissant typiques Gamétocyte mâle : cytoplasme lilas, extrémités arrondies (« corps en saucisse ») Gamétocyte femelle ; cytoplasme bleu, extrémités pointues (« corps en croissant »)	Arrondis ou ovales Pigment et granulations de Schuffner ++ Cytoplasme rose pour les gamétocytes mâles et bleu pour les gamétocytes femelles	Ressemblent aux gamétocytes de <i>P. vivax</i> mais plus petits	Sphériques ou ovoïdes Pigment grossier et abondant Cytoplasme grisâtre ou verdâtre pour les gamétocytes mâles et bleu intense pour les gamétocytes femelles.

Figure G: Principaux caractères morphologiques des plasmodiums humains (G. Villain) [77]

	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Plasmodium ovale</i>	<i>Plasmodium malariae</i>	<i>Plasmodium knowlesi</i>
Trophozoïtes jeunes					
Trophozoïtes âgés					
Schizontes rosaces					
Gamétocytes					

## **E- Prise en charge du paludisme grave chez la femme enceinte:**

Le paludisme grave est une véritable urgence materno-fœtale qui met rapidement en jeu le pronostic vital. Son traitement ne se conçoit que dans une unité de réanimation, qui a pour objectif :

- Eradiquer le parasite.
- Eviter la défaillance multiviscérale et le décès.
- Epargner un retentissement sur le bien être fœtal (secondaire à la maladie ou au traitement).

La gravité de l'évolution du paludisme chez la femme enceinte et son impact sur le fœtus impose un traitement médical rapide et énergique de tout accès palustre, ainsi qu'un traitement obstétrical adapté au stade de la grossesse.

### **1- Mise en condition en Réanimation+++ :**

A l'admission en réanimation la patiente doit être prise en charge conjointement avec les Obstétriciens, et bénéficier rapidement d'une mise en condition de sécurité:

- Position demi assise.
- Libération des voies aériennes supérieures.
- Oxygénation par masque à haute concentration ( $SpO_2 > 95\%$ )+++
- Scope, Pression non invasive, T°, SaO<sub>2</sub>, Pouls, FC, FR.
- Monitoring fœtal +++
- 2 voies veineuses périphériques de gros calibre (14G).
- Faires un bilan biologique :
  - Glycémie capillaire (Dextrostix) +++
  - NFS, groupage (ABO, Rhésus), TP-TCA, Ionogramme sanguin.
  - Gazométrie artérielle.

- Bilan rénal : Urée, créatinine.
- Bilan hépatique : ASAT/ALAT, PAL, Bilirubine direct et total.

➤ Mise en place d'une sonde urinaire à demeure.

## **2- Traitement antimalarique :**

### **\* LA QUININE:**

C'est actuellement le traitement de référence chez la femme enceinte (les publications sont nombreuses et le recul est important) [78], d'autant plus qu'il n'est quasiment pas décrit à ce jour de quinorésistance en Afrique [61].

Les doses sont classiquement exprimées en quinine-base. En pratique, la molécule la plus utilisée en France est le Quinimax® (ampoules pour usage intraveineux à 125, 250, 500mg), qui est depuis 1998 exprimé d'emblée en quinine-base, ce qui évite toute conversion.

Le schéma thérapeutique est systématiquement débuté par voie intraveineuse (IV) et comprend une dose de charge initiale de 16mg /kg de quinine-base dans du sérum glucosé à 5% perfusée en 4 heures à la seringue électrique, suivie d'une interruption de quatre heures. Le but de la dose de charge est d'obtenir rapidement une concentration efficace, c'est-à-dire schizonticide [79]. Le relais est ensuite pris en IV continu à la dose de 8mg/kg en huit heures trois fois par jour soit environ 24mg par kg et par jour. En revanche, la dose de charge est généralement contre-indiquée en cas d'allongement de l'espace QT corrigé (QTc) > 25%

La quinine est responsable d'une hypersécrétion d'insuline avec possibilité d'**hypoglycémies** parfois sévères, en particulier chez la femme enceinte. Le risque d'une hypoglycémie passant inaperçue chez un patient comateux ou sédaté, nécessite un contrôle strict de la glycémie+++ toutes les heures durant la dose de charge, puis toutes les trois heures pendant le traitement.

En cas d'insuffisance rénale sévère, il ne faut pas baisser les doses pendant les deux premiers jours, puis les doses quotidiennes doivent être diminuées d'un tiers à moitié, en ajustant selon la quininémie. La quininémie efficace est de l'ordre de 12 mg/L, et la toxicité cardiovasculaire n'apparaît le plus souvent que pour des taux supérieurs à 15-20 mg/L.

La durée du traitement est de sept jours chez le sujet non immun. Le relais par la voie orale, si celle-ci est fonctionnelle, est envisageable à partir du quatrième jour par Quinimax® (comprimés à 12.5 et 250 mg) à la même posologie de 24 mg/kg et par jour en trois prises pour une durée totale de sept jours. Après un traitement complet par la quinine, il est inutile de poursuivre la prophylaxie antérieure. En effet, ce traitement est dit radical puisqu'il évite les récurrences dans la majorité des cas, si le patient a quitté la zone d'endémie depuis plus de dix jours.

Si retour d'une zone de multi-résistance: Amazonie, jungle d'Asie du Sud-Est (Thaïlande, Myanmar, Cambodge) [61], il est recommandé d'associer certains antibiotiques à la Quinine de type :

- La clindamycine (10mg/kg trois fois/jour pendant trois à sept jours).
- L'Erythromycine.

\*En cas de contre-indication à la quinine (Ex : Allergie vraie, ATCD de fièvre biliaire hémoglobinurique, trouble de rythme ou de conduction de haut grade), les dérivés de l'ARTEMISININE seront également utilisables, ces molécules extraites d'une plante chinoise connue depuis la nuit des temps sont plus rapidement schizonticides que la quinine. Les premières études cliniques ont montré que l'artémether administré par voie intramusculaire (IM) était aussi efficace que la quinine lors du paludisme grave de l'enfant et de l'adulte [80,81]. Ces molécules sont de ce fait largement utilisées dans le monde, mais elles n'ont pas encore obtenu

l'autorisation de mise sur le marché en Europe et aux Etats-Unis. Il s'agit essentiellement de l'artéméther utilisable par voie IM (3,2mg/kg le premier jour puis 1,6mg/kg/jour pendant cinq à sept jours) et de l'artésunate utilisable par voie IV (2,5 mg/kg initialement puis à 12 et 24 heures, puis 2,4 mg/kg /jour pendant cinq à sept jours, avec relais oral possible).

On a peu d'expérience sur l'utilisation des dérivés de l'Artemisinin pendant la grossesse, mais ils peuvent être utilisés après le premier trimestre, ou si la vie de la mère est en jeu.[82]

Une surveillance clinique et biologique incluant un frottis-goutte épaisse est recommandée à H72 (J3) (la parasitémie doit être inférieure à 25% de la valeur initiale) et J7 (la parasitémie doit être négative). Le contrôle quotidien de la parasitémie n'a pas d'intérêt. Un contrôle à J28 est également recommandé [61].

### **3- Traitement symptomatique spécifique :**

Si tous les symptômes de paludisme grave sont possibles chez la femme enceinte, deux sont particulièrement fréquents et graves, l'hypoglycémie, surtout sous quinine durant le second et le troisième trimestre de grossesse, et l'œdème pulmonaire qui survient habituellement immédiatement après l'accouchement et lors de la première semaine du post partum. [62]

*Au plan neurologique*, le coma du neuropaludisme peut survenir brutalement durant les 48 premières heures même si le traitement est bien mené [83]. Il faudra éliminer systématiquement une hypoglycémie induite par la quinine. Assurer la liberté des voies aériennes du malade comateux est une priorité. Il ne faut pas intuber trop tardivement les patients ayant des troubles de ta conscience.

On utilise exclusivement la voie orotrachéale, notamment du fait des anomalies de l'hémostase.

