

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

ANNEE: 2014

THESE N°: 131

**SDRA AU COURS DU PALUDISME
A PLASMODIUM OVALE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Abdelfettah TOUIBI

Né le 20 Août 1987 à Meknès

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

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: SDRA – Paludisme – Plasmodium ovale.

JURY

Mr. S. M. HANAFI

Professeur d'Anesthésie et Réanimation

Mr. L. LOUZI

Professeur de Microbiologie

Mr. M. A. HACHIMI

Professeur d'Anesthésie et Réanimation

Mr. L. BALOUCHE

Professeur de Biochimie

Mr. A. MOUSSAOUI

Professeur d'Anesthésie et Réanimation

**PRESIDENT &
RAPPORTEUR**

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed
Décembre 1988
Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*

Neurologie

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique



Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUAZZANI Taibi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*

Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation



Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie



Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale



Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie



Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale



Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique

Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*

Microbiologie
Cardiologie (mise en disposition)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie



Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

ORL

Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale



Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KADI Said *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Traumatologie orthopédique
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie



PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique



Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-ENTÉROLOGIE
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUY Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines



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 MAJESTE LE ROI

MOHAMED VI



Chef suprême et chef d'état major général

des Forces Armées Royales.

Qu'Allah le glorifie et préserve son royaume

A

SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE

HERITIER

MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelaziz BENNANI

Inspecteur Général des FAR et Commandant la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect,

Notre profonde considération et sincère admiration

A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

AHMED MOUDENE

Professeur De Traumatologie Orthopédie

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

DIMOU M'BAREK

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Directeur de l'HMIMV – Rabat

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Abdelkrim MAHMOUDI

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Hassan ISMAILI

Professeur de traumatologie orthopédie

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.

A

Monsieur le Médecin Lieutenant Colonel

Abdelaziz BOUSNANE

Commandant du groupement de formation et d'instruction.

A LA MEMOIRE DE MA GRAND-MERE

Que Dieu l'accueille en sa sainte miséricorde. J'aurais tant aimé que tu sois à mes côtés ce jour. Tu es dans mon cœur.

A MES CHERS PARENTS,

A mon très cher père, merci pour votre amour, pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu, pour vos sacrifices, vos prières et pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir...

A ma très chère mère, merci pour vous être sacrifiée pour que vos enfants grandissent et prospèrent, merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie, au bien être de vos enfants, merci pour vos prières, votre soutien dans les moments difficiles, pour votre courage et patience...

Mes chers parents, aucun mot ne se pourra exprimer mon amour pour vous et mon immense reconnaissance.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mes sentiments les plus forts, mon profond respect et ma plus grande gratitude.

Que Dieu vous bénisse et vous prête bonne santé et longue vie.



A MES SŒURS HANAN ET NEZHA

En témoignage de l'immense affection que je vous porte, Merci pour votre soutien et encouragements, je vous dédie ce travail et vous souhaite tout le bonheur du monde.

A MA SŒUR LOUBNA ET SON MARI HATIM

Ta préoccupation était toujours celle d'une grande sœur. Merci ma très chère sœur pour ton affection! Merci pour ta présence physique et morale à chaque fois que j'en avais besoin!

Je te souhaite un grand bonheur dans ta vie conjugale ainsi que dans ton lien maternel.



A MES FRERES YOUSSEF ET ISMAIL

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit. Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.

A MA NIECE IHSAN

T'es une véritable perle rare, un vrai ange dont la présence a beaucoup ajouté à notre petite famille.

J'attends juste le jour quand tu seras en mesure de lire ces petits mots

Je te souhaite un très bon avenir plein de succès et que dieu garde pour tes parents et les protègent.

A MES MEILLEURS AMIS : abdelatif, said, hossam, wajih, ilyas

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A ma meilleure amie shliwa et sa mère

Les mots ne suffissent pas pour t'exprimer ma grande gratitude. Merci pour ta présence, tes précieux conseils, tout le temps que tu m'as consacré pour m'encourager.

Merci pour les moments de folie et de fou rire. Que dieu te garde ton adorable maman et la bénisse. Je te souhaite tout le bonheur du monde.



A slouma

Tu n'as pas cessé de me soutenir, rassuré et de m'encourager durant ces derniers mois ...

Pour ton aide si précieuse et ta sympathie, je t'offre ce travail et j'espère qu'il saura te remercier comme il se doit.

A MES AMIS DE MEKNES : soumia, zakaria , lhoussin, lhssen, salah, imad, abdelhamid, marouan et tous ceux ou celles que j'aurais omis de citer

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

***A MON GROUPE DE STAGE : ikramo, rana , fati, zoulati, zakaria,
hamza , hasna , yousf , oussama, aicha***

J'oublierai jamais les moments de folie, de joie, de rire qu'on a eu la chance de partager durant notre parcours universitaire.

Vous étiez plus qu'un simple groupe pour moi mais plutôt ma 2ème petite famille que j'ai toujours pu compter dessus.

J'espère que vous trouviez à travers ce travail que je vous dédie l'expression de ma grande gratitude et mon respect le plus profond.

***A mes ami de rabat : iloughman zakaria, hicham, ayoub, toufik, mehdi,
ismail, abdelhafid, yassin bouhtouri, yassin rahali, omar, ilyas, amin
adraoui, amin nouali, zakaria, aziz ...***

Veillez, tous, trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance, ma gratitude.



Remerciements

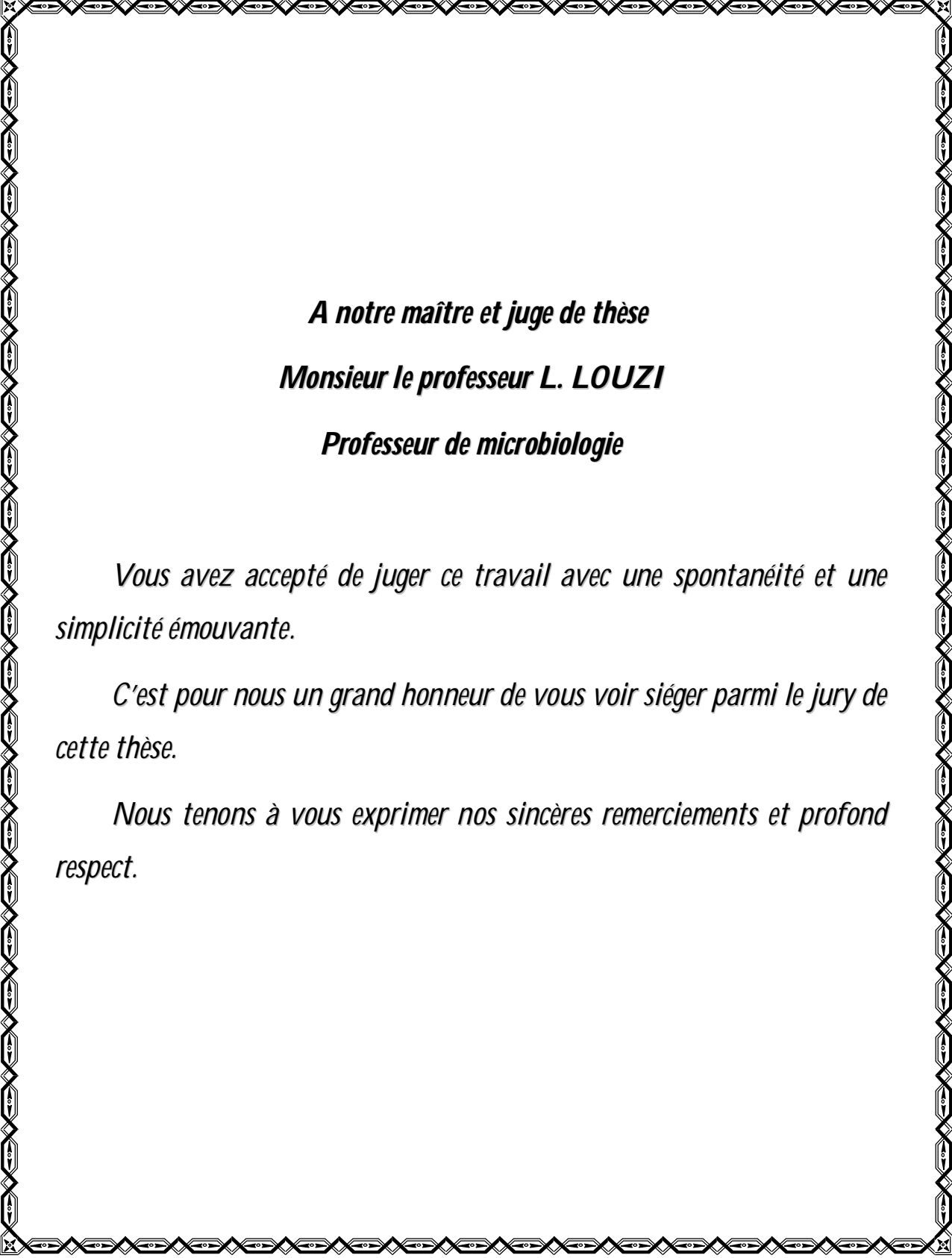


A notre maître président et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur SIDI MOHAMED HANAFI
Professeur d'anesthésie et réanimation

Vous m'aviez fait l'honneur de me confier ce travail, qui n'aurait pu se faire sans vos précieuses directives et vos judicieux conseils et nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous vous exprimons notre grande admiration pour vos hautes qualités morales, humaines et professionnelles.

Nous vous prions de trouver, dans ce modeste travail, l'expression de notre sincère reconnaissance et notre respectueuse admiration.



A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur L. LOUZI
Professeur de microbiologie

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.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur MOULAY AHMED HACHIMI

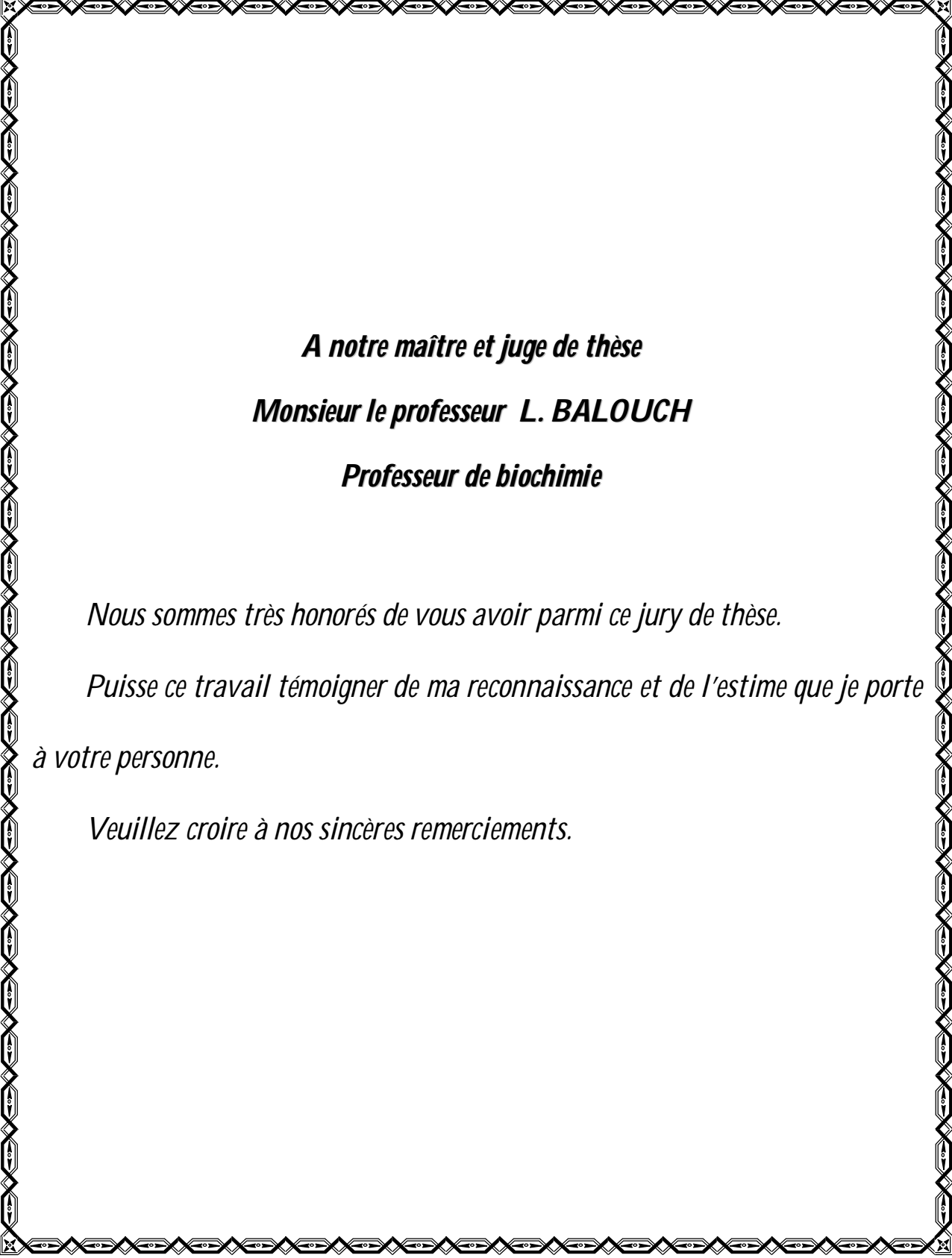
Professeur d'anesthésie et réanimation

Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.

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

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 L. BALOUCH
Professeur de biochimie

Nous sommes très honorés de vous avoir parmi ce jury de thèse.

*Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance et de l'estime que je porte
à votre personne.*

Veillez croire à nos sincères remerciements.



A notre Maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur ABDELMAJID MOUSSAOUI

Professeur d'anesthésie et réanimation

*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.*



Liste des abréviations



ALI	: acute lung injury
ATS	: American Thoracic Society
BIPAP	: biphasic positive airway pressure
CCAE	: conférence de consensus entre expert américains et européens
CIVD	: coagulation intraveineuse disséminée
CPA	: cœur pulmonaire aigu
CPAP	: continuous positive airway pressure
CPT	: capacité pulmonaire totale
CRF	: capacité résiduelle fonctionnelle
Csr	: compliance du système respiratoire
CT	: densité au niveau pulmonaire
DELM	: direction de l'épidémiologie et de la lutte contre les maladies
DP	: changement de pression
DV	: changement de volume
Eabd	: élastance de la paroi abdominale
ECMO	: oxygénation extracorporelle à membrane avec pompe
Ecw	: élastance de la paroi thoracique
EDTA	: acide éthylène diamine tetraacétique
EL	: élastance du poumon

ERC	: essais randomisés contrôlés
Esr	: élastance du système respiratoire
Ew	: élastance de la cage thoracique
FiO2	: concentration de l'oxygène dans l'aire inspiré
FR	: fréquence respiratoire
HTAP	: hypertension artérielle pulmonaire
IC	: intervalle de confiance
IL	: interleukine
IM	: intramusculaire
INH	: institut national d'hygiène
K	: élastance
Kf	: coefficient de filtration
LBA	: lavage broncho-alvéolaire
LIVM	: lésions pulmonaires induites par la ventilation invasive
NOi	: monoxyde d'azote inhalé
OMS	: organisation mondiale de la santé
P (I, II)	: pneumocyte (I, II)
PA	: pression artérielle
PaCO2	: pression artérielle en dioxyde de carbone
Pao	: pression dans les voies aériennes
PaO2	: pression artérielle en oxygène

PAPO	: pression artérielle pulmonaire d'occlusion
PAVM	: pneumonie acquise sous ventilation mécanique
Pc	: pression hydrostatique capillaire
PEEP	: pression télé-expiratoire positive
PEP	: pression expiratoire positive
Pes	: pression œsophagienne
Pi	: pression hydrostatique interstitielle
PNN	: polynucléaire neutrophile
Ppl	: pression pleurale
Pplat	: pression plateau
PTP	: pression transpulmonaire
Qf	: débit de filtration transcapillaire
SaO2	: saturation artérielle en oxygène
SDRA	: syndrome de détresse respiratoire aiguë
SMP	: société marocaine de pharmacologie
SpO2	: saturation en oxygène
SRLF	: société de réanimation de longue française
TDM	: tomодensitométrie
TNF	: facteur de nécrose tumorale
VAC	: ventilation assistée contrôlée
VC	: ventilation contrôlée

VILI	: ventilator induced lung injury
VM	: ventilation mécanique
VNI	: ventilation non invasive
Vo	: volume pulmonaire à Pao égale à 0
V-P	: volume-pression
VT	: volume courant