Chez le patient comateux, toutes les mesures habituelles visant à prévenir un œdème cérébral doivent être appliquées rigoureusement : PaCO<sub>2</sub> entre 35 et 40 mmHg, SpO<sub>2</sub> au-dessus de 95%, contrôle strict de la glycémie, contrôle de l'hyperthermie par paracétamol et/ou par moyens physiques, état hémodynamique stable, natrémie normale, maintenir la tête droite et surélevée de 30° à 45° par rapport au plan horizontale. Chez le patient ventilé, la sédation associe habituellement benzodiazépine et morphinique injectables pour obtenir une bonne adaptation au ventilateur et le confort du patient. On évitera une sédation profonde qui risque de prolonger la durée du coma. Un traitement anticonvulsivant systématique n'est pas recommandé, d'autant plus que les convulsions sont rares chez l'adulte [84]. En revanche, un électroencéphalogramme sera demandé au moindre doute (état neurologique mal compris, convulsions, myoclonies, suspicion de convulsions infracliniques). En cas d'œdème cérébral documenté, le mannitol semble intéressant chez l'enfant mais son intérêt n'a pas été étudié chez l'adulte [61]. Il reste néanmoins justifié en urgence en cas de suspicion d'engagement cérébral (anisocorie brutale). En pratique, une imagerie cérébrale, le plus souvent par tomodensitométrie, est indiquée en présence de signes focaux en cas d'aggravation neurologique dont la cause n'est pas identifiée ou de coma anormalement prolongé, enfin pour explorer les séquelles. Un monitoring invasif de la pression intracrânienne est contre-indiqué. En revanche, le doppler transcranien pourrait être intéressant pour évaluer la perfusion cérébrale [61].

*Au plan cardiocirculatoire*, l'hypovolémie est fréquente à l'admission (fièvre, vomissements, diarrhée, polypnée). Après réhydratation par sérum physiologique, si l'état de choc persiste, le remplissage vasculaire doit être réalisé selon les objectifs décrits récemment au cours du choc septique [85].

Si le choc persiste après remplissage optimal, il faut introduire les catécholamines en sachant que le profil hémodynamique le plus fréquemment retrouvé est celui du choc septique. Un monitoring hémodynamique est alors indiqué en cas de recours aux catécholamines majeures.

En cas d'état de choc et/ou d'acidose métabolique, il faut suspecter systématiquement une infection bactérienne associée [61,86]. Il est primordial de débiter dans l'heure, tout en réalisant les prélèvements bactériologiques initiaux, une antibiothérapie IV associant le plus souvent une  $\beta$ -lactamine de spectre large plus un aminoside, ou une fluoroquinolone en cas d'insuffisance rénale associée. Dans ce contexte, il est important de rappeler que les patients pris en charge initialement en réanimation en zone d'endémie, et rapatriés secondairement en France, ont un risque élevé de colonisation à germes multirésistants, éventualité à considérer lors du choix des antibiotiques en cas de co-infection à l'admission.

En cas de choc, l'hémisuccinate d'hydrocortisone, selon le protocole validé au cours du choc septique, doit être utilisé si le patient reste instable sous catécholamines [85]. En revanche, l'intérêt de la protéine C activée devra être évalué au cas par cas, en considérant le risque hémorragique lié à la thrombopénie et aux altérations complexes de la microcirculation cérébrale [61, 87, 88].

*Au plan métabolique*, la perfusion de base doit être du glucosé à 10% du fait du risque d'hypoglycémie sous quinine. Le volume quotidien est adapté à la fonction rénale, et les électrolytes prescrits selon l'ionogramme, en veillant à maintenir la

natrémie autour de 145 mmol/L. L'hypophosphorémie est fréquente (sepsis, métabolisme du parasite) et peut être profonde avec retentissement sur la mécanique respiratoire. Les apports hydrosodés doivent être réfléchis, afin de ne pas démasquer ou aggraver un œdème lésionnel. En présence d'une insuffisance rénale avec anurie persistante malgré l'optimisation hémodynamique, un remplissage agressif ou de fortes doses de furosémide ou de faibles doses de dopamine ne sont pas recommandés. Le recours à l'épuration extra-rénale doit être décidé selon les critères habituels.

Il n'y a pas de supériorité de l'épuration continue par rapport à l'hémodialyse intermittente [61].

*Au plan pulmonaire*, de nombreux facteurs peuvent être à l'origine d'une perturbation de l'hématose: œdème lésionnel induit par le parasite, excès de remplissage en cas de choc, excès d'apports hydrosodés en cas d'anurie, pneumopathie bactérienne ou d'inhalation notamment chez le patient comateux intubé trop tardivement, œdème lésionnel associé à une bactériémie [61, 83]. Un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est présent dans près de 10% des cas, quasiment toujours associé à une défaillance multiviscérale. La prise en charge de ce SDRA n'a rien de spécifique et repose sur les recommandations récentes qui font largement consensus [85].

*Au plan hématologique*, les transfusions sanguines ne sont pas indiquées dans les trois premiers jours sauf si l'hémoglobine est inférieure à 7 g/dl (voire 6 g/dl chez le sujet jeune), ou avant en cas de mauvaise tolérance cardiaque. Les anticoagulants ne sont pas indiqués durant les premiers jours alors que la thrombopénie est profonde. Dans les rares cas où la CIVD est prépondérante, la transfusion de plasma frais congelé peut être utile. Les transfusions plaquettaires ne sont indiquées qu'en cas

d'hémorragie significative ou de geste invasif. En l'absence d'hémorragie, elles sont discutées au cas par cas lors des thrombopénies profondes ( $<10\ 000-20\ 000/\text{mm}^3$ ) [61].

#### **4- Prise en charge obstétricale [66,89, 90, 91, 92, 93]:**

La prise en charge doit être axée sur la réanimation de la mère, mais l'obstétricien doit aussi tenir un rôle très précoce dans cette prise en charge. En effet, connaissant les changements physiologiques anatomiques, métaboliques et biologiques qui s'opèrent au cours de la grossesse, l'obstétricien aura un rôle important de consultant dans la prise en charge maternelle initiale et ainsi l'optimisera en rappelant les implications diagnostiques et thérapeutiques de ces variations. Les décisions thérapeutiques concernent la mère et l'enfant seront donc prises de manière collégiale à tous les niveaux entre les différents praticiens: réanimateurs, obstétriciens, biologistes et pédiatres.

Une fois la mère stabilisée, la question de l'atteinte fœtale doit rapidement être posée. L'âge gestationnel (AG) doit être estimé de manière précise. L'interrogatoire doit être rigoureux et précis. Un toucher vaginal permettra d'examiner le col utérin afin d'apprécier le risque d'accouchement prématuré. Une échographie doppler permettra de dépister les signes de souffrance fœtale (oligoamnios, altération des index ombilicaux et cérébraux et biométries fœtales). Un enregistrement du rythme cardiaque fœtal doit être réalisé afin d'évaluer le bien être fœtal et de rechercher d'éventuelles contractions utérines. L'objectif principal du traitement obstétrical est d'éviter l'accouchement prématuré par la mise en place d'une tocolyse efficace, avec une maturation pulmonaire par cure de corticothérapie (Célestene 12 mg / 24h pendant 48 h) si l'AG est inférieur à 34 SA.

**Pendant le travail**, il faut surveiller de façon attentive l'apparition d'une souffrance fœtale, qui peut indiquer une extraction par la voie la plus rapide (voie basse si les conditions locales le permettent sinon par césarienne)

**Lors de l'accouchement**, il est recommandé de faire certains gestes :

- Eviter toute excoriation cutanée sur le fœtus, qui pourrait être une porte d'entrée pour l'hématozoaire.
- La délivrance doit être dirigée+++ (injection de 5 UI de syntocinon en IM au moment du dégagement des épaules du fœtus), pour éviter l'hémorragie de la délivrance qui va aggraver l'anémie ainsi que de réparer rapidement l'épisiotomie.
- Eviter de « traire » et de tirer le cordon, ce qui pourrait favoriser le passage des hématozoaires du placenta vers le fœtus.
- Prélever du sang du cordon afin d'analyser les sérologies parasitaires.
- Faire une goutte épaisse et un frottis sanguin en prélevant au talon du nouveau-né quelques gouttes de sang.
- Faire un frottis de sang placentaire et un prélèvement placentaire pour l'étude anatomopathologique.

**En post partum**, il est nécessaire de surveiller attentivement :

- L'état général : conscience, pouls, TA, température, conjonctives.
- Les saignements vulvaires + + +.
- La diurèse.
- La rétraction utérine.

**Le nouveau-né** aura plus ou moins souffert des accès palustres chez sa mère durant la grossesse selon leur nombre, leur durée, l'intensité de la parasitémie et la précocité ou non du traitement. Ainsi il devra être surveillé selon son état (retard de croissance, prématurité).

A la naissance, on réalisera un examen clinique minutieux à la recherche d'ictère et d'hépatosplénomégalie, et un examen biologique (un hémogramme à la recherche d'anémie hémolytique et d'une thrombopénie, frottis-goutte épaisse).