Sommaire



I. Introduction	1
II. Mise au point sur le paludisme	4
1.Épidémiologie	5
a.La distribution mondiale.....	5
b.La situation au Maroc	7
2.Bactériologie.....	8
a.Les agents pathogènes :	8
b.Le vecteur	8
c.Le mode de contamination	9
d.Le cycle du parasite	10
d.1 Le cycle du parasite chez l’humain (SCHIZOGONIQUE) :	10
d.2 Le cycle du parasite chez l’anophèle (SPOROGONIQUE)	12
3.Diagnostic des cas de paludisme importé	14
a.Diagnostic clinique	14
b.Diagnostic parasitologique de confirmation	14
c.Déclaration du cas	16
4.Évaluation de la gravité	17
5.Le traitement spécifique.....	24
5.1. Traitement du paludisme importé à P. falciparum.....	25
5.2. Traitement du paludisme dû à d’autres espèces.....	32

III. Mise au point sur le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) 34

1. Définitions	35
a. Évolution des définitions	35
b. La nouvelle définition.....	37
2. Épidémiologie	43
3. Étiologies	46
4. Physiopathologie	47
a. Atteinte de la membrane alvéolo capillaire	47
b. Perte de volume pulmonaire aéré.....	49
b.1. Distribution du volume pulmonaire au cours du SDRA	50
b.2. Lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique	55
c. Altérations des propriétés élastiques de la paroi thoracique	58
5. Traitement.....	61
a. Le traitement non ventilatoire :	61
a.1. Moyens pharmacologiques et non pharmacologiques agissant sur l'oxygénation sanguine :	61
a.2. Apport d'une substance exogène déficiente : "Surfactant exogène "	63
a.3. Modulation de la réponse inflammatoire pulmonaire :	63
a.4. Modulation de l'équilibre des fluides de part et d'autre de la MAC :.	65
b. Le traitement ventilatoire	66
b.1. Ventilation mécanique conventionnelle.....	66

b.2.Ventilation mécanique non conventionnelle.....	81
b.3.Assistance respiratoire extracorporelle	83
IV. Observation.....	87
V. Discussion.....	93
VI. Conclusion.....	106
VII. Résumé	108
VIII. Bibliographie	112



I. Introduction



Le paludisme est une maladie parasitaire, une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due au développement et à la multiplication chez l'homme d'hématozoaires du genre *Plasmodium*. Ces parasites sont inoculés à l'homme par la piqûre d'un moustique, l'*Anophèle* femelle. [1]

Chaque année, 300 millions de personnes sont atteintes du paludisme avec plus de 3000 décès par jour. Actuellement, environ 40% de la population mondiale, des pays les plus pauvres du monde pour la plupart, sont exposés au paludisme. Le paludisme (palus=marais) ou malaria a sans doute accompagné l'homme au cours de son expansion sur la terre et ses manifestations cliniques sont décrites depuis des millénaires avant Jésus Christ par des praticiens chinois.

Les données parasitologiques obtenues lors de différentes études en Afrique subsaharienne, montrent que cinq espèces plasmodiales sont rencontrées : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax* et *plasmodium knowlesi*. Le *Plasmodium falciparum* est la forme la plus répandue et la seule réputée meurtrière [2]

La première espèce de *plasmodies*, le *Plasmodium malariae* fut découverte par Alphonse Laveran en 1880, le *Plasmodium vivax* par Grassi et Felletti, le *Plasmodium falciparum* par Welch et le *Plasmodium ovale* par Stephen en 1922 [3]. Le rôle des *Anophèles* dans la transmission du paludisme fut démontré par Ronald Ross et Golgi en 1898 [4]. La première date importante est sans doute, l'année 1630, lorsqu'un aristocrate espagnol fut guéri par l'absorption d'une décoction de l'écorce de Quinquina. L'isolement de l'alcaloïde actif, en 1820, par Pelletier et Caventou, va représenter un nouveau progrès dans le traitement du Paludisme. [5]

Le paludisme d'importation à *Plasmodium ovale* est habituellement considéré comme bénin par contre les tableaux de défaillances respiratoires liés à un œdème pulmonaire lésionnel sont bien documentés dans le paludisme à *P. falciparum*. À notre connaissance, seulement quatre cas sont décrits dans la littérature, lors d'accès palustres à *P. ovale* [6]. D'autres cas sont décrits au cours du paludisme à *plasmodium vivax*.

L'objectif de notre travail est de mettre le point sur les dernières nouveautés concernant la prise en charge thérapeutique du SDRA et du paludisme et d'autre part de rappeler que les formes graves <<tableau de détresse respiratoire aigue>> du paludisme d'importation peuvent être secondaires aux autres types plasmodiales autres que le *falciparum* en rapportant le cas d'un SDRA mortel en rapport avec un paludisme à *plasmodium ovale*.



***II. Mise au point
sur le paludisme***



1. Épidémiologie

a. La distribution mondiale

La distribution actuelle du paludisme dans le monde est montrée dans **la Figure1**.

Dans beaucoup de pays endémiques d'Amérique du Sud et centrale, d'Asie et de la région méditerranéenne, les zones urbaines de certaines grandes villes sont exemptes de transmission. Cependant, le paludisme peut s'acquérir dans des zones urbaines, principalement en Afrique subsaharienne et en Inde.

Le risque d'acquisition du paludisme est moindre aux altitudes au-dessus de 1500 m, mais dans des conditions climatiques favorables, il peut se produire à des altitudes arrivant jusqu'à 3000 m. Le risque d'infection peut également changer en fonction de la saison avec la fin de la saison des pluies étant le temps le plus haut de la transmission. La distribution des espèces plasmodiales est une donnée majeure.

Le paludisme a été éradiqué des zones anciennement impaludées d'Europe et d'Amérique du Nord et certains pays d'Afrique du Nord. Les cas diagnostiqués actuellement dans ces zones non endémiques sont des cas d'importation. Cette situation explique les 7000 cas de paludisme annuels diagnostiqués en France [7,8], les 16 000 cas annuels européens et les 1500 cas annuels vus aux États-Unis [9,10]. On peut aussi avoir des cas rares de paludisme d'aéroport (transport accidentel du vecteur Anophèles) déjà vus en Belgique et en France [11, 12].

Aux États-Unis, le *Plasmodium vivax* est essentiellement l'agent en cause, principalement acquis en Amérique centrale et en Asie. En Europe, la grande majorité (60 à 95%) des cas liés au *Plasmodium falciparum* ont été acquis en Afrique occidentale et 60 à 70% des cas liés au *Plasmodium vivax* en Asie et l'Afrique du Nord. Le *Plasmodium falciparum* est à l'origine de 60 à 70% des cas de paludisme en Asie du Sud (90 % au Cambodge, 97 % au Laos) et 40 % des cas en Inde.

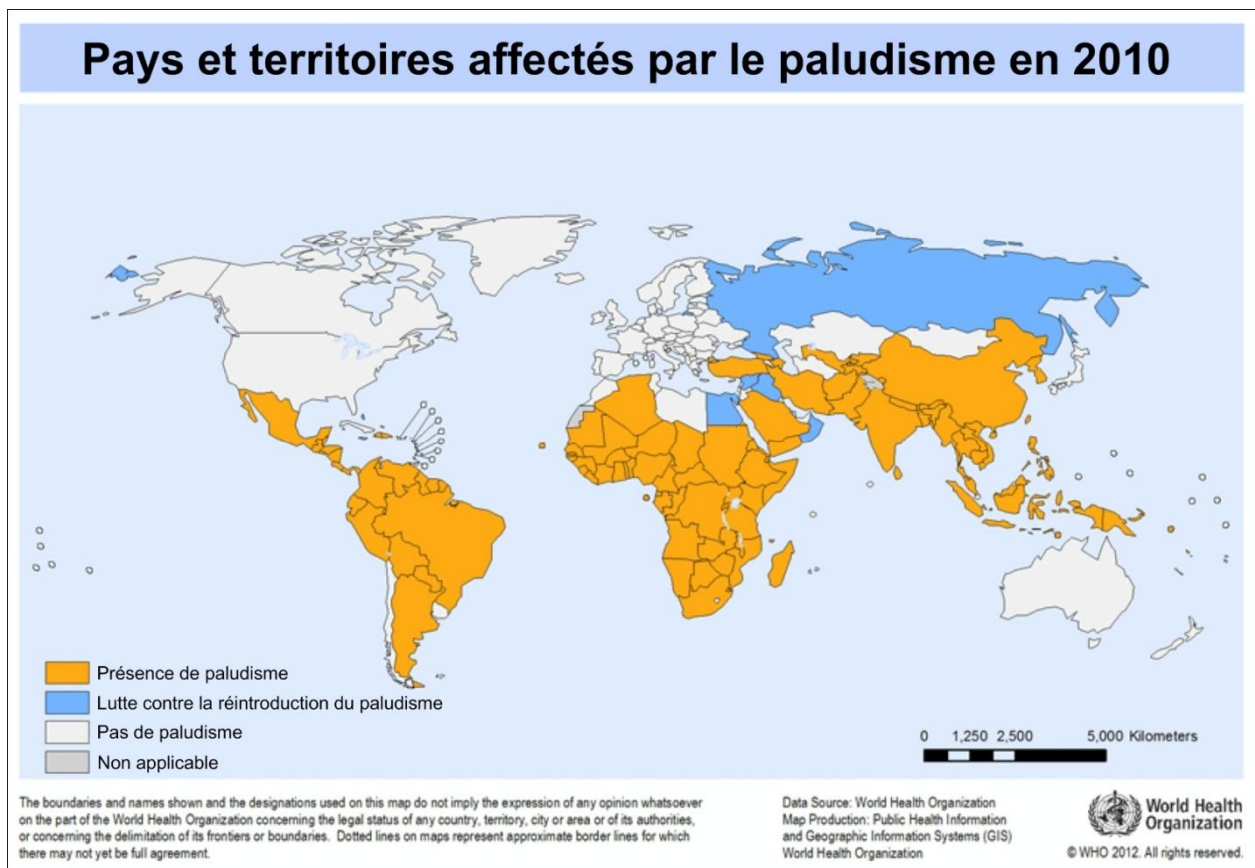


Figure 1: La répartition mondiale du paludisme en 2010 selon l'OMS [13]

b. La situation au Maroc [14,15]

Après quatre décennies de lutte contre le paludisme autochtone au Maroc, un arrêt de la transmission de la maladie a été enregistré en 2003. Ainsi, depuis l'année 2005, aucun cas autochtone de paludisme n'a été enregistré dans notre pays, et tous les cas notifiés à partir de cette date sont des cas importés de l'étranger. Cette réalisation a permis à notre pays d'être certifié, par l'OMS, indemne de paludisme autochtone en mai 2010.

Le paludisme importé de l'étranger demeure la seule forme de la maladie notifiée au Maroc depuis l'année 2005. Au cours des dernières années, il a été constaté une augmentation sensible de la maladie. Ainsi, les années 2011 et 2012 ont connu une augmentation de plus de 30% des cas dépistés par rapport aux années précédentes, avec respectivement 312 et 364 cas. La forme grave de la maladie demeure la plus fréquente avec la notification d'environ 75 % des cas porteurs de l'espèce *Plasmodium falciparum*. Le traitement rapide et adéquat est essentiel pour empêcher la progression de la forme simple de la maladie vers des formes plus sévères. Ce traitement doit être administré soit dans un milieu hospitalier surveillé pour les cas sévères ou en ambulatoire sous la surveillance du personnel de santé pour les cas simples

Caractéristiques nationales de la pharmacorésistance : Il n'existe pas de système de surveillance de la pharmacorésistance des antipaludiques au Maroc. Seules, l'amélioration de la symptomatologie clinique et la réduction de la charge parasitaire aux contrôles parasitologiques sont considérées comme les indicateurs de l'efficacité de la prise en charge thérapeutique des malades et des médicaments utilisés. Dans ce cadre, les récentes directives de l'OMS recommandent d'instaurer, un suivi parasitologique pos-thérapeutique à J3, J7 et J28, de manière systématique pour tous les cas de paludisme traités.

2. Bactériologie

Le paludisme est causé par des parasites de l'espèce *Plasmodium*, transmis par les moustiques du genre *Anophèle*.

a. Les agents pathogènes :

Cinq espèces plasmodiales sont transmises à l'Homme. Il s'agit du :

- *Plasmodium falciparum* qui est le plus redoutable. Il est responsable de 90% des accès palustres et est répandu dans toute l'Afrique subsaharienne, Papouasie Nouvelle Guinée et Haïti [16].
- *Plasmodium vivax* avec une aire de répartition plus vaste, principalement localisé en Amérique centrale, dans certaines régions d'Amérique du Sud, du Nord de l'Afrique, du Moyen Orient et du continent Indien.
- *Plasmodium ovale* se situe principalement en Afrique tropicale, il n'y a que très peu de cas à l'Ouest de l'Afrique et du Pacifique.
- *Plasmodium malariae* est moins fréquent ; n'est pas connue en dehors de l'Afrique et avec une longévité plus importante.
- *Plasmodium knowlesi* : aussi retrouvé chez les singes.

b. Le vecteur

Le vecteur est un moustique culicidé du genre *Anophèles* **Figure 2**. Les espèces vectrices sont nombreuses et d'autant plus redoutables qu'elles ont une affinité pour l'Homme (espèces *anthropophiles*) mais seule la femelle hématophage assure la transmission. L'Homme est le principal réservoir.

c. Le mode de contamination

Il existe deux modes de transmission :

- Le mode naturel : Essentiellement par le moustique la nuit après contact Homme/vecteur à proximité d'un gîte larvaire ou congénitale, surtout en zone d'endémie palustre.
- Le mode Nosocomial: soit par la transfusion du sang ou ses dérivés ou après une transplantation ou par partage de seringue (toxicomane).



Figure 2 : l'*anophèle* balabacensis [17].

d. Le cycle du parasite

Le cycle évolutif comprend schématiquement trois étapes dont deux se déroulent chez l'Homme (schizogonie) alors que le troisième commence dans l'organisme humain mais ne peut se poursuivre que chez *l'anophèle* femelle (sporogonie), vectrice et hôte définitif [5, 18].

d.1 Le cycle du parasite chez l'humain (SCHIZOGONIQUE) :

Cette étape se passe en 3 phases, illustrées par la **Figure 3**.

d.1.1. La phase hépatique

Après une piqûre de *l'anophèle* femelle, selon l'abondance des sporozoïtes, ceux-ci peuvent être soit immédiatement phagocytés soit atteindre en 30 à 60 minutes le parenchyme hépatique où ils vont subir une maturation ou rester quiescents. Cette maturation hépatique peut aboutir en un temps variable en fonction d'espèces plasmodiales au développement et à la multiplication des sporozoïtes. Ces derniers repoussent en périphérie le noyau de la cellule et finit par constituer une masse multinucléée appelée schizonte ou corps bleu. La cellule éclate libérant ainsi de nombreux mérozoïtes. La forme quiescente est décrite sous le nom d'hypnozoïte pour le *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*. La présence des hypnozoïtes hépatiques explique les rechutes.

d.1.2. La Phase de transfert :

Les vésicules sont libérées dans les sinusoides hépatiques pour rejoindre ensuite la circulation sanguine et y répandre un flot de jeunes mérozoïtes « pré-érythrocytaires » prêts à infecter les globules rouges. Chaque cellule de foie infectée contient environ 100000 mérozoïtes (chaque schizonte est capable de produire 20000 mérozoïtes).

d.1.3. La Phase sanguine :

Au début de la longue phase sanguine, les mérozoïtes s'accrochent aux globules rouges, les envahissent, s'y développent en trophozoïtes puis s'y divisent (schizontes). En diffusant, les mérozoïtes font éclater les globules rouges (hémolyse). Ce sont ces éclatements brutaux et synchrones qui sont à l'origine des accès de fièvre. Le temps qui s'écoule entre la pénétration d'un parasite dans un globule rouge et l'éclatement de celui-ci est assez constant et atteint chez l'être humain 48 heures pour *P. vivax*, *P. ovale* et *P. falciparum* (fièvres tierces) et 72 heures pour *P. malariae* (fièvre quarte). La destruction des globules rouges provoque une anémie et dans le cas du paludisme cérébral, la mort intervient à la suite d'une obstruction des vaisseaux sanguins du cerveau par les globules rouges infectés. Cette destruction de globules rouges s'accompagne de la libération d'hémozoïne, qui va perturber le fonctionnement de l'hypothalamus (production de cytokine comme le $TNF\alpha$) [19] et causer de très fortes fièvres qui peuvent aller jusqu'à l'hyperpyrexie. L'éclatement des schizontes mûrs ou « rosaces » termine le premier cycle schizogonique érythrocytaire en libérant dans le sang, avec les déchets du métabolisme plasmodial (pigments et débris cellulaires du globule rouge), une nouvelle génération de plasmodiums, les mérozoïtes « érythrocytaires » capables de réinfecter d'autres globules rouges.

Les parasites lors de cette phase n'ont aucune chance de survie dans l'être humain. Ils restent vivants une vingtaine de jours puis disparaissent. Ils ne pourront poursuivre leur évolution que chez le moustique. À ce moment si un anophèle femelle pique une personne malade, il absorbe des gamétocytes contenus dans le sang, et un nouveau cycle sexué cette fois, débute dans le

moustique. Les sporozoïtes produits par cette reproduction passent dans la salive du moustique, qui peut infecter un nouvel hôte.

d.2 Le cycle du parasite chez l'anophèle (SPOROGONIQUE)

L'Anophèle femelle, ingère le parasite pour la première fois lorsqu'elle se nourrit du sang d'un sujet humain infecté. Le moustique infecté transporte ensuite les gamétocytes du *Plasmodium* dans leurs glandes salivaires. Une fois déglutis, ils passent dans le sang en traversant l'épithélium salivaire pour se différencier en gamètes mâles et femelles qui s'unissent pour former un zygote mobile appelé ookinète qui pénètre la paroi de l'estomac pour devenir un oocyste. Quand l'oocyste se rompt, il relâche les sporozoïtes qui migrent dans le corps du moustique jusqu'aux glandes salivaires d'où ils peuvent, lors d'un nouveau repas de sang, infecter un nouvel hôte humain, en traversant la peau [20, 16].

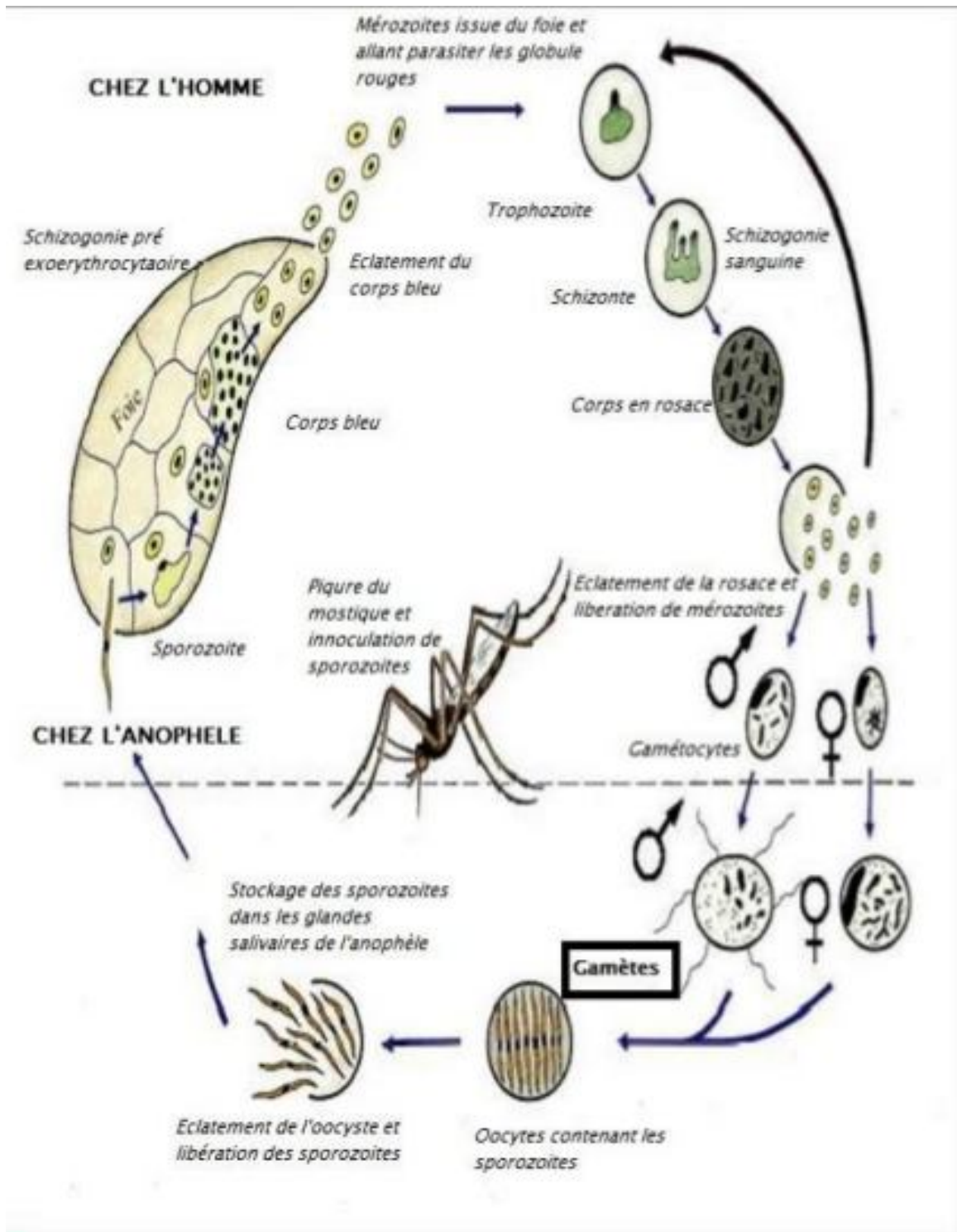


Figure 3 : le cycle évolutif des plasmodiums (d'après parasitologie tropicale, M. Larivière, ed. Foucher, Paris 1978) [18]

3. Diagnostic des cas de paludisme importé [15]

a. Diagnostic clinique :

Tout malade présentant principalement une fièvre inexplicée, isolée ou associée à des signes très évocateurs du paludisme, à savoir : frissons, sueurs, anémie, troubles digestifs, splénomégalie et parfois troubles neurologiques survenant après un séjour en zone d'endémie, est un cas très suspect de paludisme importé.

À l'examen biologique standard, la thrombopénie, associée aux signes cliniques, est un signe de forte suspicion de paludisme.

Tout cas suspect de paludisme importé ne doit pas passer inaperçu par le système de santé. Il doit être confirmé et pris en charge en urgence par le personnel de santé public ou privé et à tous les niveaux.

b. Diagnostic parasitologique de confirmation :

Un cas suspect cliniquement de paludisme importé doit faire l'objet obligatoirement et en urgence d'une confirmation parasitologique.

Le diagnostic parasitologique permet :

- Un diagnostic sûr et une confirmation de l'espèce en cause ;
- Une meilleure et adéquate prise en charge selon l'espèce en cause ;
- Un suivi post-thérapeutique ;
- La recherche d'autres étiologies dans le cas où le résultat est négatif ;
- L'éviction de prise médicamenteuse inutile.

Le diagnostic parasitologique se fait par les méthodes suivantes :

- Le frottis sanguin et la goutte épaisse au microscope optique permettent le diagnostic direct de certitude (La goutte épaisse est plus sensible que le frottis pour repérer une faible parasitémie) ;
- Le test de diagnostic rapide, à la détection de l'antigène, est une option :
- Utilisée en cas d'état d'urgence ou en cas de manque de laboratoire ;
- Il doit être toujours confirmé par un diagnostic direct de certitude ;
- Il peut être utile pour le diagnostic du paludisme chez les patients qui ont reçu récemment un traitement antipaludique et en cas d'examen sur lame passagèrement négatif ;
- Il reste positif 4 semaines après la disparition de la parasitémie

❖ **Pratiques nationales :**

Les lames des cas dépistés au niveau provincial doivent être confirmées par le laboratoire régional et le laboratoire de référence de l'Institut National d'Hygiène (INH), dans un délai qui ne dépasse pas les 48 heures pour pouvoir traiter le malade convenablement et rapidement.

En absence de possibilité de confirmation parasitologique et en cas de forte suspicion clinique et épidémiologique de paludisme (retour d'un voyage en zone endémique) avec présence de signes de gravité, il est nécessaire d'effectuer sur place un frottis et une goutte épaisse ou de réaliser un prélèvement sanguin sur tube EDTA avant de démarrer le traitement. Si l'examen sur lame et le test de diagnostic rapide sont tous les deux négatifs, d'autres étiologies doivent être

recherchées et traitées parce que le diagnostic du paludisme devient hautement improbable.

c. Déclaration du cas :

Le paludisme est une maladie à déclaration obligatoire (arrêté ministériel n°683-95 du 30 Chaoual 1415 correspondant au 31 mars 1995).

La déclaration du cas, quand il est confirmé, doit se faire immédiatement par téléphone, fax ou e-mail aux :

- Direction régionale de la santé concernée (Service Régional de Santé Publique et de la surveillance épidémiologique) ;
- Service des maladies parasitaires (DELM).

La fiche de déclaration doit être dûment remplie et envoyée dans un délai de 48 heures, qui suivent la déclaration par téléphone, à la direction régionale et à la DELM (SMP)

4. Évaluation de la gravité

Il s'agit-là d'un élément essentiel dans la prise en charge des cas de paludisme. Habituellement, le principal critère de gravité est l'espèce plasmodiale. Cependant, des formes graves et parfois mortelles ont également été rapportées avec les autres espèces plasmodiales (*P. vivax* et *P. ovale*, le *P. knowlesi*) avec des atteintes pulmonaires, rénales et des états de choc [21].

Le terrain est également un facteur de risque de présenter une forme grave de paludisme notamment la grossesse, l'âge (les enfants de bas âge et les sujets âgés), l'immunodépression et la dénutrition [22]. L'origine ethnique et la notion de paludisme antérieur sont également des notions à tenir en compte [23]. Au contraire, les sujets originaires d'Afrique noire et les sujets ayant déjà fait des épisodes de paludisme ont un risque moindre de développer des formes graves.

Dans le **Tableau 1**, sont notés les critères de gravité des accès palustres définis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [22].

En France, une nouvelle lecture des critères de gravité a été proposée [24].
Tableau 2.

Le plus souvent, cette gravité s'exprime par l'apparition rapide, voire brutale, de signes cliniques précis traduisant une atteinte d'organe : défaillance neurologique, respiratoire, hémodynamique, rénale, métabolique. Toutefois, cet épisode est le plus souvent précédé d'une phase d'invasion subfébrile, avec troubles digestifs et des céphalées. Les signes de gravité sont donc improprement dits « brutaux », et le retard diagnostique et thérapeutique est lourd de conséquences.

La gravité est le plus souvent définie par des signes neurologiques. C'est le neuropaludisme (cerebral malaria) qui se traduit par des troubles du comportement et de la conscience quel qu'en soit le degré ; peuvent s'y ajouter des crises convulsives répétées et des signes en foyer, principalement chez les enfants. Si le contexte est suffisamment explicite (notion de voyage en zone d'endémie) avec frottis sanguin positif, une ponction lombaire n'est pas nécessaire, mais le diagnostic de méningite ne peut être éliminé d'emblée car les deux, paludisme et méningo-encéphalite, peuvent coexister. Il en va de même de l'indication d'une imagerie cérébrale.

L'atteinte pulmonaire : Il peut s'agir d'une hypoxémie, d'un œdème pulmonaire, voire d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA). Ces manifestations sont le plus souvent multifactorielles : œdème lésionnel, surcharge, pneumopathie d'inhalation en cas de troubles de la conscience, pneumopathie bactérienne, pneumopathie nosocomiale précoce. Cette complication est fortement associée à la mortalité liée au paludisme grave, elle a été décrite avec le *P. falciparum* mais aussi avec les autres espèces *plasmodiales* *P. ovale*, *P. vivax* et *P. knowlesi*. Elle est plus fréquente chez les adultes particulièrement chez les non immuns et chez la femme enceinte [25]. Il est essentiel de considérer que les apports intraveineux (solutés et transfusions sanguines) sont susceptibles d'aggraver ces phénomènes, voire de les déterminer compte tenu de l'hyperperméabilité capillaire pulmonaire qui caractérise ces états pendant les trois premiers jours. Leur volume et leur vitesse de perfusion sont donc à surveiller. C'est pour cette raison que la transfusion sanguine doit être réservée aux patients présentant des anémies significatives avec des signes de mauvaise tolérance. Le remplissage vasculaire doit également être prudent et doit être guidé par un monitoring hémodynamique.

Autres formes de gravité de paludisme :

➤ **L'état de choc** : L'état de choc est relativement rare. Il s'agit alors le plus souvent d'un choc hyperkinétique en réponse à une vasoplégie intense (type choc septique). Des bactériémies d'origine digestive (bacilles à Gram négatif) ou rhinopharyngopulmonaire (pneumocoque) sont alors le plus souvent identifiées (50 % des cas). Pour cette raison, des hémocultures et une antibiothérapie probabiliste, le plus souvent une céphalosporine de 3^e génération, doivent être proposées en cas d'instabilité hémodynamique [26]. Un choc cardiogénique pur n'est quasiment jamais retrouvé, sauf en cas de dysfonction cardiaque sévère préexistante ou de surdosage massif en quinine [27, 28].

➤ **L'acidose métabolique** : L'acidose métabolique est d'origine plurifactorielle : hyperlactatémie (une partie des lactates étant produite par le parasite lui-même), insuffisance rénale, état de choc, infection bactérienne associée. C'est un des déterminants majeurs de la gravité et du risque de décès [29].

➤ **L'insuffisance rénale aiguë** : Quelle qu'en soit la forme clinique, à diurèse conservée ou oligoanurique, dite organique dès qu'elle ne cède pas à la réhydratation, l'atteinte est de type tubulo-interstitielle et dans quelques rares cas de type glomérulaire (protéinurie > 1-2 g/24 h, natriurèse basse < 20 mmol/l malgré une réhydratation bien menée, présence fréquente de complexes immuns circulants). L'insuffisance rénale fonctionnelle est très fréquente et disparaît sous traitement antipaludique [30].

➤ **L'anémie** : L'intensité de l'anémie peut expliquer un tiers des décès liés au paludisme en zone tropicale, notamment chez les enfants [31]. Les mécanismes de l'anémie au cours du paludisme sont multiples. Elle est d'origine essentiellement mais non exclusivement parasitaire, non proportionnelle à la parasitémie. Des multiples facteurs périphériques et centraux ont été incriminés, ainsi que des médiations par des cytokines et des facteurs propres au parasite [32]. L'hémolyse est néanmoins, le facteur principal. Au cours des cas de paludisme d'importation de l'adulte, l'anémie est rarement au premier plan clinique. Au cours des formes graves, l'intensité de l'anémie est moyenne à l'arrivée du malade (environ 9-10 g/dl), elle s'accroît normalement au fil des jours malgré la cessation du processus hémolytique pour aboutir à des chiffres en général < 8-10 g/dl à la fin de l'accès (4-5e jour). Une anémie d'emblée très profonde est très rare (surtout chez l'adulte) et doit faire évoquer et rechercher une autre cause (une fièvre bilieuse hémoglobinurique chez un résident en zone impaludée), une complication (hémorragie notamment par rupture de rate) ou une anémie préexistante.

➤ **La thrombopénie** : Une thrombopénie est notée chez 75 % des cas de paludisme non sévère et chez plus de 90 % des cas de paludisme grave, mais ces thrombopénies sont exceptionnellement associées à des manifestations hémorragiques et ne nécessitent pas en règle générale de transfusion de plaquettes [33]. Les thrombopénies profondes (< 50 000) sont plus fréquentes au cours des formes graves. Une thrombopénie significative doit toujours attirer notre attention et doit être considérée comme un signal d'alerte. Une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) caractérisée est possible bien que rare. Les troubles de la coagulation sont de nature complexe au sein de cette hémolyse.

Paradoxalement, il y a peu de signes et de complications hémorragiques en l'absence de gestes invasifs de soins ou d'explorations. On peut cependant objectiver parfois des hémorragies au fond d'œil lesquelles ont été associées par certains à des lésions cérébrales [34]. En cas de persistance d'une thrombopénie profonde après le cinquième jour, il faut envisager une autre cause (CIVD, hématome, sepsis, rare thrombopénie induite par la quinine).

➤ **L'hypoglycémie** : Elle est rare d'emblée chez l'adulte (sauf chez la femme enceinte), mais fréquente chez l'enfant. Souvent, elle succède à la mise en route du traitement par quinine intraveineuse, en fonction de sa dose mais surtout de sa vitesse de perfusion (ralentir la vitesse de perfusion en cas d'aggravation neurologique brutale) [35]. L'hypoglycémie peut se reconnaître par l'aggravation du coma (simulant un échec thérapeutique), par l'apparition de sueurs plus abondantes et des contractures (trismus, membres). Un apport glucidique optimisé est nécessaire.