La plupart des nouveau-nés, naissant indemnes d'infection, seront protégés en zone d'endémie par les anticorps maternels pendant les premiers mois.

Le paludisme congénital devra être recherché, chez les nourrissons nés de mères parasitées au moment de l'accouchement, en réalisant un frottis et une goutte épaisse répétés lors de la première semaine de vie.

Le nouveau-né contaminé présentera, parfois après 2 à 6 semaines de vie, une fièvre, une diarrhée, un ictère et une hépatosplénomégalie. Le risque vital sera plus important chez le nouveau-né de mère non immunisée.

L'allaitement maternel est recommandé et n'est pas contre-indiqué par la prise de traitement par la mère.

**F- Prévention** [31, 89, 90, 93, 94, 95, 96]

### **1- Chimio prophylaxie antipaludique chez la femme enceinte :**

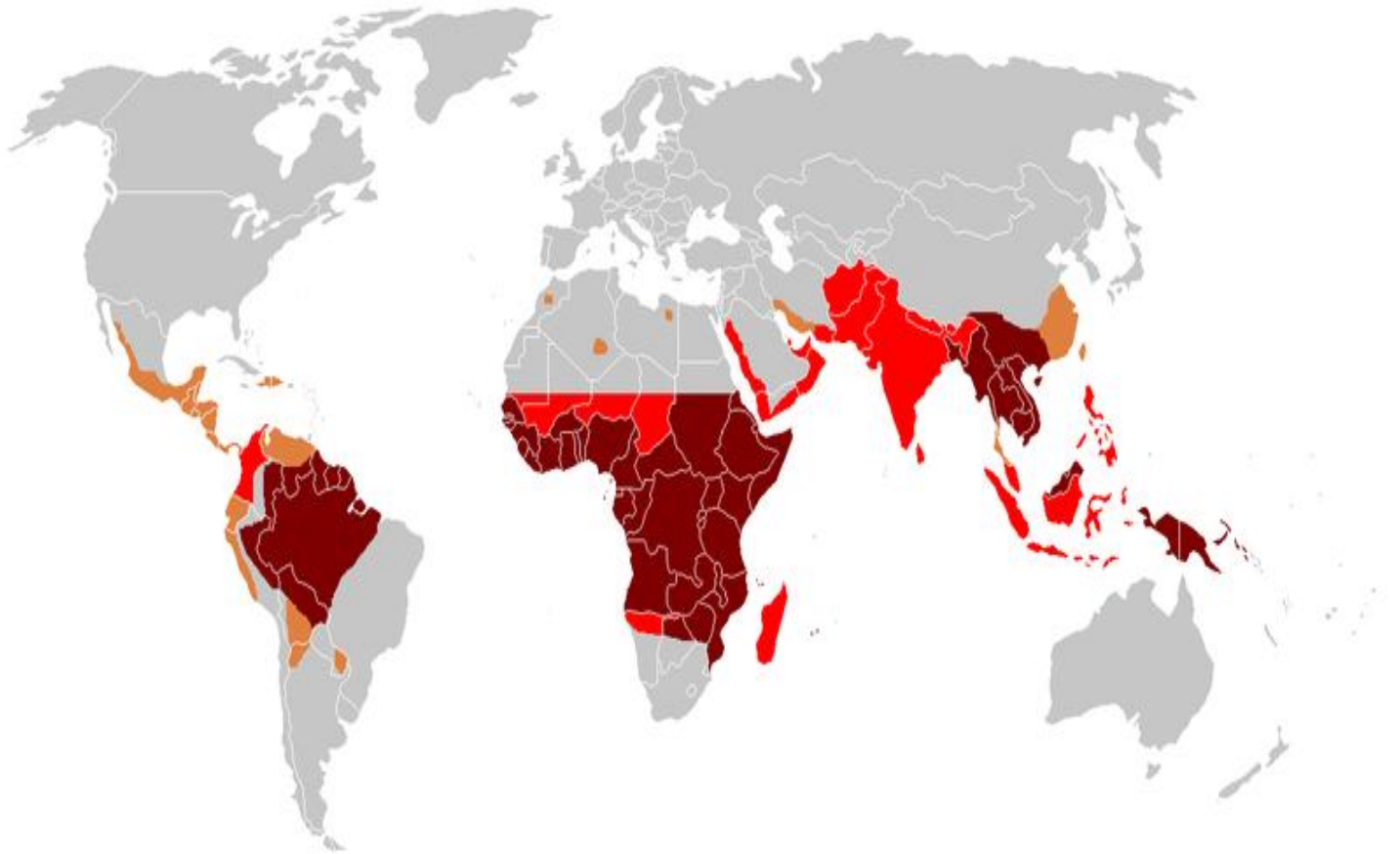
Le choix de la prophylaxie médicamenteuse prend en compte: les zones visitées (classées en groupe 1, 2 et 3) [FigureH], la saison, la durée et les conditions de séjours, Le terrain (l'âge, les antécédents pathologiques, les interactions médicamenteuses, la grossesse, la possibilité d'intolérance aux antipaludiques).

L'OMS a divisé les pays tropicaux en trois zones selon l'intensité de la résistance à la chloroquine et au proguanil. Certains pays peuvent changer de zone donc il est important, avant de partir, de se référer à la liste des pays pour lesquels il est nécessaire de prendre une chimioprophylaxie antipaludique, ce tableau étant mis à jour régulièrement. [Tableau 5]

- Dans les pays du groupe 1, l'utilisation de la chloroquine (Nivaquine®) qui peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse.
- Dans les pays du groupe 2, l'association chloroquine + proguanil (Savarine®) ou l'atovaquone + proguanil (Malarone®) quel que soit le terme de la grossesse,
- Dans les pays du groupe 3. la méfloquine (Lariam®) ou l'association atovaquone + proguanil (Malarone®) quel que soit le terme de la grossesse. L'utilisation de la doxycycline est envisageable au premier trimestre de la grossesse seulement.
- Pour les courts séjours (inférieur à 7 jours: durée minimum d'incubation du paludisme à *P.falciparum*) en zone de faible risque de transmission, la chimioprophylaxie n'est pas indispensable à condition de respecter scrupuleusement les règles de protection anti-moustiques et d'être en mesure, durant les mois qui suivent le retour, de consulter en urgence en cas de fièvre, en signalant la notion de voyage en zone d'endémie palustre.
- Pour les séjours de longue durée (plus de 3 mois) : la prévention du paludisme doit faire l'objet d'une information approfondie. Il est important d'insister sur la nécessité d'utiliser une protection contre les moustiques (répulsifs, moustiquaire...). Lors du premier séjour, la chimioprophylaxie

adaptée au niveau de résistance devrait être impérativement poursuivie pendant les 6 premiers mois au moins, sauf avec l'association atovaquone-proguanil, pour laquelle on ne dispose pas à ce jour d'un recul suffisant en prise prolongée. Une prise intermittente durant la saison des pluies ou lors de certains déplacements en zone rurale pourrait être envisagée. Dans tous les cas, la prise en charge rapide d'une fièvre par un médecin référent doit être fortement recommandée.

- Pour les séjours itératifs de courte durée : qui concernent certains professionnels (militaires, navigants aériens, ingénieurs et techniciens pétroliers...). Dans ce cas, la chimioprophylaxie antipaludique prolongée est inappropriée voire contre indiquée.



- Pas de paludisme
- Pas de *Plasmodium falciparum* ou de chloriquino-résistance
- Chloriquino-résistance présente
- Prévalence élevée de la chloriquino-résistance ou multi-résistance

**Figure H: Les trois zones endémiques selon la chloroquino-résistance [5]**

**Tableau 5: Liste des Pays Pour lesquels il est nécessaire de prendre une Chimio prophylaxie antipaludique [94]**

	<b>Groupe 1</b>	<b>Groupe 2</b>	<b>Groupe 3</b>
<b>AFRIQUE</b>	Aucun pays d'Afrique en Groupe 1	Madagascar.	Afrique du Sud (Nord-Est), Angola, Bénin, Botswana, Burkina Faso, Burundi, Cameroun, Comores, Congo, Côte-d'Ivoire, Djibouti, Érythrée, Éthiopie, Gabon, Gambie, Ghana, Guinée, Guinée-Bissau, Guinée équatoriale, Kenya, Libéria, Mali, Malawi, Mauritanie, Mayotte, Mozambique, Namibie, Niger, Nigeria, Ouganda, Rép. Centrafricaine, Rwanda, Sao Tomé et Principe, Sénégal, Sierra Leone, Somalie, Soudan, Swaziland, Tanzanie, Rép. Démocratique du Congo, Tchad, Togo, Zambie, Zimbabwe.
<b>AMÉRIQUE</b>	Argentine (Nord), Belize, Bolivie (sauf Amazonie), Costa Rica, Equateur (sauf Amazonie), Guatemala, Haïti, Honduras, Jamaïque (Kingston) Mexique, Nicaragua, Panama (Ouest), Paraguay (Est), Pérou (sauf Amazonie), Rép. Dominicaine, El Salvador, Venezuela (sauf Amazonie)	Colombie (sauf Amazonie)	Bolivie (Amazonie), Brésil (Amazonie), Colombie (Amazonie), Équateur (Amazonie), Guyana, Guyane française (fleuves), Panama (Est), Pérou (Amazonie), Surinam, Venezuela (Amazonie)
<b>ASIE</b>	Chine du Nord-Est (sauf Yunnan et Hainan)	Inde (sauf Assam), Népal (Terai, ailleurs pas de prophylaxie), Sri Lanka, Tadjikistan	Afghanistan, Bangladesh (sauf à Dacca, pas de prophylaxie), Bhoutan, Cambodge, Chine (Yunnan et Hainan), Inde (Assam), Indonésie (sauf Bali), Laos, Malaisie (sauf zones urbaines ou côtières), Myanmar-ex Birmanie, Pakistan, Philippines, Thaïlande (zones frontalières, ailleurs pas de prophylaxie), Vietnam (sauf bande côtière et deltas)
<b>MOYEN-ORIENT</b>	Iran (sauf Sud-Est), Iraq.	Aucun pays du Moyen-Orient en Groupe 2.	Arabie Saoudite (Sud, Ouest), Iran (Sud-Est), Yemen.
<b>OCÉANIE</b>	Aucun pays d'Océanie en Groupe 1	Vanuatu.	Iles Salomon, Indonésie (Irian Jaya), Papouasie-Nouvelle Guinée, Timor Oriental.

L'Organisation Mondiale de la Santé préconise, dans les régions à transmission paludique stable, le traitement préventif intermittent par sulfadoxine-pyriméthamine qui consiste à administrer à toutes les femmes enceintes au moins deux doses de traitement préventif avec un antipaludique efficace lors des consultations prénatales. Une étude au Malawi a montré qu'il s'accompagnait d'une baisse des infections placentaires (de 32 à 23%) et du nombre des cas de faible poids de naissance (de 23 à 10%). Les données prouvant l'efficacité de ce traitement dans les régions à faible transmission sont insuffisantes pour soutenir son utilisation dans ces contextes.

### ***1.1. Pays de groupe 1 : zone sans chloroquino-résistance :***

Dans les pays de groupe 1 sans chloroquino-résistance, l'Organisation Mondiale de la Santé recommande aux femmes enceintes de prendre en chimioprophylaxie de la chloroquine (Nivaquine®). Sa demi-vie est très longue (de 30 à 60 jours) et ses principaux effets indésirables sont d'ordre ophtalmologique. Les données publiées chez la femme enceinte exposée à la chloroquine sont très nombreuses et rassurantes. Quelques cas d'anomalies (en particulier oculaires et cochléaires) ont été rapportés lors de la prise de fortes doses de chloroquine pendant la grossesse. Mais aux doses utilisées, la chloroquine présente très peu de risque. La diffusion tissulaire est importante mais le passage trans-placentaire est faible.

En chimioprophylaxie, la posologie recommandée est un comprimé de 100 mg par jour chez l'adulte, Le traitement doit être commencé la veille du départ et poursuivi pendant 4 semaines après avoir quitté la zone impaludée. L'absorption de la chloroquine est favorisée par la prise de la nourriture donc on conseille de la prendre après le petit -déjeuner ou le déjeuner, diminuant ainsi les vomissements et les troubles du sommeil.

Si l'on découvre une grossesse pendant le traitement, il faut rassurer la patiente

quant au risque malformatif de la chloroquine, et l'allaitement maternel est possible. Aucun événement particulier n'a été signalé à ce jour chez les enfants allaités.

### ***1.2- Pays de groupe 2 : zone de chloroquinorésistance :***

Dans les pays de groupe 2, où il y a chloroquinorésistance, on peut conseiller aux femmes enceintes:

- **Chloroquine-proguanil: Savarine®**

La posologie de cette association est de 100 mg de chloroquine et de 200 mg de proguanil par jour, ce qui correspond à un comprimé de Savarine® par jour. Le traitement doit être débuté 24 heures avant le départ et poursuivi pendant 4 semaines après le retour de la zone impaludée. Le comprimé doit être pris après le repas et de préférence le matin ou à midi ce qui évite les troubles du sommeil. Savarine® peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse.

L'analyse des grossesses exposées ne met pas en évidence de relation causale entre son utilisation et la survenue d'effet tératogène. Aux doses préconisées en traitement prophylactique, aucun incident de ce type n'a été signalé. Le proguanil et la chloroquine passent dans le lait maternel.

Lors de l'administration aux doses prophylactiques, ce passage ne présente pas de risque de toxicité pour le nourrisson mais est insuffisant pour assurer une chimioprophylaxie chez celui-ci.

- **Atovaquone-proguanil: MALARONE®**

En cas de séjour en pays de groupe 2 ou 3, la Malarone® pourra être utilisée quel que soit le terme de la grossesse. Elle est composée de 250 mg d'atovaquone et de 100 mg de proguanil. On conseille un comprimé par jour au cours d'un repas ou une boisson lactée pour favoriser l'absorption de l'atovaquone. Le traitement doit être

commencé la veille du départ et poursuivi pendant une semaine après la sortie de la zone impaludée.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour avec chacun des principes actifs pris isolément. Toutefois, le suivi des grossesses exposées à cette association est insuffisant pour exclure tout risque. L'allaitement est déconseillé durant le traitement. En conséquence, l'utilisation de Malarone® pourra être envisagée chez la femme enceinte si nécessaire, mais on conseillera en premier l'utilisation de la Savarine®.

***1.3- Pays de groupe 3: zone de prévalence élevée de chloroquino-résistance ou multi-résistance:***

**• Méfloquine: LARIAM® 250 mg.**

Il convient de prendre un comprimé de 250 mg de Lariam® par semaine pendant le repas. Le traitement doit être commencé au moins 10 jours avant l'arrivée dans la zone à risque afin d'évaluer la tolérance entre deux prises. Il doit être arrêté 3 semaines après le départ de la zone impaludée. Les complications liées à la méfloquine sont essentiellement neuropsychiatriques et peuvent être sévères.

L'utilisation de la méfloquine à titre prophylactique peut être envisagée quel que soit le terme de la grossesse dans le strict respect des indications.

Les données publiées sur la méfloquine et l'allaitement sont quasi inexistantes. Il est donc préférable d'éviter d'allaiter sous méfloquine, mais aucun événement particulier n'est signalé à ce jour chez des enfants allaités.

## **2- Protections contre les vecteurs :**

### ***2.1-Protection mécanique:***

Les moustiques qui transmettent le paludisme piquent habituellement entre le coucher et le lever du soleil et ils sont plus attirés par les femmes enceintes du fait de l'élévation de la chaleur cutanée maternelle. C'est donc durant cette période que la protection doit être maximale. Pour prévenir le paludisme congénital, il est nécessaire pour la future mère d'éviter les piqûres de moustiques en associant plusieurs mesures:

- Porter des vêtements longs et clairs dès le coucher du soleil qui protègent tout le corps, y compris les jambes et les bras;
- Eviter de sortir la nuit sans protection anti-moustiques, même un court moment:
- Dormir dans des pièces dont les ouvertures (portes, fenêtres) sont protégées par des grillages ou des moustiquaires en bon état. Si les moustiques peuvent pénétrer dans la chambre, placer une moustiquaire au dessus du lit.

Ces mesures mécaniques de protection sont très importantes pour réduire l'exposition aux piqûres mais malgré tout, elles s'avèrent insuffisantes à elles seules, pour la prévention du paludisme : il est donc nécessaire d'utiliser en plus des insecticides.

### ***2.2- Protection chimique: [tableau 6]***

L'efficacité du produit choisi dépend de son utilisation (son renouvellement), du ou des principes actifs, de la température (la transpiration, les prises de douches ou de bains obligeront à renouveler fréquemment le produit).