➤ **La parasitémie** : Le degré de parasitémie circulante n'est pas en soi un élément de pronostic péjoratif. Néanmoins, le risque de complications et de survenue de formes graves de paludisme est lié à une parasitémie initiale élevée ou en tout cas supérieure à 2 % [36]. Pour l'OMS, une parasitémie supérieure à 4 % est un signe de gravité. Il faut considérer que, en l'absence de traitement efficace, la parasitémie ne cesserait de s'accroître et entraînerait finalement la mort. Une parasitémie très élevée est donc un témoin de retard thérapeutique, qui implique moins des morts supplémentaires prévisibles que des difficultés plus grandes à bien gérer le traitement pendant les trois premiers jours. L'élévation initiale de la parasitémie au Paludisme d'importation à *P. falciparum* cours des premières 24 heures de traitement bien conduit est un phénomène bien

connu. Elle n'a aucune valeur pronostique et ne traduit en aucun cas un échec thérapeutique [37].

Tableau 1 : critères de gravité des crises d'accès palustre d'après l'OMS [28]

Critères d'accès pernecieux palustre
Parasitémie positive à <i>Plasmodium falciparum</i> (la négativité n'étant pas un facteur d'exclusion du diagnostic)
Au moins un des critères suivants :
- coma, troubles de la conscience (degrés variables)
- œdème pulmonaire (a fortiori SDRA)
- état de choc, insuffisance circulatoire
- insuffisance rénale aiguë (quel qu'en soit le mécanisme)
- anémie sévère
- hypoglycémie
- convulsions répétées
Éléments de sévérité surajoutés (à rechercher systématiquement)
Somnolence, obnubilation
Faiblesse, prostration
Hyperparasitémie > 4 % (à interpréter selon le degré d'immunité)
Ictère (bilirubine > 50 µmol/l ou 30 mg/l)
Fièvre supérieure à 40 °C
Terrain : femme enceinte (la mère et l'enfant), splénectomie, non immun, immunodéprimé, vieillard

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Tableau 2 : Critères de gravité du paludisme à *P. falciparum* [27]

Toute défaillance neurologique, incluant	Obnubilation, confusion, somnolence, prostration Coma avec score de Glasgow <11
Toute défaillance respiratoire, incluant	Si VM ou VNI: PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg Si non ventilé PaO ₂ < 60 mmHg et/ou SpO ₂ < 90 % à l'air ambiant et/ou FR > 32/min Images interstitielles et/ou alvéolaires à la radio
Toute défaillance cardiovasculaire, incluant	PA systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire Patient recevant des drogues vasoactives Signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension
Convulsions répétées	Au moins 2 par 24 h
Hémorragie	Définition clinique
Ictère	Clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/l
Hémoglobinurie macroscopique	
Anémie profonde	Hémoglobine < 7 g/dl, hématocrite < 20%
Hypoglycémie	Glycémie < 2,2 mmol/l
Acidose	Bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l Acidémie avec pH < 7,35
Hyperlactatémie	Dès que la limite supérieure de la normale est dépassée A fortiori si lactate > 5 mmol/l
Hyperparasitémie	Dès que parasitémie > 4% notamment chez le non immun
Insuffisance rénale	Créatininémie > 265 µmol/l ou urée sanguine > 17 mmol/l Diurèse < 400 ml/24 h malgré réhydratation

VM: ventilation mécanique; VNI: ventilation non invasive; FR: fréquence respiratoire; PaO₂: pression partielle en oxygène; SpO₂: saturation en oxygène; FiO₂: concentration de l'oxygène dans l'air inspiré; PA: pression artérielle.

5. Le traitement spécifique [15]

Conformément aux recommandations de l’OMS, une stratégie de maintien de l’élimination du paludisme autochtone a été élaborée et mise en œuvre dans notre pays à partir de l’année 2011. Cette stratégie accorde un intérêt particulier au contrôle du paludisme importé de l’étranger par la prise en charge précoce et adéquate des malades.

Dans ce cadre, et en vue de mettre à jour les directives nationales pour le traitement du paludisme importé, le Ministère de la Santé a organisé, en avril 2013, une réunion de consensus qui avait pour premier objectif d’adapter le protocole thérapeutique national aux récentes recommandations internationales et de standardiser la prise en charge thérapeutique du paludisme importé à travers tout le pays et tous les niveaux du système de santé.

Le principal changement de ce protocole thérapeutique concerne l’introduction de l’artésunate injectable comme médicament de première ligne pour le traitement des cas sévères de paludisme à *P. falciparum*. Cette recommandation OMS qui a été décidée en 2011, n’exclue pas que, dans des cas particuliers, la quinine injectable demeure une alternative acceptable.

5.1. Traitement du paludisme importé à *P. falciparum*

a. Paludisme simple à *P. falciparum*

a.1. Le traitement préconisé en première intention : fait appel à :

a.1.1. L'association Artémether-Luméfantine (Coartem®) :

- Chaque comprimé contient 20 mg d'Artémether et 120 mg de Luméfantine. Ce traitement est administré durant trois jours, conformément au **tableau 3** ci-dessous tout en précisant que :

La 1ère prise : administrée dès la confirmation du diagnostic (H0) ;

La 2ème prise : administrée 8 heures après la première prise (H8) ;

Le 2ème et 3ème jour : le Coartem est administré matin et soir (à H24, H36, H48 et H60).

Tableau 3 : Dosage du Coartem selon l'âge et le poids

Poids en Kg	Age en année	Nombre de comprimés à administrer					
		J1		J2		J3	
		0h	8h	matin	soir	matin	Soir
5 - 14	Moins de 3 ans	1	1	1	1	1	1
15 - 24	3 - 9 ans	2	2	2	2	2	2
25 - 34	10 - 14 ans	3	3	3	3	3	3
Plus de 35	Plus de 15 ans	4	4	4	4	4	4

Pour améliorer l'absorption digestive de la Luméfantine, le Coartem® doit nécessairement être administré au cours ou immédiatement après une collation riche en graisse.

Contre-indications du Coartem :

Antécédents d'hypersensibilité à l'un des constituants ;

Femme enceinte (1er trimestre)

a.1.2. La Primaquine :

Une prise unique de Primaquine à la dose de 0,75 mg/kg doit être administrée au malade le premier jour pour éliminer les gamétocytes mûres au milieu d'un repas (Forte recommandation de l'OMS).

Contre-indications de la Primaquine :

- Anémie hémolytique par déficit grave en G6PD ;
- Le nourrisson de moins d'un an ;
- Femme enceinte et allaitante ;
- Granulocytopénie (Polyarthrite rhumatoïde, Lupus érythémateux disséminé)

a.2. Le traitement préconisé en deuxième intention : fait appel à :

L'atovaquone – Proguanil : comprimé dosé à 250 mg/ 100 mg. Ce traitement est administré pendant trois jours à raison de quatre comprimés par jour au cours du repas. Il est réservé aux patients ayant un poids supérieur à 40 kg.

Contre-indications de l'atovaquone – Proguanil : Aucune sauf si allergie à l'un des composants.

a.3. Le traitement préconisé en troisième intention : fait appel à :

a.3.1. La Quinine comprimé de 10 mg/kg trois fois par jour toutes les huit heures pendant 7 jours sans dépasser 2,5 gramme par jour. La quinine est obligatoirement associée à :

a.3.2. La Doxycycline 3.5 mg/kg/jour pendant 7 jours, ou La Clindamycine 10 mg/kg deux fois par jour pendant 7 jours.

Contre-indications absolues de la quinine :

- Antécédents d'hypersensibilité ;
- Fièvre bilieuse hémoglobinurique ;
- Rares : toxicité cardiaque (trouble du rythme et de conduction auriculo-ventriculaire) et neurologique.

Contre-indications absolues de la doxycycline :

- Enfant moins de huit ans ;
- Femme enceinte et allaitante.

Contre-indications de la clindamycine :

- Allergie ;
- Enfant moins de trois ans ;
- Association aux antispasmodiques (colitiques) ;
- Pas de voie intraveineuse directe

b. Paludisme grave à *P. falciparum* :

Le paludisme grave est une urgence médicale. Un traitement parentéral doit être démarré chez tout patient dont l'état général inquiet le personnel soignant. Même si certaines analyses de laboratoire ne sont pas disponibles, il ne faut pas différer les soins intensifs.

b.1. Le traitement de première intention :

L'artésunate injectable est recommandée comme traitement de première intention du paludisme grave et des cas de paludisme en défaillance multi-viscérale. L'artésunate est rapidement absorbée et tue les jeunes parasites en circulation d'où la négativation rapide de la parasitémie, en comparaison avec la quinine. Ainsi, l'artésunate constitue un traitement plus efficace, mieux toléré et plus simple à utiliser

Tableau 4 : Dosage, mode d'administration et temps d'administration de l'artésunate

Dose à administrer	Mode d'administration	Temps d'administration			
		H0	H12	H24	Une fois par jour jusqu'à la reprise de la voie orale
2,4 mg/kg	Intraveineuse ou intramusculaire	H0	H12	H24	Une fois par jour jusqu'à la reprise de la voie orale

Fiche technique sur L'Artésunate

Présentations

➤ Ampoules pour injection intramusculaire ou intraveineuse dosées à 60 mg d'acide artésunique avec une ampoule séparée contenant une solution de bicarbonate de sodium à 5 %. C'est la seule forme disponible au Maroc ;

- Suppositoires dosées à 100 mg ou 400 mg d'artésunate de sodium ;
- Comprimés dosés à 50 mg ou 200 mg d'artésunate de sodium.

Indications :

C'est le traitement de choix du paludisme grave à *P. falciparum* (Recommandation forte). Il agit sur toutes les formes du parasite, notamment les formes jeunes ce qui diminue la cyto adhérence.

Contre-indications :

- Poids inférieur à 5 kg ;
- Antécédents d'hypersensibilité à l'un des constituants ;
- Femme enceinte (1er trimestre) effets neurotoxiques.

Posologie :

Chez l'adulte et l'enfant, l'artésunate est administré à raison de 2,4 mg/kg de poids corporel en intraveineuse ou en intramusculaire. Cette dose est administrée dès l'admission (temps zéro), puis au bout de 12 et 24 heures et ensuite une fois par jour.

Avantages de l'artésunate (selon les données OMS) :

L'administration d'artésunate par voie intraveineuse présente un certain nombre d'avantages par rapport à la quinine qui sont :

- Il ne nécessite pas de perfusion à débit contrôlé ;
- Il ne nécessite pas de surveillance de la fonction cardiaque
- Il ne nécessite pas de modification de la posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique ;

- Il réduit le risque d'hypoglycémie ;
- Il réduit sensiblement le risque de décès par un paludisme grave à *P. falciparum*.

b.2.Le traitement de deuxième intention :

En cas d'indisponibilité ou de contre-indication à l'artésunate, la quinine injectable constitue une alternative thérapeutique.

Ce traitement doit être administré en milieu hospitalier (réanimation) en administrant une dose de charge de 20 mg de sel de quinine /kg (17 mg/kg de quinine base) en perfusion continue pendant 4 heures suivi d'une dose de 10 mg de sel de quinine /kg (8 mg de quinine base) toutes les 8 heures en perfusion lente (le débit de perfusion ne doit pas dépasser 5 mg de sel de quinine /kg par heure) dans du sérum glucosé 10 % en raison du risque d'hypoglycémie, tant que le malade est inconscient.

Il est actuellement recommandé en cas de paludisme grave, d'administrer des antipaludéens par voie parentérale au minimum 24 heures, même si le patient tolère des médicaments par voie orale ;

Ce protocole à l'artésunate ou à la quinine injectables doit être poursuivi tant que le malade est inconscient et/ou incapable d'avaler des comprimés sans dépasser 7 jours ;

Si la voie intraveineuse n'est pas possible, on peut injecter l'artésunate ou la quinine en intramusculaire sur la face antérieure de la cuisse. Chaque dose pour l'injection IM doit être diluée dans un soluté salin normal à une

concentration de 60 - 100 mg de sel/ml puis injectée en deux sites afin d'éviter d'administrer un trop grand volume au niveau d'un seul site ;

b.3.Traitement pré transfert du paludisme grave :

Si le temps écoulé entre la décision de transfert et le traitement définitif est > 6 h administrer soit l'artésunate en IM 2.4 mg/kg ou sel de quinine IM 20 mg/kg (à répartir en 10 mg/kg dans chaque cuisse) ;Il faut administrer avec un traitement pré transfert un antibiotique à large spectre chez l'enfant en cas d'altération de la conscience et également chez l'adulte en cas de présence de signes de coïnfection bactérienne (hypotension, pneumonie).

b.4.Traitement de relais :

Dès que le malade reprend conscience la poursuite du traitement se fera par voie orale jusqu'à obtention de sept jours complets de traitement, comme suit :

- **En première intention par :** COARTEM® à raison de deux prises par jour (matin et soir) pendant 3 jours selon le protocole mentionné dans le tableau n°3.
- **En deuxième intention par :** La Quinine comprimé de 10 mg/kg trois fois par jour toutes les huit heures, associée à :
 - La Doxycycline 3.5 mg/kg/jour,
 - Ou à la Clindamycine 10 mg/kg deux fois par jour chez l'enfant et la femme enceinte chez qui la doxycycline est contre indiquée.

NB : Une dose unique de Primaquine à 0,75 mg/kg est à prescrire obligatoirement.

5.2. Traitement du paludisme dû à d'autres espèces

a. Traitement du paludisme à *P. vivax* et *P. ovale* :

Les accès palustres de ces deux espèces seront traités par le même protocole. La prise du traitement est réalisée dans la mesure du possible en présence d'un personnel de santé.

✚ **Traitement radical** : Il consiste en l'administration d'une association de deux médicaments qui sont la Chloroquine et Primaquine selon le schéma suivant :

➤ **CHLOROQUINE (NIVAQUINE) :**

10 mg/kg/j de poids le 1er et 2ème jour

5 mg/kg/j de poids le 3ème jour

➤ **PRIMAQUINE** : 0,25 mg/kg de poids du 1er au 14ème jour

NB : sans dépasser 600 mg/jour pour les deux

✚ **Cas Particuliers** :

▪ **Traitement prophylactique** : Envisager un traitement radical de 14 jours par la Primaquine pour les voyageurs qui ont passé un séjour de 3 mois ou plus dans une zone d'endémie du *P. vivax*, qui veulent s'installer dans des zones à risque au Maroc, malgré la négativité de l'examen parasitologique direct. Ce traitement a pour but d'éliminer les formes hypnozoïtes possibles et diminuer le risque de la réintroduction de la transmission.

▪ **Paludisme à *P. vivax* chloroquinorésistant** (Asie du sud Est notamment en Indonésie et en Océanie), dans ce cas le traitement se fait par le Coartem associé à la primaquine, selon un schéma identique à celui du traitement de l'accès simple du paludisme à *P. falciparum*.


b. Traitement du paludisme à *P. Malariae* :

- Il est à base de Chloroquine seule, selon le schéma suivant:
CHLOROQUINE (NIVAQUINE) :

10 mg/kg/j de poids les 1er et 2ème jours

5 mg/kg/j de poids le 3^{ème} jour

NB : sans dépasser 600 mg/jour



***III. Mise au point sur
le syndrome de détresse
respiratoire aigu (SDRA)***

1. Définitions

a. Évolution des définitions

Le SDRA a été décrit en **1967** [38] chez des soldats américains au cours de la guerre du Viêt Nam. Victimes d'un poly traumatisme ouvert à la suite de plaies par balles, opérés en urgence et transfusés, ils développaient 2 à 3 jours plus tard un tableau de détresse respiratoire aiguë avec hypoxémie intense, réfractaire aux hauts débits d'oxygène pur, et opacités alvéolaires bilatérales sur la radiographie pulmonaire. Depuis, plusieurs définitions ont été proposées mais aucune n'est vraiment satisfaisante car n'appréhendant pas réellement l'hétérogénéité (c'est un syndrome) et la complexité de la physiopathologie du SDRA. **En 1988**, Murray et al. [39] ont proposé un score d'agression pulmonaire prenant en compte quatre critères :

- le nombre de quadrants pulmonaires sur la radiographie pulmonaire de face affectés d'une consolidation alvéolaire ;
- l'hypoxémie déterminée par le rapport pression partielle en oxygène dans le sang artériel/concentration de l'oxygène dans l'air inspiré (PaO_2/FIO_2) ;
- le niveau de pression expiratoire positive (PEP) réglée sur le respirateur ;
- et la compliance du système respiratoire.

Un score supérieur à 2,5 définit le SDRA. Cette définition a été très innovante en introduisant la notion d'agression pulmonaire aiguë (acute lung injury [ALI]), de sévérité variable, et en prenant en compte des éléments cliniques clés et disponibles facilement au lit du malade.