Pour se protéger des moustiques, il faut:

- Utiliser des insecticides (tortillons fumigènes à l'extérieur ou dans une pièce aérée, diffuseur électrique ... );
- Utiliser des moustiquaires imprégnées de pyréthriinoïdes ;
- Utiliser des répulsifs sur les parties du corps et sur les vêtements.

La présence de la climatisation, qui réduit l'agressivité des moustiques mais qui ne les empêche pas de piquer, ne doit pas dispenser d'utiliser des insecticides.

• **Le DEET 50% (diéthyltoluamide) :**

C'est le répulsif le plus ancien (1957) et le mieux étudié. Une étude au Pakistan a été réalisée dans un camp de réfugiés, chez plus de 1 100 participants, enfants et adultes. Cet essai d'une durée de six mois a montré l'efficacité préventive d'un répulsif à base de DEET + perméthrine (sous forme de pain de savon) : 3.7% des participants du groupe répulsif ont eu un accès palustre, versus 8.9% dans le groupe placebo.

Les études de toxicité du DEET au cours de la gestation chez des animaux n'ont pas montré d'effet tératogène après administration quelle que soit la voie utilisée (orale, cutanée, injectable).

En cas de mésusage (ingestion ou exposition cutanée excessive ou répétée), des troubles neurologiques ont été rapportés chez des individus directement traités (en particulier les enfants).

Chez la femme enceinte, aucun élément inquiétant n'est retenti quel que soit le terme de la grossesse: les données publiées sont moins nombreuses au premier trimestre qu'au-delà, cependant l'usage est important.

• **L'IR3535 25% (éthyl-butyl-acétyl-amino-propionate):**

Deux études ont comparé le DEET et l'IR3535. Leurs effets répulsifs ont été de durée variable, entre 4 h et 13 h selon les espèces de moustiques. L'IR3535 a été soit aussi actif que le DEET soit d'activité un peu moins longue. Il n'est pas tératogène chez l'animal. Il n'y a pas de donnée publiée chez des femmes enceintes exposées à l'IR3535, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé ce jour.

• **L'icaridine 20-35% (ou KBR 3023 ou picaridin) :**

Dans une étude de terrain au Burkina Faso, l'icaridine est apparue d'action plus durable que le DEET: la demi-vie d'élimination cutanée est de 4 heures avec l'icaridine versus 3 heures avec le DEET. Cependant, à fortes doses, le DEET et l'icaridine ont été tous deux très efficaces durant plus de 8 heures et à doses modérées durant environ 7 heures. Il semblerait que l'icaridine soit peu toxique, elle est utilisée comme répulsif depuis les années 90 en Europe et en Australie, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Sa durée d'action est de 10 heures. Les études de toxicité de l'icaridine au cours de la gestation chez des animaux n'ont pas montré d'effet tératogène. Sa toxicité cutanée et par ingestion est faible.

• **Le citriodiol : similaire au DEET vis-à-vis d'Anophèles :**

Le citriodiol n'a fait l'objet d'aucune étude de tératogénèse donc il est conseillé de l'éviter chez l'enfant et la femme enceinte. Aucune donnée n'est disponible ce jour, ni chez l'animal ni chez la femme enceinte.

Les répulsifs ne doivent pas être appliqués sur les muqueuses ou les lésions cutanées étendues, et pas plus de 3 applications par jour.

A noter que l'AFSSAPS recommande uniquement l'utilisation de l'IR 3535 à une dose de 20 à 35% 3 fois par jour chez les femmes enceintes. Tandis que le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes considère que les produits cités précédemment peuvent être utilisés, les molécules n'étant pas tératogènes chez l'animal mise à part le citriodiol qui n'a pas fait l'objet d'étude précise.

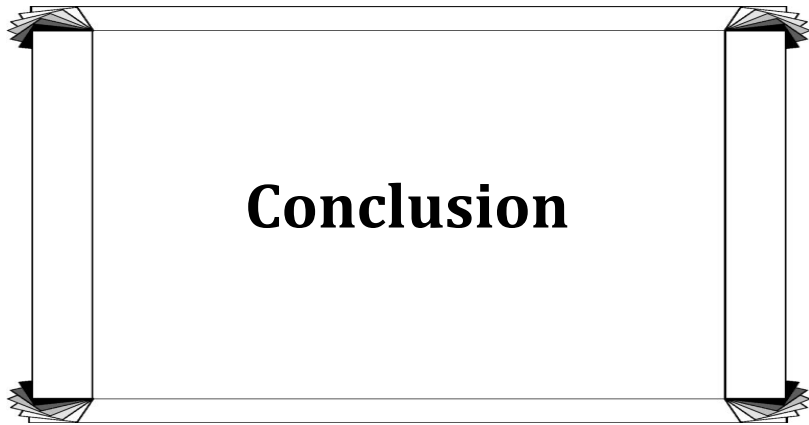
**Tableau 6: récapitulatif des répulsifs utilisables chez la femme enceinte.**

<b>Répulsifs</b>	<b>%</b>	<b>Exemple de produits</b>	<b>Durée d'action affichée</b>
Icaridine	20-35	Insect Ecran Spécial tropiques Spray	10 heures
DEET	50	Insect Ecran Pean Adulte Spray	Non précisée
IR 3535	25	Cinq sur Cinq Lotion Tropic Spray	8 heures
IR 3535	25	Prébutix Lotion Spray (sans gaz)	10 heures

**En résumé,** Aucun traitement prophylactique ne protège complètement, il est donc recommandé que les femmes enceintes évitent de voyager en zone d'endémie palustre, ou si ce voyage est inévitable:

– Tenter d'éviter les piqûres de moustiques : contourner les zones à risque (proximité de l'eau,..) surtout entre le crépuscule et l'aube, utiliser des moustiquaires (de préférence imprégnées d'insecticide) et des insecticides en spray (pyréthrianoïde) dans les lieux de vie le soir ou la nuit, porter des vêtements imprégnés (perméthrine) très couvrants, de couleur claire, et appliquer sur la peau un insectifuge efficace contenant du DEET (diéthyltoluamide).

– Utiliser une chimioprophylaxie efficace : il existe des données suffisantes pour recommander l'usage de la chloroquine durant toute la grossesse, ainsi que de la méfloquine en zones de paludisme résistant à la chloroquine ; des données plus limitées montrent que la combinaison atovaquone/ proguanil ne serait pas dommageable pour le fœtus (elle n'est actuellement pas recommandée durant la grossesse et les données sont limitées en ce qui concerne le 1er trimestre de grossesse). En revanche, la doxycycline n'est pas recommandée durant la grossesse, bien que théoriquement, peut être utilisée durant les 4 premiers mois. [31]

A decorative rectangular frame with a double-line border. The corners are adorned with a stylized, layered, fan-like pattern. The word "Conclusion" is centered within the frame in a bold, black, serif font.

**Conclusion**

Le paludisme est l'infection parasitaire la plus fréquente dans le monde. Moins médiatisé que le Sida, il est pourtant responsable du décès d'un million de personnes par an, principalement des enfants d'Afrique subsaharienne.

Au Maroc, l'augmentation des cas importés est retrouvée essentiellement dans les armées, du fait de la multiplication des missions humanitaires en Afrique.

Le paludisme grave est une urgence médicale engageant le pronostic vital. Sans traitement l'évolution est fatale.

Son association avec la grossesse constitue un problème majeur de santé publique avec des conséquences néfastes, tant sur le fœtus (MFIU, faible poids de naissance, paludisme congénital) que sur la mère (hypoglycémie grave, syndrome de détresse respiratoire aigue, avortement) surtout chez la primipare.

Les formes graves qui sont l'apanage du *Plasmodium falciparum* représentent une véritable urgence materno-fœtale nécessitant une prise en charge adaptée et précoce en unité de soins intensifs.

Nombreuses, sont les nouvelles techniques (TDR et PCR) disponibles pour le diagnostic du paludisme, mais seule la méthode de l'examen de la goutte épaisse et du frottis continuent à faire autorité chez nous. L'apport essentiel de la PCR tient à sa valeur prédictive négative élevée, venant de son excellente sensibilité. Chose pour laquelle, la PCR s'est imposée en France depuis 1994.

Les antipaludiques utilisables chez la femme enceinte sont très limités du fait de la fœtotoxicité et de l'émergence de souches résistantes de *Plasmodium falciparum*, ce qui doit motiver l'industrie pharmaceutique à fournir plus d'efforts dans la recherche de nouvelles molécules efficaces et bien tolérées.

Toutefois, le paludisme grave chez la femme enceinte a été l'objet de vives polémiques, mais semble évoluer progressivement vers un consensus sur l'essentiel de ses principes.