En 1993, à l'issue d'une conférence de consensus entre experts américains et européens (CCAE), l'agression pulmonaire aiguë est définie par l'association de quatre critères [40]:

- Insuffisance respiratoire aiguë (signes de détresse respiratoire aiguë datant de moins de 48-72 heures) ;
- hypoxémie avec rapport PaO₂ /FIO₂ inférieur ou égal à 200 mmHg pour le SDRA et inférieur ou égal à 300 pour l'ALI ;
- infiltrat radiologique bilatéral nouvellement apparu sur la radiographie pulmonaire de face ;
- pas d'argument pour une élévation de la pression dans l'oreillette gauche. De plus, un événement déclenchant identifiable doit être reconnu.

Il s'agit d'une définition « opérationnelle », c'est-à-dire appropriée à la détection des sujets à risque de SDRA en présence de ces quatre critères. Si cette définition est largement utilisée, notamment pour inclure des malades précis dans les études cliniques et comparer celles-ci entre elles, elle reste controversée. Par exemple, la valeur du rapport PaO₂/FIO₂ peut être très influencée par les réglages du ventilateur, notamment PEP et FIO₂ : il est facile de faire passer sur cette base un malade de la catégorie SDRA à la catégorie ALI ou pas d'ALI. La définition exige l'absence d'arguments pour une élévation de

la pression auriculaire gauche, mais 25 % des malades qualifiés de SDRA présentent une élévation de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) au cours de leur évolution, probablement en raison d'un remplissage vasculaire abondant au cours d'un SDRA d'origine septique [41]. Les critères cliniques de la définition consensuelle ne corrèlent pas avec les données histologiques pulmonaires obtenues dans deux séries autopsiques [42, 43]. Il a été proposé de confirmer les éléments de la définition, notamment l'hypoxémie, au bout de 12 à 24 heures d'évolution pour éliminer des pathologies rapidement réversibles comme un trouble de ventilation, un épanchement pleural, ou un œdème pulmonaire cardiogénique. Cette notion de SDRA confirmée au bout de 12-24 heures de ventilation mécanique, bien que retenue par une conférence d'experts de la Société de réanimation de langue française [44], n'est pas validée à ce jour. Bien qu'utile et largement utilisée, cette définition américano-européenne a progressivement révélé ses limites (**Tableau 5**) [45,46]. Il était donc pertinent de réviser cette définition afin de tenir compte au mieux de l'amélioration des connaissances physiopathologiques et de l'expérience clinique acquises dans le domaine du SDRA depuis près de vingt ans [47].

b. La nouvelle définition

Sous la houlette de M. Ranieri (Turin, Italie), un panel de 16 experts internationaux s'est réuni à plusieurs reprises depuis mai 2011 pour réviser la définition de 1993 en cherchant plus particulièrement à évaluer sa faisabilité, sa reproductibilité et sa validité sur une large cohorte rétrospective de patients. À partir de là, les experts ont construit un modèle conceptuel de SDRA, prenant en compte différents critères cliniques, radiologiques et physiologiques. Ce modèle fournissant une « prédéfinition », a ensuite été validé prospectivement sur une

cohorte de 269 patients issus de trois centres italiens, notamment en termes de capacité à prédire la mortalité et la durée de ventilation mécanique. Cette validation prospective a ainsi permis d'éliminer un certain nombre de critères non relevant, pour finalement aboutir à la nouvelle définition du SDRA [48], dite « Définition de Berlin » (**tableau 6**). Dans cette nouvelle définition, la notion d'ALI disparaît donc au profit d'une forme mineure (mild) de SDRA. Contrairement à l'ancienne définition [49], le critère d'oxygénation (rapport PaO₂/FiO₂), définissant les trois stades de gravité du SDRA (mineur, modéré et sévère), prend en compte le niveau de PEP ou de CPAP (continuous positive airway pressure) appliqué. Dans ce cadre, la notion de durée minimale de l'hypoxémie initiale (24 h), proposée par les dernières recommandations d'experts de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) [50], n'a d'ailleurs pas été retenue. De plus, la nouvelle définition introduit maintenant une notion de délai de survenue beaucoup plus large que précédemment (**7 jours**) et s'avère plus précise et objective pour les critères radiographiques et l'origine vasculaire hydrostatique ou non de l'œdème pulmonaire.

Des études de validations de cette nouvelle définition, ont été présentées lors du dernier ATS 2013 :

Dans une 1^{ère} étude, les auteurs ont évalué la corrélation des différents stades de gravité de la définition de Berlin au devenir des patients, à partir d'une cohorte prospective de 164 SDRA colligée entre 2006 et 2012 dans 3 services de réanimation médicale [51]. Le SDRA était ainsi classé en mineur pour 28 % des patients, modérés pour 46% et sévère pour 26 % d'entre eux. La corrélation avec le devenir des patients est présentée dans le tableau 1. Même si les paramètres analysés tendent à s'aggraver avec la sévérité du SDRA, la corrélation entre les

critères de Berlin et le devenir des patients apparaît donc limitée, tout en relevant dans cette étude une mortalité particulièrement élevée des patients quelle que soit la sévérité du SDRA.

Un 2^{ème} travail d'une équipe d'une équipe brésilienne a comparé la définition de l'AECC à celle de Berlin pour prédire la mortalité du SDRA à j28 dans une cohorte prospective de 130 patients atteints d'agression pulmonaire aiguë (acute lung injury : ALI) [52]. Quarante-neuf et 81 patients répondaient respectivement aux critères d'ALI ($200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg) et de SDRA ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg) selon l'AECC. Selon la définition de Berlin, 49 patients présentaient un SDRA mineur, 68 une forme modérée et 13 une forme sévère. La mortalité à j28 était respectivement de 30,6 % et 43,2 % ($p = 0,132$) pour l'ALI et le SDRA définis selon l'AECC. Elle était respectivement de 30,6%, 43 % et 46 % ($p = 0,132$) pour les stades de SDRA de Berlin. L'aire sous la courbe pour prédire la mortalité à j28 était par ailleurs respectivement de 0,5625 (intervalle de confiance IC à 95 % : 0,4783-0,6467) et 0,5664 (IC 95 % : 0,4759-0,6568) ($p = 0,9510$). Sur les données de cette étude. La nouvelle définition de Berlin du SDRA ne semble donc pas apporter d'information complémentaire par rapport à la précédente définition de l'AECC pour prédire le pronostic des patients.

Une 3^{ème} étude a évaluée l'intérêt de la définition de Berlin pour prédire le devenir des patients à partir de l'analyse monocentrique et rétrospective d'une cohorte de 453 patients (janvier 2004 à juillet 2012) présentant des critères d'ALI ou de SDRA selon l'AECC [53]. Le SDRA était ainsi classé en mineur pour 29 patients (6%), modérée pour 105 (24%) et sévère pour 317 (70%). Les patients les plus sévères présentaient une durée de séjour ($p < 0,001$) et une

mortalité ($p < 0,05$) tant en réanimation qu'en intra hospitalière ($p < 0,001$) significativement plus importantes que pour les 2 autres catégories. La survie médiane à j90 était respectivement de 64, 20 et 11 jours pour les 3 catégories de SDRA de gravité croissante ($p = 0,22$). A partir de cette étude, la nouvelle définition de Berlin apparaît donc pouvoir classer la sévérité du SDRA de façon satisfaisante pour prédire le devenir des patients et notamment leur mortalité.

L'ensemble de ces données qui tendent de valider la performance pronostique de la nouvelle définition du SDRA de Berlin apparaît donc particulièrement discordant et potentiellement déroutant pour clinicien. Ces discordances de résultats doivent cependant tenir compte des effectifs concernés, du caractère rétro ou prospectif et mono ou multicentrique des études concernées [51-50], ainsi que du choix de leur recrutement par rapport à la mise en œuvre de la ventilation protectrice comme prise en charge ventilatoire du SDRA [54]. D'autre part, il faut rappeler que les différents stades de gravité de SDRA, selon la nouvelle définition de Berlin, reposent sur un rapport PaO_2/FiO_2 mesuré en présence d'une PEPE d'au moins 5 cmH₂O. il s'agit là d'une réserve potentielle à cette nouvelle définition puisque le fait de faire varier le niveau de PEPE peut donc implicitement faire varier le stade de gravité du SDRA. Dans ce cadre, le clinicien doit donc garder à l'esprit que le SDRA n'est pas une maladie mais un syndrome aux multiples étiologies hétérogènes possibles, et que la gravité du SDRA doit non seulement prendre en compte le rapport PaO_2/FiO_2 , mais aussi, pour un même rapport PaO_2/FiO_2 , les niveaux de FiO_2 et de PEPE appliqués, en particulier dans les formes les plus sévères [55]. Enfin, malgré une meilleure corrélation potentielle des différents stades de gravité avec le devenir des patients, notamment la mortalité, il faut rappeler que

la définition de Berlin n'a pas été conçue et ne doit probablement pas être considérée comme un outil pronostique [56].

Tableau 5 : limites de la définition Américano-européenne de 1993 et moyens d'y remédier avec la nouvelle définition de SDRA de Berlin. D'après [56]

	Définition AECC	Limites de la définition AECC	Apports de la définition de Berlin
Survenue	Installation aiguë	Pas de définition du terme « aigu »	Spécifie le délai de survenue pour le terme « aigu »
Entité ALI	Tous les patients avec PaO ₂ /FiO ₂ <300 mmHg	Interprétation à tort puisque PaO ₂ /FiO ₂ = 201-300, conduit à confondre ALI et SDRA	- 3 sous-groupes mutuellement exclusifs de SDRA, catégorisés selon la sévérité. - Disparition du terme ALI
Oxygénation	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg (quelle que soit la PEP)	Incohérence du rapport PaO ₂ /FiO ₂ en raison de l'effet de la PEP et/ou de la FiO ₂	- Niveau de PEP minimal proposé pour chacun des sous-groupes - Effet de la FiO ₂ moins pertinent dans le sous-groupe de SDRA sévère
Radiographie thoracique	Infiltrats bilatéraux sur le cliché de face	Faible fiabilité inter-observateurs pour l'interprétation des clichés	- Critères radiographiques clarifiés - Exemples de clichés fournis
PAP0	PAP0 ≤ 18 mmHg au cathétérisme cardiaque droit ou absence d'argument pour une hypertension auriculaire gauche	- Une PAP0 élevée et un SDRA peuvent coexister. - Faible fiabilité inter-observateur concernant la PAP0 mesurée et les critères d'insuffisance cardiaque congestive	- Mesure de la PAP0 retirée - L'œdème pulmonaire cardiogénique n'est pas la principale cause de l'insuffisance respiratoire aiguë - Création de scénarios cliniques pour aider à exclure les œdèmes cardiogéniques
Facteurs de risque	Absence	Non formellement pris en compte dans la définition	- Prise en compte de la présence ou non de facteurs de risque - En l'absence de facteur identifié, nécessité d'éliminer objectivement l'œdème pulmonaire cardiogénique

AECC : conférence de consensus américano-européenne ; ALI : acute lung injury ; FiO₂ : fraction inspirée en oxygène ; PaO₂ : pression partielle en oxygène du sang artériel ; PAP0 : pression artérielle pulmonaire d'occlusion ; PEP : pression expiratoire positive ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Tableau 6 : nouvelle définition dite de Berlin du SDRA [56]

Syndrome de détresse respiratoire aiguë	
Survenue	Apparition ou aggravation de symptômes respiratoires dans les 7 jours d'une pathologie clinique aiguë identifiée
Imagerie thoracique*	Opacités bilatérales, non pleinement expliquées par la présence d'épanchements pleuraux, d'atélectasies lobaires/ pulmonaires ou de nodules pulmonaires
Origine de l'œdème pulmonaire	- Insuffisance respiratoire non pleinement expliquée par une insuffisance cardiaque congestive ou une surcharge volémique - En l'absence de facteur de risque, nécessité d'exclure un œdème cardiogénique par une procédure objective (ex : échocardiographie...)
Oxygénation** et stades de gravité du SDRA	
Mineur	$200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ avec PEP ou CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ***
Modéré	$100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ avec PEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
Sévère	$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ avec PEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

FiO₂ : fraction inspirée en oxygène ; PaO₂ : pression partielle en oxygène du sang artériel ; CPAP : continuous positive airway pressure ; PEP : pression expiratoire positive ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

*Radiographie thoracique ou tomodensitométrie thoracique

**Si l'altitude est supérieure à 1000 m, le facteur de correction doit être calculé de la façon suivante : $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \times (\text{pression barométrique} / 760)$

***Peut être délivrée sous ventilation non invasive dans le groupe de sévérité mineure.

2. Épidémiologie

Les données épidémiologiques d'une maladie (incidence, prévalence, mortalité) sont très étroitement liées à sa définition. Pour le SDRA, cette notion est cruciale. Une autre difficulté pour évaluer correctement l'incidence du SDRA est liée à la grande variété du type de service hospitalier dans lequel sont pris en charge les patients avec SDRA. La plupart des études portent sur des malades hospitalisés en réanimation. Mais des malades avec SDRA sont également traités aux urgences ou en pneumologie. Une évaluation précise de l'incidence du SDRA nécessite donc de prendre en compte cette notion au risque d'en sous-estimer l'incidence réelle. La réputation du SDRA d'être une maladie rare n'est pas confirmée depuis l'étude précise de Rubenfeld et al. Aux États-Unis [57]. En se basant sur la définition consensuelle, ces auteurs ont montré que l'incidence de l'ALI est de 78,9 cas pour 100 000 personnes/an et de 86,2 cas pour 100 000 personnes/an après ajustement pour l'âge [8]. L'incidence est de 16 cas pour 100 000 personnes/an pour les individus âgés de 15 à 19 ans et de 306 cas pour 100 000 personnes/an entre 75 et 84 ans. Avec la même définition de l'ALI, l'incidence est de 34 cas pour 100 000 personnes/an en Australie [9] et de 17,9 cas pour 100 000 personnes/an en Scandinavie [10]. En ce qui concerne le SDRA, les incidences étaient de 58,7 [57], 22 [58] et 13,5 [59] cas pour 100 000 personnes/an aux États-Unis, en Australie et en Scandinavie, respectivement. Les différences de résultat peuvent être liées à des différences de recours aux services de réanimation entre les pays ou à des différences de dessin expérimental entre les études. Par ailleurs, ces études n'incluent pas les malades avec SDRA éventuellement hospitalisés en dehors des unités de réanimation ni les malades avec SDRA non traités par assistance ventilatoire invasive en

réanimation. Très récemment a été identifié le fait que des malades avec SDRA ou ALI d'après la définition consensuelle pouvaient être hospitalisés dans des services de médecine. Une proportion de 9 % de patients avec ALI dont 2 % de SDRA a été ainsi mise en évidence dans une unité d'isolement respiratoire, qui n'était pas un service de réanimation [60]. La survie à j90 était de 88 % [60].

Au total, il est probable que le SDRA et l'ALI soient très fréquents et que leur incidence soit sous-estimée. Il est difficile, sur ces mêmes considérations, de conclure que l'incidence du SDRA soit en augmentation. Les réflexions concernant l'incidence s'appliquent de la même façon à la mortalité. Les notions classiques sont que la mortalité reste élevée mais est en diminution, et que l'hypoxémie n'est plus une cause directe de mortalité. Une autre difficulté pour l'analyse de la mortalité est la date de la mesure qui peut être la sortie de réanimation, la sortie de l'hôpital, ou un temps donné après le diagnostic (j28, j60, j90 par exemple). De plus, on s'attend à une mortalité plus faible dans les essais randomisés contrôlés (ERC) que dans les études de cohorte car, dans les premiers, les malades sont sélectionnés et notamment non inclus si le risque de décès à court terme ou à long terme est jugé élevé. Les résultats de mortalité dans les ERC seront envisagés dans les chapitres consacrés aux traitements du SDRA car la mortalité est justement le critère de jugement principal de ces études. Les études prospectives de cohorte réalisées aux États-Unis [57], en Australie [58], en Scandinavie [59] et en Europe [61] font état d'une mortalité de 38,5 % (sortie d'hôpital), 32 % (j28), 41,4 % (j90) et 50 % (sortie d'hôpital) pour l'ALI et de 41,1 %, 34 %, 41,2 % et 57,9 % pour le SDRA. Il est intéressant d'observer que la mortalité est très proche entre ALI et SDRA.