En somme, une attitude correcte nécessite la collaboration étroite d'une équipe multidisciplinaire à savoir: réanimateurs, internistes, biologistes et obstétriciens, afin de donner aux malades les meilleures chances de guérison, et contribuer à l'économie de santé.



# Résumés

## Résumé

**Titre :** Paludisme grave chez la femme enceinte

(à propos d'un cas avec revue de la littérature).

**Auteur :** Mohammed Saïd BOUYA.

**Mots clés :** Paludisme grave, Femme enceinte, *Plasmodium falciparum*.

La grossesse accroît le risque et la sévérité du paludisme. Gravité pour la mère certes, mais gravité surtout pour l'enfant. Les conséquences peuvent être lourdes, l'anémie et l'hypothermie perturbant les échanges placentaires et aggravant le pronostic fœtal. L'atteinte placentaire est d'ailleurs élevée au cours du paludisme surtout avec le *Plasmodium falciparum*. Le paludisme néonatal est en revanche rare.

La physiopathologie du paludisme grave chez la femme enceinte peut être expliquée par le phénomène de cytoadhérence notamment l'intervention du récepteur *Chondroïtine sulfate A (CSA)*.

La symptomatologie est généralement commune avec un grand nombre de pathologies infectieuses également fréquentes chez la femme enceinte.

L'importance d'un traitement rapide et adapté en réanimation est primordial. La gamme des molécules utilisables est très limitée du fait de la fœtotoxicité et de l'émergence de souches résistantes de *Plasmodium falciparum*. La Quinine reste donc l'arme principale.

La prophylaxie chez la femme enceinte est également de première importance, choisie en fonction des zones géographiques et de possibilité d'emploi des antipaludiques.

Nous rapportant l'observation d'une patiente enceinte de 05 mois hospitalisée au service de réanimation de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat pour paludisme grave après retour d'une zone d'endémie (Iles Comores).

## Abstract

**Title:** Severe malaria during pregnancy:  
(about one case seen in literature's review).

**Author:** Mohammed Said BOUYA.

**Keywords:** Severe Malaria, Pregnancy, *Plasmodium falciparum*.

Pregnancy increases both the risk and the severity of malaria. There is also a high risk for the fetus, with anemia and hypothermia that disturb placental exchanges. Placental involvement is a frequent complication of malaria particularly with *Plasmodium falciparum*, while the neonatal malaria is rare.

The physiopathology of severe malaria in pregnancy could be explained by the mechanical obstruction : cyto-adherence and more specifically the intervention of the receptor *Chondroitine sulfate A* (CSA).

The symptoms are usually common with many infectious diseases which are also frequent during pregnancy.

Rapid and appropriate treatment in an intensive care unit is paramount. The range of usable molecules is very limited due to the fetotoxicity and the emergence of resistant strains of *Plasmodium falciparum*. The Quinine remains the mainstay of the treatment.

Prophylaxis in pregnancy also incorporates a prime importance, and the drugs should be chosen according to local epidemiological features and the possibility of using antimalarials.

We related a clinical observation of a patient at 05 months pregnancy hospitalized in intensive care of Mohammed V Military Hospital of Instruction in Rabat for severe malaria after returning from an endemic area (Comoro Islands).

## ملخص

**العنوان :** الملاريا الحادة لدى الحوامل (بصدد حالة واحدة مع مراجعة الأدبيات)

**من طرف :** محمد سعيد بوي.

**الكلمات الأساسية:** الملاريا الحادة، المرأة الحامل، المتصورة المنجلية.

يزيد الحمل من مخاطر وشدة الملاريا، خطورة على الأم بالطبع، ولكن خاصة على الطفل. يمكن أن تكون العواقب وخيمة. يعطل فقر الدم وانخفاض حرارة الجسم تبادلات المشيمة والجنين ويفاقم النذير الجنيني. تصاب المشيمة بهذا المرض بنسبة مرتفعة خصوصا عندما يتعلق الأمر بالمتصورة المنجلية، في حين أن إصابة الأطفال حديثي الولادة تظل نادرة.

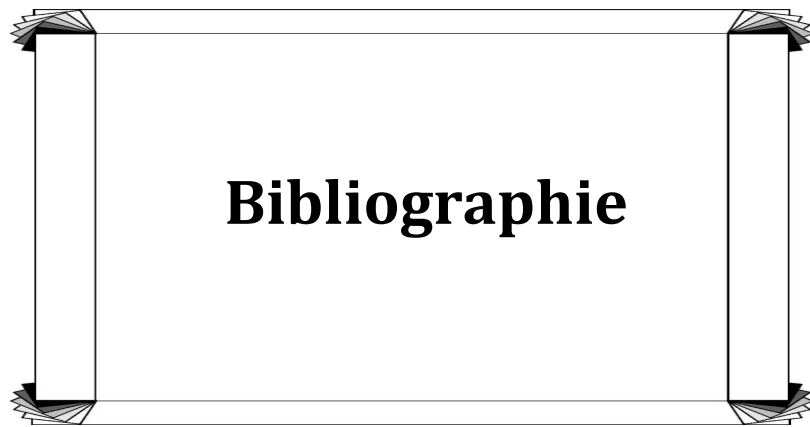
ويمكن تفسير الفيزيولوجيا المرضية للملاريا الحادة عند الحوامل بظاهرة التماسك الخلوي وبصفة خاصة تدخل مستقبلات كندرويتين الكبريت أ.

عادة ماتكون أعراض المرض متشابهة مع عدد كبير من الأمراض التعفننية الشائعة عند النساء الحوامل.

العلاج السريع تحت العناية المركزة بالغ الأهمية. عدد الجزيئات المستخدمة في العلاج جد محدود نظرا لتأثيرها على الجنين، وظهور سلالات مقاومة من المتصورة المنجلية. يظل الكينين السلاح الرئيسي.

العلاج الوقائي للنساء الحوامل هو أيضا ذو أهمية قصوى، يتم اختياره على أساس المناطق الجغرافية والأدوية المتاحة.

نستحضر المعاينة السريرية لحامل في الشهر الخامس في قسم الإنعاش بالمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط والتي تعاني من الملاريا الحادة بعد عودتها من منطقة موبوءة (جزر القمر).



**Bibliographie**

- [1] F. Gaya, S. Zougbedéb, N. N'DilimabakabA. Rebollob, D. Maziera, A. Morenob .  
Revue Neurologique Elsevier.  
Volume 168, Issue 3, March 2012, Pages 239–256
- [2] OMS. Paludisme,  
Aide Mémoire n°94. Avril 2008.
- [3] Anophèle Parasitologie Mycologie. 7eme Edition. Format Utile Editions.  
Saint-Maur. 2002:494 p.
- [4] L'Institut National de Veille Sanitaire  
Paludisme, Situation sur le territoire français.
- [5] Wikipédia Encyclopédie Libre. Paludisme, Histoire: depuis les origines de  
l'Homme 2012.
- [6] Callot J. Un problème complexe: la régression du paludisme en  
France. Annales Economies, Sociétés, Civilisations 2e année.  
1947;3:328-35.
- [7] Pages F, Orlandi-Pradines E and Corbel V.  
Vectors of malaria: biology, diversity, prevention, and individual  
protection.  
Med Mal Infect. 2007 Mar;37(3):153-61.