Les facteurs de risque de mortalité peuvent être séparés en facteurs sur lesquels une intervention thérapeutique peut agir et facteurs non modifiables par un traitement (âge, étiologies du SDRA). Les facteurs de risque du premier type sont évalués au mieux dans les ERC avec ajustement sur les facteurs de risque du deuxième type. Ceux-ci sont, en revanche, identifiés dans les études de cohorte, et sont entre autres l'âge élevé, une gravité élevée de la présentation initiale du malade évaluée par les scores de gravité, la présence d'un état de choc, un délai plus court en réanimation après le début de l'ALI, une durée d'hospitalisation plus longue avant le début de l'ALI, l'aspect radiologique, l'immunodéficience. L'hypoxémie n'est plus un facteur de risque indépendant de mortalité comme cela avait déjà été souligné il y a 25 ans. Toutefois, dans l'étude européenne, il existait un lien clair entre hypoxémie et mortalité, notamment à partir d'un rapport PaO₂/FIO₂ inférieur à 150 [61]. Même si l'hypoxémie pourrait être considérée comme un facteur de risque de décès, il n'est pas démontré qu'améliorer l'oxygénation réduit la mortalité. C'est même l'inverse qui est observé [62].

3. Étiologies

Un SDRA survient suite à une pathologie pulmonaire ou extra pulmonaire (tableau 7).

Cinquante à 75% des SDRA résultent d'un problème pulmonaire direct, le plus souvent à la suite d'une pneumonie bactérienne, plus rarement virale, Les parasites sont également incriminés, c'est le cas des *plasmodiums* et plus particulièrement le *P. falciparum*. Les autres espèces plasmodiales peuvent être également responsables.

Tableau 7 : Etiologies et facteurs de risque de manifestation d'ALI/SDRA en fonction de leur fréquence [63]

Pathologie pulmonaire directe 55–75% des cas	Pathologie pulmonaire indirecte 25–45% des cas
Pneumonie	Septicémie
Aspiration	Polytraumatisme
Traumatisme par inhalation	Choc de toute étiologie
Contusion pulmonaire	Pancréatite aiguë
Embolie graisseuse	Lésion pulmonaire associée à une transfusion (TRALI)
Noyade	Coagulation intravasculaire disséminée
Pathologie de reperfusion	Brûlures
	Traumatisme crâniocérébral
	Pontage cardio-pulmonaire
	Intoxications (par ex. héroïne)

4. Physiopathologie

a. Atteinte de la membrane alvéolo capillaire

La physiopathologie du SDRA est très complexe [64]. La séquence globale des événements peut se résumer ainsi. Le primum movens est une augmentation de la perméabilité de la membrane alvéolocapillaire à la suite de différentes agressions, qui produit dans l'interstitium et/ou dans les alvéoles une issue de plasma avec augmentation de l'eau pulmonaire extravasculaire (œdème pulmonaire, augmentation du poids du poumon), une réaction inflammatoire intense, une hypercoagulabilité et des altérations du surfactant.

Il est classique de séparer trois phases successives qui se télescopent en réalité :

- une phase exsudative avec œdème, hémorragie intra-alvéolaire, membranes hyalines, réaction inflammatoire (afflux de PNN) ;
- une phase fibroproliférative avec production de collagène ;
- une phase de résolution avec récupération ad integrum.

Une multitude d'acteurs intervient au cours de ces trois phases [64] dont la séquence et l'intensité de mise en jeu dépendent de l'étiologie du SDRA.

Au cours de la phase exsudative du SDRA, la présence de PNN en grand nombre dans le liquide de lavage broncho alvéolaire (LBA) est très fréquente, même en dehors du SDRA septique, et traduit soit un recrutement de PNN, notamment par la production d'IL-8 sécrétée par les macrophages alvéolaires activés, les fibroblastes interstitiels et les cellules endothéliales, soit l'inhibition de l'apoptose des PNN. Ces PNN recrutés vont être activés et léser les cellules

épithéliales, notamment les cellules alvéolaires de type I (pneumocytes I : PI), via la libération de différents agents cytotoxiques comme les radicaux libres dérivés de l'oxygène, diverses protéases, le facteur activateur plaquettaire, les leucotriènes. Les PI peuvent être détruits par apoptose. La membrane alvéolaire est à la fois dénudée à la suite de la Destruction des PI et tapissée de membranes hyalines.

À ce stade, il existe un état pro-inflammatoire au sein du compartiment alvéolaire [65]. Cette réponse inflammatoire peut s'exporter dans la circulation systémique, notamment sous l'effet de la ventilation mécanique et contribuer au syndrome de défaillance multi viscérale. La balance pro coagulante/fibrinolyse est déséquilibrée en faveur du premier état au sein du compartiment alvéolaire [66] comme l'atteste la présence de fibrine dans le LBA et à la surface des membranes hyalines. Le système coagulation-fibrinolyse pulmonaire est déséquilibré suite à des mécanismes complexes au niveau alvéolaire comme l'augmentation de l'expression du facteur tissulaire [67]. En outre, il existe des microthrombi capillaires pulmonaires précocement au cours du SDRA.

Les vaisseaux de petit et grand diamètre sont également lésés. Ces éléments entraînent une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) fréquemment observée au cours du SDRA. L'HTAP peut également avoir une origine post-capillaire comme discutée plus haut. Les lésions vasculaires contribuent à l'augmentation de l'espace mort alvéolaire, qui est un facteur pronostique indépendant de décès au cours du SDRA [68]. Les cellules alvéolaires épithéliales de type II (PII) ont plusieurs fonctions importantes comme la production de surfactant et le transfert ionique. Ce sont aussi les précurseurs des PI. Une lésion des PII entraîne une

réduction de la production de surfactant [69] (favorisant le collapsus des unités alvéolaires terminales et l'atélectasie), et une altération de la clairance de l'eau pulmonaire gênant la résorption de l'œdème pulmonaire [70].

Au cours de la phase fibroproliférative, il existe une prolifération des PII et des dépôts de collagène dans les espaces aériens distaux.

L'élévation de la concentration du procollagène III dans le LBA est corrélée à la présence d'une fibrose histologique au cours du SDRA. La compliance pulmonaire est très abaissée. Les mécanismes moléculaires qui régulent le passage vers la récupération complète ou vers l'évolution fibroproliférative après la phase œdémateuse de l'agression initiale ne sont pas connus.

L'hypoxémie au cours du SDRA est liée à une augmentation du shunt intra pulmonaire secondaire à la perte massive du volume pulmonaire aéré (dé recrutement). La vasoconstriction pulmonaire hypoxique est altérée, ce qui contribue également à l'hypoxémie en maintenant une perfusion inadaptée dans les zones mal ventilées.

b. Perte de volume pulmonaire aéré

La tomodensitométrie (TDM) thoracique a permis d'accomplir des progrès majeurs dans la connaissance de la distribution des lésions pulmonaires régionales au cours du SDRA [71]. Ces avancées ont un impact direct sur les réglages du ventilateur et représentent l'essentiel de la physiopathologie du SDRA utile pour le réanimateur. C'est la raison pour laquelle nous commençons par rappeler les principes de l'analyse quantitative en TDM.

b.1. Distribution du volume pulmonaire au cours du SDRA

Le volume pulmonaire aéré communiquant avec l'atmosphère peut être mesuré au lit du malade par un pneumotachographe placé, chez un sujet intubé, au niveau de la sonde d'intubation. En mesurant simultanément le volume pulmonaire par un pneumotachographe et la pression dans les voies aériennes (Pao), il est possible de construire la relation volume-pression (V-P) du système respiratoire (= poumon + paroi thoracique) en condition quasi statique (insufflation lente du système respiratoire par le respirateur) chez le malade avec SDRA (**Fig. 4**). La courbe V-P explore les propriétés élastiques du système respiratoire et apporte les informations physiologiques suivantes. Le volume pulmonaire aéré est très diminué au cours du SDRA comme le montre la réduction importante de volume pour une même variation de pression par rapport à un sujet normal. Le SDRA réalise donc un syndrome restrictif majeur. Par TDM, il a été montré que la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) est réduite de 58 % dans le SDRA par rapport aux sujets normaux [72]. La compliance du système respiratoire (Csr), rapport entre le changement de volume (DV) et le changement de pression (DP), est très diminuée au cours du SDRA par rapport au sujet normal, suggérant que le système respiratoire au cours du SDRA est essentiellement rigide (**Fig. 4**). Toutefois, la Csr est constante chez le sujet normal sur une large gamme de volume alors qu'elle varie au cours du SDRA sur la même gamme de volume : la Csr est d'abord faible à bas volume pulmonaire (C1), puis augmente brutalement (C2) et enfin diminue à nouveau (C3) (**Fig. 4**). Il s'agit d'une représentation de l'hétérogénéité du poumon au cours du SDRA. En fait, seule la quantité de volume normalement aéré mesurée en TDM, mais non celle de volume non aéré

ou peu aéré, corrèle avec C1 [73]. La compliance spécifique ($= C_{sr}/CRF$), est normale au cours du SDRA, indiquant que les propriétés élastiques du poumon aéré au sein du poumon de SDRA sont normales. Le poumon avec SDRA est donc beaucoup plus un poumon de bébé (**baby lung** [74]), avec une masse aérée réduite, qu'un poumon diffusément rigide, en tout cas à la phase initiale du SDRA (**Fig. 5**).

La réduction de volume pulmonaire aéré est prédominante dans les lobes inférieurs du poumon au cours du SDRA [72]. Elle s'associe dans un quart des cas à une masse tissulaire normale (atélectasie de compression) et dans trois quart des cas à un excès de masse tissulaire (atélectasie inflammatoire) [72]. L'étude de la distribution régionale de l'atténuation au sein du poumon a conduit à distinguer trois types de SDRA [72] : SDRA avec atténuation diffuse et homogène de l'aération au sein du poumon (un quart des malades), SDRA avec atténuation lobaire de l'aération (36 %) et SDRA avec atténuation hétérogène en mosaïque (41 %). Les trois groupes ont un même excès de tissu entre les lobes supérieurs et inférieurs et une même réduction de CRF dans les lobes inférieurs. En revanche, les malades avec atténuation diffuse de l'aération ont une réduction de CRF plus marquée dans les lobes supérieurs que dans les deux autres groupes de SDRA et que chez les normaux [72]. Les patients avec SDRA diffus ont une courbe V-P mesurée à l'atmosphère (à PEP nulle) caractérisée par une distinction marquée entre C1 et C2 (**Fig. 4**), alors que les patients avec SDRA lobaire ont une courbe V-P linéaire [75].

Le poids du poumon avec SDRA peut être mesuré au scanner en multipliant la gravité spécifique ($= (-1\ 000 - CT)/-1\ 000$) par le volume. Le poumon du SDRA est ainsi plus de deux fois plus lourd que le poumon normal, $2\ 589 \pm 1\ 201$ g versus $1\ 292 \pm 198$ g (moyenne \pm 1 DS), respectivement [76]. En décubitus dorsal, l'effet de la gravité sur la distribution de la pression pleurale (Ppl), donc de la pression trans pulmonaire (PTP = Pao - Ppl), chez le sujet normal où Ppl a été estimée par la pression œsophagienne (Pes) [77] et chez l'animal à poumon agressé, où Ppl a été mesurée directement, est bien établi. Il existe un gradient ventro dorsal de Ppl qui induit, si on admet que Pao reste constante, une réduction de PTP, donc de la ventilation alvéolaire, des régions ventrales vers les régions dorsales. Surajoutée à l'effet de la gravité, la masse du poumon va exercer une pression sur les régions sous-jacentes de proche en proche dans un axe ventro dorsal. Cette pression imposée par la masse du poumon à un niveau donné sur les niveaux sous-jacents contribue à augmenter la fraction tissulaire au sein du volume pulmonaire. Entre les régions ventrales et dorsales du poumon, le rapport gaz/tissu moyen passe de 4,7 à 1,8 chez les sujets normaux et de 1,2 à 0,3 chez les sujets avec SDRA. La réduction du rapport gaz/tissu est exponentielle avec une constante de $13,9 \pm 1,3$ cm chez les normaux et de $7,8 \pm 0,8$ cm chez les patients avec SDRA [78]. Au niveau n du thorax dans un sens ventrodorsal, la pression imposée par le poids du poumon peut être mesurée en TDM :

Pression imposée = $[1 - (CT/-1\ 000)] \times$ hauteur (cm) + pression imposée n-1 où CT est la densité au niveau pulmonaire n et n-1 est le niveau au-dessus. La pression imposée passe de moins de 1,5 cmH₂O dans les régions ventrales pour les deux groupes de sujets à 4,5 et 10,5 cmH₂O dans les régions dorsales

chez les sujets normaux et les patients avec SDRA, respectivement [78]. Ces constatations ont conduit au concept d'éponge pour modéliser le poumon de SDRA [78]. Selon cette représentation, la perte de volume pulmonaire aéré selon l'axe ventro dorsal obéit au seul effet du poids du poumon sous-jacent et la perte de volume de gaz est compensée par l'augmentation du volume tissulaire. Le poids du poumon est augmenté par l'œdème interstitiel qui entraîne une perte d'aération par compression. Or, d'autres études discutées plus haut ont montré que le maximum de perte de volume pulmonaire aéré se situe dans les lobes inférieurs. Il existe donc un gradient cranio caudal à la perte de volume aéré, lié au poids du médiastin et à l'augmentation de la pression abdominale. Enfin, en analysant régionalement la ventilation pulmonaire avec une méthode à forte résolution spatiale, d'autres auteurs ont proposé que l'œdème pulmonaire soit essentiellement alvéolaire et non interstitiel, remettant en cause **le concept de l'éponge** [79].

Quel que soit le concept sous-jacent, la perte de volume pulmonaire aéré est une caractéristique fondamentale du poumon de SDRA et implique une nécessaire augmentation de pression intramurale dans les voies aériennes pour « réouvrir » et reventiler ces territoires « fermés ». L'analyse TDM a permis d'estimer des pressions critiques d'ouverture à partir de la construction d'une courbe V-P analogue à celle présentée sur la **Figure 4** dans laquelle les pressions sont les pressions des voies aériennes mesurées en condition statique en fin d'inspiration (pression plateau [Pplat]) et les volumes mesurés en TDM sont exprimés en termes de capacité pulmonaire totale (CPT) ou de recrutement fractionnel [80, 81]. Le recrutement est la diminution du tissu non aéré sous l'effet d'une augmentation de Pao ou de Pplat. La pression critique d'ouverture

est définie comme la Pao ou la Pplat associée à une augmentation du recrutement. La distribution des pressions critiques d'ouverture est gaussienne avec un mode à 20 cmH₂O dans une étude conduite chez cinq patients avec SDRA [81] et bimodale dans une autre étude portant sur 26 patients avec SDRA, avec un premier pic de fréquence à 28 cmH₂O et un deuxième à 38 cmH₂O [82].

Ces considérations illustrent une autre caractéristique fondamentale du poumon de SDRA, l'hétérogénéité de la distribution du volume pulmonaire aéré. Il existe au sein d'un même poumon une hétérogénéité de la distribution des anomalies structurales qui s'associe à une hétérogénéité fonctionnelle. Les différences régionales de pression critique d'ouverture sont en effet liées à des différences régionales de propriétés mécaniques. Les trois types de SDRA décrits en TDM [72] sont associés à des différences en termes physiologiques et de mortalité [83].

Il existe une hétérogénéité de la recrutabilité du poumon par la ventilation mécanique, définie par l'augmentation de la masse de poumon aéré dans des territoires non aérés ou faiblement aérés, suite à une augmentation de Pao. La recrutabilité est faible au cours du SDRA, la valeur médiane est de 9 % de la masse de poumon et la moyenne 13 ± 11 % [84]. De plus, environ un quart de la masse du poumon est consolidée et non recrutée, du moins dans la gamme de pression étudiée, c'est-à-dire entre 5 et 45 cmH₂O [84]. Il en résulte que 30 % à 70 % du poids du poumon restent ouverts et disponibles pour la ventilation [84]. Le recrutement alvéolaire est un processus continu au cours de l'insufflation [80, 81] et se poursuit bien au-delà de l'intersection entre C1 et C2 et même de l'intersection entre C2 et C3 (**Fig. 4**). La limite du recrutement est la sur

distension pulmonaire (augmentation de la masse pulmonaire hyper inflatée). L'intersection entre C2 et C3 (**Fig. 4**) représente autant la fin du processus de recrutement que le début de la sur distension. Si le recrutement alvéolaire est un objectif thérapeutique au cours du SDRA, on comprend qu'on expose le poumon au risque de sur distension, tant ces deux phénomènes sont liés.

b.2. Lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique

Dès son introduction dans la prise en charge du SDRA, la ventilation mécanique en pression positive a été reconnue comme dangereuse initialement par ses effets hémodynamiques puis par ses effets sur le poumon lui-même. Au cours du temps, la répercussion pulmonaire délétère de la ventilation mécanique a connu différentes dénominations. Initialement, a été reconnu le «**barotrauma**» comme conséquence d'un excès de Pao à l'origine de pneumothorax, pneumo médiastin, fistule broncho-pleurale. Puis, il est apparu que le coupable n'était pas la pression en elle-même mais l'excès de volume pulmonaire, notamment en fin d'inspiration, et que ce «**volutrauma** » provoquait une lésion de la membrane alvéolocapillaire [85]. Ainsi était défini le concept de lésions pulmonaires induites par la ventilation mécanique (LIVM) à haut volume [86]. La pression est impliquée dans le volutrauma mais la pression pertinente n'est pas la Pao mais la PTP. La répétition cyclique de l'ouverture au cours de l'inspiration et de la fermeture au cours de l'expiration suivante des espaces aériens distaux est également associée à des lésions histologiques au niveau des petites voies aériennes, un phénomène décrit comme l'expression de LIVM à bas volume pulmonaire ou «**atelectrauma** » [87]. En fait, en raison de l'interdépendance tissulaire, les forces qui s'exercent au sein du parenchyme pulmonaire sont plus importantes que celles qui s'exercent au niveau des voies

aériennes. Les LIVM à bas volume sont associées à des pressions très importantes localement, à l'intersection entre les zones atelectasiées avec excès de tissu en fin d'expiration et les mêmes zones soumises à l'ouverture-fermeture cyclique. Mead et al. avaient suggéré qu'une Pao de 30 cmH₂O génère une pression de 140 cmH₂O à l'interface entre zones soumises à l'ouverture-fermeture cyclique [88]. Le concept de «**biotrauma** » a été ensuite élaboré pour intégrer l'ensemble des conséquences biochimiques et biologiques qui font suite à une augmentation des contraintes mécaniques imposées au poumon par la ventilation mécanique [89]. Ce concept a été généré par une étude expérimentale ex vivo dans laquelle des poumons de rats non agressés ont été soumis à différentes contraintes pendant 2 heures : faible ou grand volume courant (VT) associé à un niveau de pression expiratoire positive (PEP) nulle ou positive. La concentration en cytokines pro-inflammatoires dans le LBA était significativement plus élevée dans le groupe VT 40 ml/kg avec PEP 0 cmH₂O que dans les autres groupes [90]. La conclusion était qu'un poumon normal ventilé mécaniquement pendant 2 heures de façon agressive pouvait produire des cytokines pro-inflammatoires provenant des cellules épithéliales alvéolaires. En outre, il s'est avéré que cette réaction inflammatoire naissant au niveau du poumon peut s'exporter dans la circulation systémique, entraîner une apoptose des cellules épithéliales tubulaires rénales et des villosités de l'intestin grêle et ainsi contribuer à la défaillance multi viscérale [91]. Des études cliniques ont corroboré ces observations expérimentales. La production pulmonaire de cytokines pro-inflammatoires et leur passage systémique peuvent être modulés par des modifications de VT à court terme chez des patients avec SDRA [92]. Dans un ERC, la production de cytokines pro-inflammatoires par le poumon

augmente pendant 36 heures chez des malades avec SDRA dans le groupe haut VT-PEP basse, alors qu'elle diminue chez des malades du groupe stratégie ventilatoire protectrice avec petit VT-PEP élevée [93].

Récemment, le concept de ventilator induced lung injury (VILI) a été revisité en termes de stress et de strain [94]. La contrainte imposée au poumon et à l'origine du stress est le changement de volume (DV) au-dessus d'une valeur de départ, le strain (étirement).

Stress et strain sont reliés par l'équation : $\text{Stress} = K \times \text{strain}$

En appliquant cette équation au poumon : $\text{PTP} = K \times \text{DV}/\text{Vo}$,

où K est l'élastance ($E = 1/\text{compliance}$) spécifique du poumon, DV le changement de volume à partir d'une Pao égale à 0 et lié à l'effet de la PEP et du VT et Vo le volume pulmonaire à Pao égale à 0, c'est-à-dire la CRF. Le strain est l'étirement induit par l'inflation au niveau des tissus constituant le fibrosquelette du poumon. Si DV/Vo est égal à 1, K est la valeur de PTP quand DV est égal à Vo. Une même valeur de K égale à 13,5 cm H₂O a été mesurée au cours du SDRA [94] mais également chez des sujets normaux [94]. Les précédentes équations montrent que le stress (**le barotrauma**) et le strain (**le volutrauma**) sont reliés par une constante. Le stress et le strain sont interdépendants et on peut donc s'appuyer sur la mesure de PTP ou des volumes pulmonaires pour caractériser le stress/ strain. Il existe un stress/strain en fin d'inspiration et un stress/strain en fin d'expiration. La valeur-seuil de strain qui génère un stress tel que le VILI est déclenché n'est pas connue, mais pourrait être de l'ordre de 2,5 à 3 chez des animaux normaux.

c. Altérations des propriétés élastiques de la paroi thoracique

Les propriétés mécaniques de la paroi thoracique (cage thoracique + abdomen) sont altérées au cours du SDRA. La compliance de la cage thoracique peut être réduite par des épanchements pleuraux liquidiens, soit exsudats d'origine infectieuse ou inflammatoire, soit transsudats liés à la surcharge hydro sodée, une médiastinite ou la sternotomie après chirurgie cardiaque, l'obésité. La compliance de la paroi abdominale peut être réduite : obésité, augmentation de la pression intra-abdominale (péritonite, hématome, ascite). Au sein du système respiratoire, aussi bien le poumon et la paroi thoracique d'une part, que la cage thoracique et la paroi abdominale d'autre part sont organisés en série de telle sorte que leur élastance respective s'ajoute :

$$E_{sr} = E_L + E_{cw}$$

$$E_{cw} = E_w + E_{abd}$$

où E_{sr} est l'élastance du système respiratoire, E_L l'élastance du poumon, E_{cw} l'élastance de la paroi thoracique, E_w l'élastance de la cage thoracique et E_{abd} l'élastance de la paroi abdominale.

C'est l'inverse de leur compliance respective qui s'ajoute :

$$1/C_{sr} = 1/C_L + 1/C_{cw}$$

Chez le sujet normal :

$$E_{cw} = E_L = 5 \text{ cmH}_2\text{O/l} ;$$

$$E_{sr} = 10 \text{ cm H}_2\text{O/l} ; \text{ et le rapport } E_L/E_{sr} = 0,5.$$

La distinction entre SDRA primaire et SDRA secondaire basée sur les différences d'EL et d'Ecw est proposée sur la base d'études ayant montré EL augmentée et Ecw normale dans les SDRA primaires et EL normale ou peu augmentée et Ecw augmentée dans les SDRA secondaires. Toutefois, cette distinction n'est pas encore complètement acceptée. En fait, la prise en compte d'une augmentation d'Ecw est potentiellement importante pour le choix des réglages du ventilateur

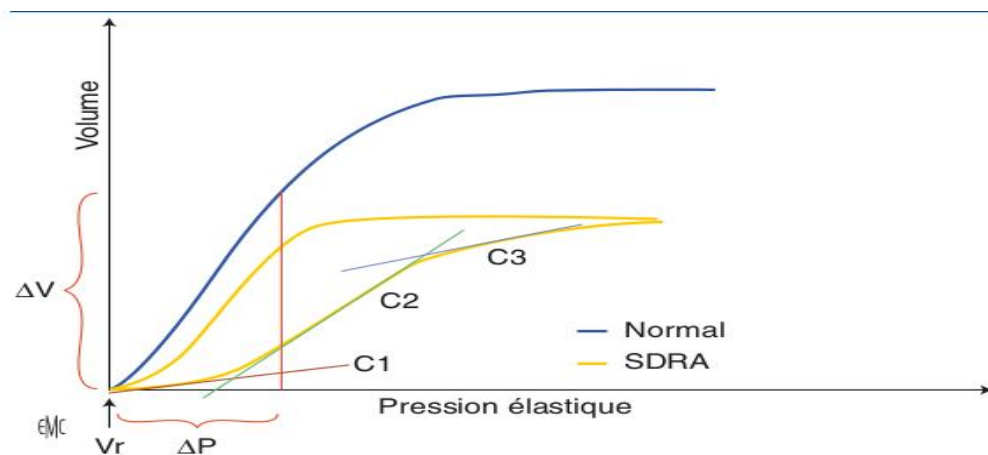


Figure 4 Courbe pression-volume (V-P) du système respiratoire chez un patient normal au cours de l'inspiration et chez un patient avec syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) au cours de l'inspiration puis de l'expiration. L'axe de volume des courbes est référé au volume de relaxation du système respiratoire (V_r). La ligne verticale rouge montre une diminution importante de volume pour une même pression inspiratoire élastique entre le sujet normal et le patient avec SDRA. Dans les deux situations, la relation V-P n'est pas linéaire mais chez le sujet normal la non-linéarité a lieu à haut volume pulmonaire. Chez le patient avec SDRA, la non-linéarité est présente à bas volume également : la pente de la relation V-P (compliance) est faible (C1) à bas volume pulmonaire puis augmente brutalement (C2) pour diminuer à nouveau (C3) à haut volume pulmonaire.

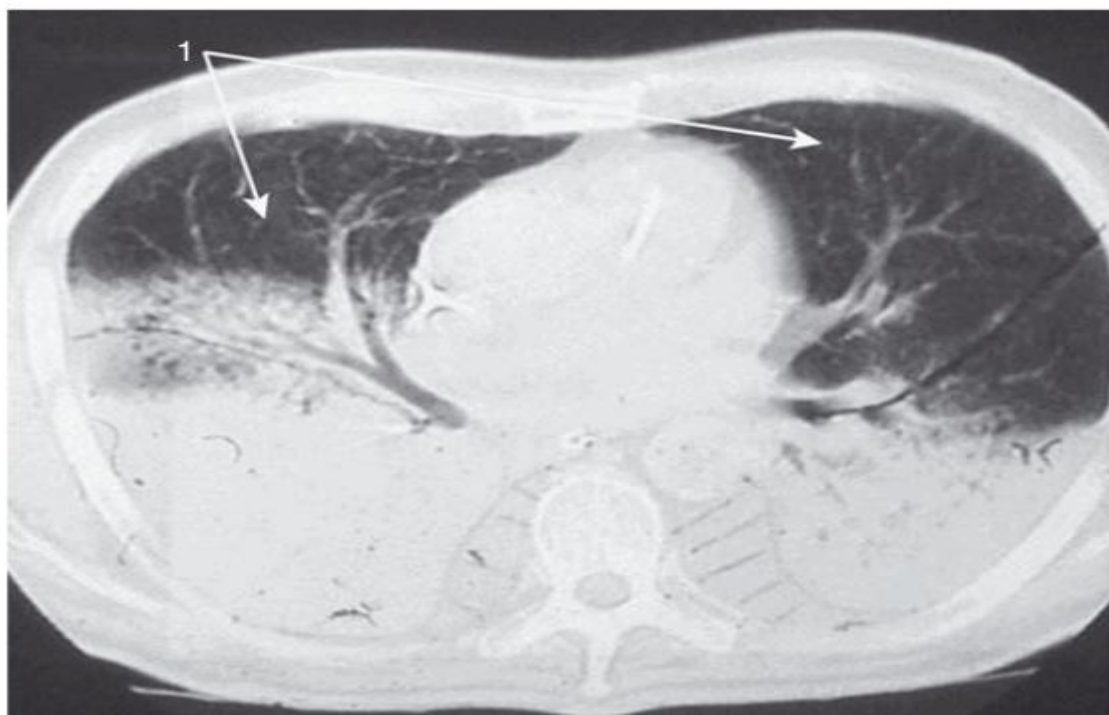


Figure 5 Scanner d'un patient avec syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) montrant le faible volume aérié résiduel (*baby lung*) situé dans les régions antérieures du poumon.

5. Traitement

a. Le traitement non ventilatoire :

Un grand nombre de traitements non ventilatoires peuvent être mis en œuvre au cours du SDRA [95]. Leurs objectifs sont variables :

- améliorer l'oxygénation, essentiellement en agissant sur la distribution des rapports ventilation/perfusion pulmonaires ;
- apporter une substance déficiente, comme le surfactant ;
- moduler la réponse inflammatoire pulmonaire ;
- moduler l'équilibre des fluides de part et d'autre de la membrane alvéolocapillaire pulmonaire.

a.1. Moyens pharmacologiques et non pharmacologiques agissant sur l'oxygénation sanguine :

➤ **Le monoxyde d'azote inhalé** : Le monoxyde d'azote inhalé (NOi) provoque une relaxation de la fibre musculaire lisse vasculaire [96]. Administré par voie inhalée, il relaxe sélectivement les vaisseaux des zones pulmonaires bien ventilées, complète l'action de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique et tend à homogénéiser les rapports ventilation/perfusion pulmonaires. Une amélioration de l'oxygénation peut en résulter, qui dépend de l'état de vasoconstriction préalable des vaisseaux pulmonaires. Toutefois, il n'y a pas de preuve de son efficacité sur la survie des malades, un effet délétère sur la fonction rénale étant même suggéré [97]. Cet effet délétère pourrait être lié à la production des radicaux libres dérivés de l'oxygène ou de l'azote [96]. En pratique, son usage systématique n'est pas recommandé dans le SDRA [97]. Il

est toutefois encore utilisé chez les patients hypoxémiques ou avec un CPA. Une réévaluation de la dose de NOi après 48 heures d'utilisation est recommandée. Le sevrage de NOi devrait se faire par paliers et non par un arrêt brutal.

➤ **Les prostaglandines** : Les prostaglandines vasodilatatrices administrées par voie systémique peuvent dégrader l'oxygénation sanguine en aggravant les inégalités ventilation/perfusion pulmonaires. En revanche, par voie inhalée un effet bénéfique sur l'oxygénation peut être observé, similaire à celui du NOi [98]. Aucun essai n'a été conduit pour déterminer si ces molécules sont capables d'améliorer la survie des malades. Leur usage n'est pas recommandé en routine.

➤ **L'almitrine** : Cette molécule est un vasoconstricteur pulmonaire non sélectif, qui, administrée par voie systémique, est capable d'améliorer l'oxygénation sanguine en réduisant la perfusion des zones mal ventilées. Elle a un effet additif avec le NOi. Son usage n'est pas recommandé en routine.

➤ **Le décubitus ventral** : le décubitus ventral améliore l'oxygénation sanguine chez une large majorité de patients avec SDRA par redistribution de la ventilation pulmonaire vers les zones dorsales alors que la perfusion reste prédominante dans ces régions. Il est probable que le décubitus ventral homogénéise les contraintes mécaniques au sein du poumon et pourrait, par ce biais, réduire les LIVM. Quatre ERC ont été publiés [99-101], qui, chacun individuellement, conclut à l'absence de différence significative vis-à-vis de la survie entre le décubitus ventral et le décubitus dorsal. Une étude a montré une réduction des PAVM dans le groupe décubitus ventral [100]. Deux méta-analyses récentes, l'une sur données groupées, l'autre sur données individuelles, suggèrent un effet bénéfique du décubitus ventral chez les malades avec un

rapport PaO₂/FIO₂ inférieur à 100 mmHg [102, 103]. Un cinquième ERC est en cours en France chez des malades avec SDRA confirmé et sévère.

a.2. Apport d'une substance exogène déficiente : "Surfactant exogène " :

c'est le traitement de première ligne, pleinement efficace, dans la maladie des membranes hyalines du nouveau-né, ceci pour des raisons physiopathologiques évidentes. Chez l'adulte, un déficit quantitatif et/ou fonctionnel d'un ou plusieurs composants du surfactant endogène a été régulièrement mis en évidence dans le LBA de malades avec SDRA. L'apport exogène de surfactant, naturel ou de synthèse, a été réalisé chez des malades avec SDRA dans de nombreuses études, par voie inhalée ou par bronchoscopie. Toutefois, aucun ERC n'a montré une réduction de mortalité [104, 105].

a.3. Modulation de la réponse inflammatoire pulmonaire :

➤ **N-acétyl-cystéine** : Cette molécule équilibre la balance oxydase-antioxydase au sein du poumon en favorisant la production de glutathion. Toutefois, aucun ERC n'a montré une réduction significative de mortalité avec cette molécule au cours du SDRA [98].

➤ **Protéine C activée** : Cette molécule avait montré une efficacité sur la survie des patients avec choc septique contre placebo dans un ERC. Toutefois, deux autres ERC sont en cours pour tenter de confirmer ce résultat. Cette molécule a des effets anticoagulants, profibrinolytiques et anti-inflammatoires. Compte tenu de l'hypercoagulabilité et de l'inflammation qui caractérisent le poumon de SDRA, son usage dans ce contexte a un rationnel. Administrée par voie systémique, un ERC récent n'a toutefois pas montré d'effet sur la réduction

de l'espace mort physiologique au cours du SDRA [106]. Des données expérimentales suggèrent que des effets bénéfiques pourraient être obtenus par voie inhalée.