- [8] Bruneel F. Paludisme grave d'importation  
2010 Elsevier Masson SAS.10.1016/j.antinf.2010.12.00
- [9] Nicolas X, Granier H, Martin J and Klotz F.  
Epidemiological and therapeutic aspects of plasmodial infection from  
*Plasmodium vivax*. Med Trop. 2000;60(4):402-8.
- [10] OMS. Recommandations pour les voyages internationaux.  
Chapitre 7 Paludisme. Edition 2011
- [11] Picot S. Is *P. vivax* still a paradigm for uncomplicated malaria?  
Med Mal Infect. 2006 Aug;36(8):406-13.
- [12] Menard D, Barnadas C, Bouchier C, Henry-Halldin C, Gray LR, Ratsimbao A,  
Thonier V, Carod JF, Domarle O, Colin Y, Bertrand O, Picot J, King CL,  
Grimberg BT, MercereauPuijalon O and Zimmerman PA. *P. vivax* clinical malaria  
is commonly observed in Duffy-negative Malagasy people l'Académie américaine  
des sciences. 2010 Mar 30;107(13):5967-71.
- [13] Patrick M. Woster, Ph.D. Design of Antiparasitic Agents. Advanced Drug  
Discovery II  
Wayne State University Eugene Applebaum College of Pharmacy and Health  
Sciences USA

- [14] Singh B, Kim Sung L, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul SS, Cox-Singh J, Thomas A and Conway DJ. A large focus of naturally acquired *P. knowlesi* infections in human beings. *Lancet*. 2004 Mar 27;363(9414):1017-24.
- [15] Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011.  
*Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire France*. 2011 May;18-19:205-28.
- [16] Armengaud A, Legros F, Quatresous I, Barre H, Valayer P, Fanton Y, D'Ortenzio E and Schaffner F. A case of autochthonous *P. vivax* malaria. Corsica, August 2006. *Euro Surveill*. 2006;11(11):E061116.3.
- [17] Santa-Olalla Peralta P, Vazquez-Torres MC, Latorre-Fandos E, Mairal-Claver P, Cortina-Solano P, Puy-Azon A, Adiego Sancho B, Leitmeyer K, Lucientes-Curdi J y Sierra-Moros MJ.  
First autochthonous malaria case due to *P. vivax* since eradication, Spain, October 2010. *Euro Surveill*. 2010;15(41):pii=19684.
- [18] Rapport d'activité du Centre National de Référence du Paludisme (France)  
L'Institut National de Veille Sanitaire 2009.
- [19] Ministère de la santé (Maroc).  
Journée Mondiale du Paludisme 25 Avril 2008.
- [20] Guerra CA, Snow RW and Hay SI.  
Mapping the global extent of malaria in 2005.  
*Trends Parasitol*. 2006 Aug;22(8):353-8.

- [21] Carnevale P et Robert V.  
Les anophèles, Biologie, transmission du *Plasmodium* et lutte antivectorielle.  
IRD Editions: Collection Didactique. Marseille. 2009:391 p.
- [22] OMS. Paludisme,  
Aide Mémoire n°94. Avril 2012.
- [23] Paludisme au Maroc.  
Institut National d'Hygiène. Rapport annuel 2009
- [24] Mali S, Tan KR and Arguin P.  
Malaria Surveillance United States, 2009  
Centers for Disease Control and Prevention. MMWR 2011;60(3):1-15.
- [25] European Centre for Disease Prevention and Control.  
Annual Epidemiological Report on Communicable Diseases in Europe 2010.  
Stockholm: ECDC; 2010.
- [26] Cot M, Deleron. P  
Paludisme associé à la grossesse : conséquences et perspectives d'intervention.  
Méd. Trop. 2003; 63:369-80
- [27] Bohoussou K.M, Nouhou K, Penali L.K, KONE M, Anoma M, Djanhan Y,  
Djiby A. Paludisme et grossesse annals of African Medicine. 1989; 276:369-73

- [28] Diagne N. A. Paludisme à DIELMO (SENEGAL).  
Etude de la transmission et observations parasitologiques et cliniques chez la femme enceinte. Memoire D.E.A de biologie animale: Université Cheikh Anta Diop (Dakar):1992; n° 034
- [29] Cojean S, Jafari-Guemouri S, Le Bras J and Durand R.  
Cytoadherence characteristics to endothelial receptors ICAM-1 and CD36 of *Plasmodium falciparum* populations from severe and uncomplicated malaria cases.  
Parasite. 2008 June;15(2):163-9.
- [30] Rial M, Checa MÁ, Genovés J y Carreras R.  
Malaria y embarazo: fisiopatología y manejo.  
Ginecología y Obstetricia Clínica. 2009;10(3):157-64.
- [31] Jean-Pierre Vallée.  
La Revue Médecine. Avril 2012. Volume 8 Numéro 4.
- [32] Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamoá K, Brabin B and Newman RD.  
Epidemiology and burden of malaria in pregnancy.  
Lancet Infect Dis. 2007 Feb;7(2):93-104.
- [33] L'Institut National de Veille Sanitaire (France).  
Département International et Tropical. Grossesse, Moustiques, Paludisme, Dengue et Chikungunya: risques et prévention. 10 Août 2009.

- [34] Kone B, Ouedraogo C et Guiguemde TR.  
Affections tropicales et grossesse. EMC (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris),  
Gynécologie/Obstétrique, 5-043-A-40, 2002:17 p.
- [35] McGready R, Ashley EA and Nosten F.  
Malaria and the pregnant traveller.  
Travel Med Infect Dis. 2004 August - November;2(3-4):127-42.
- [36] Paya A y Carreras R.  
Paludismo y Gestación.  
Ginecologia y Obstetricia Clinica. 2004;5(4):204-10.
- [37] Singh N, Shukla MM and Sharma VP.  
Epidemiology of malaria in pregnancy in central India.  
Bull World Health Organ. 1999;77(7):567-72.
- [38] Carles G.  
Etat des lieux, avancées et attentes dans le traitement et la prévention du paludisme pendant la grossesse.  
Med Trop. 2011 Aug;71:335-8.
- [39] Ansell J, Hamilton KA, Pinder M, Walraven GE and Lindsay SW.  
Short-range attractiveness of pregnant women to *Anopheles gambiae* mosquitoes.  
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2002 Mar-Apr;96(2):113-6.

- [40] Carles G, Bousquet B, Raynal P, Peneau C, Mignot V et Arbeille P.  
Grossesse et paludisme, étude de 143 cas en Guyane Française.  
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 1998 Dec;27(8):798-805.
- [41] World Health Organization, Division of Control of Tropical Diseases.  
Severe *falciparum* malaria. Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene  
2000 Apr;94(Suppl1):1-90.
- [42] Brabin BJ, Hakimi M and Pelletier D.  
An analysis of anemia and pregnancy-related maternal mortality.  
Journal of Nutrition. 2001 Feb;131(2S-2):604S-14S; discussion 614S-15S.
- [43] Luxemburger C, McGready R, Kham A, Morison L, Cho T, Chongsuphajaisiddhi  
T, White NJ and Nosten F. Effects of malaria during pregnancy on infant  
mortality in an area of low malaria transmission. Oxford Journals | Medicine |  
American Journal of Epidemiology. 2001 Sep 1;154(5):459-65.
- [44] Kasumba IN, Nalunkuma AJ, Mujuzi G, Kitaka FS, Byaruhanga R, Okong P and  
Egwang TJ.  
Low birthweight associated with maternal anaemia and *P. falciparum* infection  
during pregnancy, in a peri-urban/urban area of low endemicity in Uganda.  
Pathogens and Global Health. 2000 Jan;94(1):7-13.
- [45] Philippe E et Walter P.  
Les lésions placentaires du paludisme.  
Archives Françaises de Pédiatrie. 1985 Dec;42 Suppl 2:921-3.

- [46] McGready R, Davison BB, Stepniewska K, Cho T, Shee H, Brockman A, Udomsangpetch R, Looareesuwan S, White NJ and Nosten F. The effects of *P. falciparum* and *P. vivax* infections on placental histopathology in an area of low malaria transmission. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2004 Apr;70(4):398-407.
- [47] Garner P and Gulmezoglu AM.  
Drugs for preventing malaria in pregnant women.  
Cochrane Database system review. 2006 Oct 18;(4):CD000169.
- [48] Duffy PE.  
Maternal immunization and malaria in pregnancy.  
*Vaccine*. 2003 Jul 28;21(24):3358-61.
- [49] Falade CO, Tongo OO, Ogunkunle OO and Orimadegun AE.  
Effects of malaria in pregnancy on newborn anthropometry.  
*The Journal of Infection in Developing Countries*. 2010 Jul;4(7):448-53.
- [50] Rapport d'activités 2007 du Centre National de Référence (France) Paludisme 2009.
- [51] Steketee RW, Nahlen BL, Parise ME and Menendez C.  
The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas.  
*American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2001 Jan-Feb;64(1-2 Suppl):28-35.

- [52] World Health Organization.  
Paludisme et grossesse. Rapport de Roll back malaria(RBM) 2010.
- [53] Rogier C, Orlandi-Pradines E, Fusai T, Pradines B, Briolant S and Almeras L.  
Malaria vaccines: prospects and reality.  
Médecine et Maladies Infectieuses. 2006 Aug;36(8):414-22.
- [54] Imbert P et Minodier P.  
Paludisme de l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris)  
Maladies infectieuses, 8-507-A-30, 2011.
- [55] Le Hesran JY.  
Les particularités du paludisme chez l'enfant.  
Med Trop. 2000;60(1):92-8.
- [56] Pasvol G, Weatherall DJ, Wilson RJ, Smith DH and Gilles HM.  
Fetal haemoglobin and malaria.  
Lancet. 1976 Jun 12;1(7972):1269-72.
- [57] Le Hesran JY, Personne I, Personne P, Fievet N, Dubois B, Beyeme M, Boudin C,  
Cot M and Deloron P.  
Longitudinal study of *Plasmodium falciparum* infection and immune responses in  
infants with or without the sickle cell trait.  
Oxford Journals | Medicine | International Journal of Epidemiology. 1999  
Aug;28(4):793-8.

- [58] Rogier C.  
Paludisme de l'enfant en zone d'endémie: épidémiologie, acquisition d'une immunité et stratégies de lutte.  
Med Trop. 2003;63(4-5):449-64.
- [59] Carnevale P, Frézil JF, Bosseno MF, Le Pont F et Lancien J.  
Etude de l'agressivité d'*Anopheles gambiae* A en fonction de l'âge et du sexe des sujets humains.  
Bulletin of the World Health Organization. 1978;56(1):147-54.
- [60] Imbert P.  
Paludisme de l'enfant : critères de gravité.  
Archives de Pédiatrie. 2003 Dec; 10 Suppl 5:532s-8s.
- [61] Société de pathologie infectieuse de langue Française.  
Recommandations pour la pratique clinique 2007. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* (révision de la conférence de consensus 1999). Médecine et Maladies Infectieuses. 2008;38:68-117.
- [62] J.M.Saissy et al. Paludisme Grave en Réanimation.  
Med Trop2003; 63 : 258-266

- [63] Birbeck GL, Beare N, Lewallen S, Glover SJ, Molyneux ME, Kaplan PW and Taylor TE.  
Identification of malaria retinopathy improves the specificity of the clinical diagnosis of cerebral malaria: findings from a prospective cohort study.  
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2010 Feb;82(2):231-4.
- [64] Crawley J, Chu C, Mtove G and Nosten F.  
Malaria in children.  
Lancet. 2010 Apr 24;375(9724):1468-81.
- [65] Antoine Berry, Xavier Iriart, Jean-François Magnaval  
Nouvelles Tech. De Diagnostic du Paludisme 2009  
Revue Francophone des Laboratoires Volume 2009, Issue 416, November 2009,  
Pages 65–70.
- [66] G. Ducarme, S. Bonne, C. Khater, P.F. Ceccaldi, D. Luton.  
Pathologie aiguë non obstétricale :Quand avoir recours à un avis obstétrical ?  
Société Française de Médecine d'Urgence(SFMU). 2011
- [67] M Thellier, A Datry, O Alfa Cisse et al.  
Diagnosis of malaria using thick bloodsmears: definition and evaluation of a faster protocol with improved readability. Pathogens and Global Health, 96 (2) (2002), pp. 115–124

- [68] RJ Howard, S Uni, M Aikawa et al.  
Secretion of a malarial histidinerich protein (Pf HRP II) from *P. falciparum*-infected erythrocytes.  
*The Journal of Cell Biology*, 103 (4) (1986), pp. 1269–1277
- [69] RE Hayward, DJ Sullivan, KP Day.  
*P. falciparum*: histidine-rich protein II is expressed during gametocyte development.  
*Experimental Parasitology*, 96 (3) (2000), pp. 139–146
- [70] R Piper, J Lebras, L Wentworth et al.  
Immunocapture diagnostic assays for malaria using “pLDH”.  
*American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 60 (1) (1999), pp. 109–118
- [71] MT Makler, DJ Hinrichs.  
Measurement of the lactate dehydrogenase activity of *Plasmodium falciparum* as an assessment of parasitemia.  
*American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 48 (2) (1993), pp. 205–210
- [72] JJ De Pina, E Garnotel, P Hance et al.  
Diagnosis of imported malaria in France  
*Médecine et Maladies Infectieuses*, 37 (11) (2007), pp. 710–715
- [73] G Jaureguiberry, I Hatin, L d’Auriol et al.  
PCR detection of *Plasmodium falciparum* by oligonucleotide probes.  
*Molecular and Cellular Probes*, 4 (5) (1990), pp. 409–414

- [74] A Berry, R Fabre, F Benoit-Vical et al.  
Contribution of PCR-based methods to diagnosis and management of imported malaria. *Med Trop*, 65 (2) (2005), pp. 176–183
- [75] A Berry, F Benoit-Vical, R Fabre et al.  
PCR-based methods to the diagnosis of imported malaria. *Parasite*, 15 (3) (2008), pp. 484–488
- [76] Ambroise Thomas P et Coll.  
Le Paludisme, E.M.C (Paris-France)  
maladies infectieuses 8089 A10 et 20,9, 1984.
- [77] G.Villain, Principaux caractères morphologiques des plasmodiums humains  
guide pratique d'examen microscopique du sang appliqué au diagnostique du paludisme.
- [78] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes.  
Antipaudique et grossesse.2012
- [79] White NJ, Looareesuwan S, Warrell DA, Warrell MJ, et al.  
Quinine loading doses in cerebral malaria.  
*American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1983;32:1—5.
- [80] Tran TH, Day NP, Nguyen HP, et al. A controlled trial of artemether or quinine in Vietnamese adults with severe *falciparum* malaria. *The New England Journal of Medicine* 1996;335:7683.

- [81] van Hensbroek MB, Onyiorah E, Jaffar S, et al.  
A trial of artemether or quinine in children with cerebral malaria.  
The New England Journal of Medicine 1996;335:69-75.
- [82] Prise en charge et prévention du Paludisme d'importation à *P. falciparum* :  
Recommandation pour la pratique clinique 2007  
(Révision de la Conférence de Consensus 1999).
- [83] World Health Organization. Severe *falciparum* malaria.  
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2000;94  
(Suppl. 1):1-90.
- [84] Meremikwu M, Marson AG.  
Routine anticonvulsants for treating cerebral malaria.  
Cochrane Database system review 2002; 2:CD002152.
- [85] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al.  
Surviving Sepsis Campaign : international guidelines for management of  
severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med 2008;34: 17—60.
- [86] Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, et al.  
The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the intensive  
care unit: report of 188 cases in adults.  
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2003;167:684-9.

[87] Nau A, Peytel E, Petrognani R.

Is there a place for activated protein C in the treatment of severe imported falciparum malaria in adult? *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2006;25:1085-6.

[88] Bruneel F, Hocqueloux L, Legriel S, Bédos JP, Wolff M.

Activated protein C during severe imported falciparum malaria: look at benefit/risk ratio. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2007;26:263-4.

[89] Kone B, Ouedraogo C, Guiguemde Tr.

Affections tropicales et grossesse.

*Encycl.Méd. Chir. Obstétrique*, 2002 ;5-043-A-40 : 1-7.

[90] Prise en charge et prévention du Paludisme d'importation à *P. falciparum* :

Recommandation pour la pratique clinique 2007 (Révision de la Conférence de Consensus 1999). *Médecine et maladies infectieuses* 2008 :68-117.

[91] B-A Gaüzère.

Grossesse et voyage en milieu tropical. 30 novembre 2011.

[92] Prise en charge des complications de la grossesse et de l'accouchement.

WHO, UNICEF 16 May 2012 -

[93] Carles G. Patiente enceinte et atteinte de paludisme : quelle prise en charge materno-Fœtale et néonatale.

Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais Franck Joly , Guyane, France

[94] Bulletin épidémiologique hebdomadaire.

Chimioprophylaxie antipaludique, Recommandation sanitaire pour les voyageurs2011.

[95] Vidal Recos, Paludisme : Traitement 2011.

[96] Mieux se protéger des infections liées aux moustiques: répulsifs et moustiquaires Imprégnées d'insecticide.

La revue prescrire, 2008 ;28: n° 296 :436-445.

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
  - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
  - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
  - ◀ وأن لأفشي الأسرار المعهودة إلي .
  - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
  - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
  - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
  - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
  - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
  - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

**الملاريا الحادة لدى الحوامل**  
(بصدد حالة واحدة مع مراجعة الأدبيات)

**أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**السيد : محمد سعيد بوي**

المزاد في: 01 يناير 1982 بكلميم

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:** الملاريا الحادة - المرأة الحامل - المتصورة المنجلية.

**تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة**

رئيس

السيد: عبد الواحد بايت

أستاذ في الإنعاش والتخدير

مشرف

السيد: سمير سياح

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: ادريس موساوي رحالي

أستاذ في طب النساء والتوليد

السيد: بدر الدين ميموني

أستاذ في علم الطفيليات

السيدة: نزهة مسعودي

أستاذة في علم الدم البيولوجي

أعضاء