➤ **Curares** : En comparant des malades avec SDRA traités à la phase initiale par une association sédation + curarisation pendant 48 heures à un groupe n'ayant reçu que la sédation pendant la même période, l'équipe de Papazian a successivement démontré dans trois études distinctes : une amélioration de l'oxygénation, une réduction de l'inflammation pulmonaire et systémique et surtout une réduction de mortalité [69] dans le groupe sédation + curares par rapport au groupe de contrôle (sédation + placebo). Dans ces études, l'objectif de la sédation était d'obtenir un Ramsay 6. La molécule de curare utilisée était le cisatracurium (Nimbex®). Les mécanismes d'action ne sont pas élucidés : réduction du LIVM par réduction de la PTP régionale et/ou effet anti-inflammatoire propre de la molécule. En outre, dans le large ERC multicentrique, l'incidence de neuromyopathie acquise en réanimation était identique dans les deux groupes [107].

➤ **Kétoconazole** : Cette molécule antiparasitaire a un effet anti-inflammatoire. Dans un large ERC, la mortalité des malades avec SDRA n'était pas différente entre le groupe traité et le placebo [108].

➤ **Corticostéroïdes** : Un large ERC de l'Acute Respiratory Distress Syndrome network (ARDSnet) n'a pas montré d'effet bénéfique des corticoïdes administrés systématiquement au stade de SDRA non résolutif par rapport au placebo [109]. En pratique, devant des critères de SDRA persistant à j7-j10 après avoir éliminé d'autres causes d'hypoxémie comme l'embolie pulmonaire,

une PAVM ou un œdème pulmonaire hydrostatique, une corticothérapie peut être débutée. La place de la biopsie pulmonaire chirurgicale pour décider de débiter les corticoïdes n'a, pour l'instant, pas été évaluée.

a.4. Modulation de l'équilibre des fluides de part et d'autre de la MAC :

Le débit de fluide à travers un capillaire est régi théoriquement par l'équation de Starling : $Q_f = K_f \times [(P_c - P_i) - \sigma(\Pi_c - \Pi_i)]$. il existe quotidiennement un débit de fluide 500 à 600 ml à travers la membrane alvéolocapillaire chez le sujet normal. Ce transsudat est évacué par le drainage lymphatique pulmonaire. Il existe une quantité significative d'eau pulmonaire extravasculaire chez le sujet normal dont la valeur est inférieure à 7 ml/kg. La lésion de la membrane alvéolocapillaire qui caractérise le SDRA (augmentation de K_f et diminution de σ) est à l'origine d'une extravasation d'eau et de protéines plasmatiques, caractérisant l'œdème pulmonaire lésionnel. En outre, l'augmentation de K_f et la diminution de σ amplifient l'effet d'une même augmentation de P_c ou d'une même diminution de Π_c sur l'augmentation du débit de fluides transmembranaire par rapport à la situation normale. L'hypoprotidémie, d'une part, et le bilan hydrique positif, d'autre part, sont associés à une plus grande morbidité et mortalité au cours du SDRA.

Un large ERC a montré que le maintien d'un bilan hydrosodé négatif grâce à un apport restrictif en solutés de remplissage, une fois contrôlée l'insuffisance circulatoire initiale (les malades sont inclus après la 48e heure d'évolution du SDRA), permet d'augmenter le nombre de jours vivants sans ventilation mécanique de plus de 2 jours par rapport à une politique libérale

d'administration des fluides [110]. La mortalité n'est toutefois pas modifiée significativement. L'oxygénation est améliorée dans le groupe soumis à la restriction hydrosodée mais de façon non statistiquement significative. Il est important de réaliser que ces recommandations concernent des sujets ayant un état hémodynamique stable (pression artérielle moyenne au-dessus de 60 mmHg et ne recevant pas de vasopresseur depuis plus de 12 heures). L'objectif est à la fois de préserver la perfusion rénale et de négativer le bilan hydrosodé pour réduire l'eau pulmonaire extravasculaire.

b. Le traitement ventilatoire

C'est le traitement de première importance au cours du SDRA. Il doit être mis en œuvre essentiellement en réanimation.

b.1. Ventilation mécanique conventionnelle

Il s'agit d'une utilisation de la ventilation mécanique par voie invasive (intubation trachéale) avec un respirateur de réanimation selon des modalités classiques de réglage. Elle concerne tous les patients avec SDRA, au moins dans les premières heures. Les deux objectifs principaux de la ventilation mécanique conventionnelle au cours du SDRA actuellement sont de maintenir une oxygénation correcte (objectif de PaO₂ entre 55 et 80 mmHg) et de prévenir les LIVM (dont il n'existe pas de bio marqueurs à ce jour).

➤ **Mode volume-contrôlé (VC/VAC)**

Ce mode est le plus utilisé dans le SDRA, mais aussi chez les malades de réanimation en général. Dans ce mode, le VT réglé est délivré (pour peu que la limite supérieure d'alarme de Pao maximale soit réglée correctement sur le respirateur) et la Pao est la variable dépendante, c'est-à-dire qu'elle dépend des

caractéristiques mécaniques du système respiratoire du malade. La Pao augmente si la compliance du système respiratoire diminue ou sa résistance augmente, pour un même VT et un même débit inspiratoire réglés. Il apparaît logique de recommander ce mode dans la perspective de la prévention de la surdistension : une parfaite maîtrise du VT réglé est une condition nécessaire, mais pas suffisante, pour atteindre cet objectif.

➤ **Les modes pressionnels (pression contrôlée, biphasic positive airway pressure [BIPAP])**

Sont beaucoup moins utilisés. Dans ces modes, la pression réglée est la variable indépendante et le VT la variable dépendante. Le VT n'est donc pas garanti, avec un risque d'excès ou de déficit de VT en fonction des variations des caractéristiques mécaniques du système respiratoire. La pression inspiratoire réglée dans ces modes ne reflète Pplat que si le débit télé-inspiratoire est nul. Par ailleurs, comme nous le verrons plus loin, la pression pertinente est PTP et non Pao. En mode pressionnel avec une ventilation spontanée effective, le VT dépend en outre de l'effort inspiratoire du patient. Dans ce cas, des VT élevés peuvent être générés associés à des valeurs élevées de PTP alors même que la Pao apparaît « sécuritaire » pour la structure pulmonaire.

• **Le volume courant :**

Il est recommandé de régler le VT en fonction du poids prédit par la taille car les volumes pulmonaires dépendent principalement de la taille du sujet et non de son poids mesuré. Un ERC nord-américain publié en 2000 [111] a eu un énorme impact en montrant que la mortalité dans le SDRA est significativement réduite, de 9 % (réduction relative de 25 %), avec de faibles VT (6 ml/kg de

poids prédit par la taille) par rapport à de grands VT (12 ml/kg). Cet ERC est venu couronner plusieurs décennies de travaux expérimentaux ayant conduit à identifier les LIVM. Il démontre le caractère potentiellement iatrogène de la ventilation mécanique puisque la réduction de risque relatif de décès de 25 % entre les deux groupes signifie que 25 % des décès étaient liés à l'excès de volume. Ces résultats ont été largement critiqués, notamment car d'autres ERC avaient montré des résultats négatifs (**Fig. 6**) et car le groupe de contrôle (VT 12 ml/kg de poids prédit par la taille) ne représentait pas le traitement standard [112, 113, 114]. Ces résultats ont néanmoins engagé résolument les cliniciens à réduire le VT. Dans cet ERC, le réglage du VT était associé à un objectif de Pplat inférieure ou égale à 30 cmH₂O dans le groupe 6 ml/kg et inférieure ou égale à 50 cmH₂O dans le groupe 12 ml/kg. Pplat était mesurée 0,5 seconde après la pause réalisée en fin d'inspiration. Cette pause peut être facilement obtenue en manipulant une touche spéciale disponible sur tous les respirateurs de réanimation. Pplat reflète la pression statique élastique du système respiratoire à ce temps précis de fin d'inspiration. La PTP à ce plateau serait un reflet de la pression alvéolaire maximale des territoires ventilés en fin d'inspiration et en communication avec le capteur de pression. La validité de la mesure de Pplat requiert une relaxation parfaite du sujet, obtenue par sédation et curarisation, et l'absence d'admission d'un autre gaz (NO_i par exemple). Les résultats de cet ERC confirment la réalité des LIVM à hauts volumes.

Faut-il dès lors appliquer ce réglage de VT de 6 ml/kg et cet objectif de Pplat inférieure à 30 cmH₂O à tous les malades avec SDRA ? La réponse est non. D'ailleurs dans l'ERC sus-cité [111], le VT pouvait être réglé entre 4 et 8 ml/kg de poids prédit par la taille en fonction du niveau de Pplat et d'acidose

respiratoire secondaire. Le niveau de VT à régler dépend en fait de la taille du baby lung, du recrutement alvéolaire au cours du cycle et de la compliance du système respiratoire. Ces grandeurs varient au cours du temps du fait de la progression (amélioration ou aggravation) du SDRA et de l'histoire ventilatoire liée à la PEP ou à l'utilisation de manœuvres de recrutement. Idéalement, il faudrait régler le VT en proportion de la taille du baby lung. Le potentiel de recrutement du poumon entre 5 et 45 cm H₂O est faible, de 13 ± 11 % [115]. Des valeurs très proches de recrutement intracycle ont été mises en évidence entre des valeurs moyennes de PEP de $10,4 \pm 2,8$ et de Pplat de $26,6 \pm 1,8$ cmH₂O [81]. L'importance du recrutement intracycle dépend du niveau de dérecrutement en fin d'expiration. Enfin, il a été montré que le réglage systématique du VT à 6 ml/kg de poids prédit par la taille en maintenant Pplat inférieure à 30 cmH₂O ne garantit pas l'absence de surdistension. Chez 30 malades avec SDRA, ces réglages sont associés à des critères TDM de surdistension en fin d'inspiration chez un malade sur trois [116]. Chez ces malades avec poumon non protégé, le VT était trop grand par rapport à la taille du baby lung et la taille du baby lung trop faible en raison d'une importante masse non aérée dans les régions postérieures. En outre, cette masse non aérée n'est pas recrutée au cours du cycle. Finalement, cette situation correspond au SDRA lobaire. Les auteurs suggèrent de fixer la Pplat cible en-dessous de 28 cmH₂O [116]. Au cours du SDRA, ni le VT ni la Pplat ne sont de bons marqueurs du stress ni du strain [117]. Néanmoins, en admettant un strain de 2 comme une limite supérieure au-delà de laquelle peut survenir une rupture du fibrosquelette pulmonaire [117], et sachant que K est égal à 13,5 cmH₂O, on obtient un stress (PTP) de 27 cmH₂O. La valeur de Pao correspondante dépend

du rapport EL/Esr, qui est lui-même égal à PL/Pao. Ce rapport est de l'ordre de 0,7 en cas de SDRA. La valeur de Pplat correspondant à une PTP de 27 cmH₂O est alors de 38 cmH₂O. D'après cette approche, le risque de LIVM par excès de strain a une probabilité assez faible de survenir au cours du SDRA si le VT est réglé à 6 ml/kg de poids prédit par la taille et si Pplat est maintenue inférieure à 30 cmH₂O [50]. On voit que ces calculs ne sont pas strictement en accord avec les données observées par Terragni et al. [116]. Une explication est que l'on raisonne ici sur un EL/Esr à 0,7, et qu'il existe des variations individuelles importantes de ce rapport au cours du SDRA. Le risque de LIVM par dérecrutement est en revanche plus prononcé. Dans un ERC, la mortalité avait été plus élevée, sans atteindre la significativité statistique, dans le groupe où l'objectif de Pplat était inférieur à 25 cmH₂O [118]. C'est la raison pour laquelle il a été recommandé de maintenir Pplat entre 25 et 28 cmH₂O [116].

Les ventilateurs de réanimation doivent être très précis dans leur capacité de délivrer le VT réglé. Or, une étude très récente sur banc d'essai a montré de grandes disparités entre les ventilateurs de réanimation à délivrer le VT consigne. Ceci est lié aux différents algorithmes utilisés par les respirateurs pour compenser d'une part le piégeage du VT dans la compliance du circuit du ventilateur et d'autre part l'augmentation du VT qui fait suite aux changements hygrométriques du gaz à sa sortie de la source. Ces deux facteurs agissent en sens opposé, rendant encore plus compliqué le fonctionnement des algorithmes. La source de gaz peut être soit murale soit une turbine qui utilise l'air ambiant et l'oxygène mural. Les conditions hygrométriques sont différentes entre les deux sources : les gaz muraux sont à 0 % d'humidité relative et à 15 °C de température alors qu'avec la turbine les conditions dépendent de celles de l'air

ambiant actuel. Des différences de 1-2 ml/kg de VT ont été mises en évidence entre les respirateurs sur banc d'essai. Il est fondamental d'avoir ces notions à l'esprit quand on règle le ventilateur chez un malade avec SDRA. En outre, ces considérations devraient faire jeter un regard encore plus critique sur les résultats des ERC multicentriques conduits dans ce domaine, ERC dans lesquels différents respirateurs ont été utilisés. Il est à noter que dans l'ERC de l'ARDSnet [111] le même ventilateur était utilisé entre les centres et sur banc d'essai, il s'agit du respirateur avec le moins de différence entre le VT réglé et le VT consigne.

- **PEP**

La question de savoir s'il faut régler une PEP haute ou une PEP basse est encore plus débattue que celle du VT. Il est admis qu'il faut régler une valeur minimale de PEP de 5 cmH₂O pour éviter le dérecrutement. Le choix entre une PEP élevée (≥ 15 cmH₂O) ou basse (entre 5 et 9 cmH₂O) n'est pas tranché. Par ailleurs, il existe de nombreux outils et de nombreux critères d'évaluation pour choisir la meilleure PEP. En 1975, en testant différents paliers de PEP, Suter avait défini la best-PEEP, la PEP optimale, comme celle qui ménageait simultanément la meilleure oxygénation, le débit cardiaque maximal, le transport en oxygène maximal, la compliance dynamique maximale, et le VD/VT physiologique minimal [119]. La valeur médiane de la PEP optimale était de 6 cmH₂O mais le VT était de 15 ml/kg de poids mesuré [119]. Cette étude a eu un impact majeur et a mis en avant le rôle de la mécanique ventilatoire comme élément utile au réglage du ventilateur. Le contexte actuel est celui de VT beaucoup plus faibles que ceux utilisés dans cette étude et logiquement le niveau de PEP devrait être plus élevé. Les nombreux travaux de

recherche récents et de grande qualité sur le choix du niveau de PEP au cours du SDRA ont été de deux types. Le premier type regroupe des études pragmatiques sous forme de trois ERC multicentriques de grande taille comparant PEP élevée à PEP basse.

Chaque ERC pris individuellement ne montre pas d'effet significatif sur la mortalité, alors que le choix du niveau de PEP a été fait sur une base rationnelle différente : table PEP-FIO2 dans deux ERC [120, 121] et prévention de la surdistension versus recrutement augmenté dans un ERC [122]. Une méta-analyse sur les données groupées de ces trois ERC [123] ne détecte pas d'effet sur la mortalité de même qu'une méta-analyse sur données individuelles [124]. Toutefois, dans cette dernière analyse [124], la mortalité des sujets avec SDRA était significativement réduite avec les niveaux élevés de PEP alors qu'une tendance inverse était observée pour les malades avec ALI. Au total, en maintenant un VT faible et identique entre les deux groupes, aucune différence significative de mortalité ne peut être mise en évidence entre une PEP élevée (14 cmH2O en moyenne) et une PEP basse (9 cmH2O en moyenne). Ces résultats appellent trois commentaires. Le premier est que la mise en évidence d'une différence cliniquement pertinente et statistiquement significative de mortalité entre les deux groupes de PEP, de l'ordre de 10 % en valeur absolue, comme dans l'étude ARMA [111], nécessiterait l'inclusion d'un très grand nombre de patients dans un nouvel ERC, qui ne sera probablement jamais conduit dans le futur. Le deuxième commentaire est de rappeler que trois ERC, certes de plus faible taille, avaient montré un effet bénéfique d'une PEP élevée par rapport à une PEP basse [125, 126, 127], alors que le VT n'était pas identique entre les deux groupes (**Fig. 6**).

Entre le groupe PEP élevée-VT bas et le groupe PEP basse-VT élevé, la mortalité était significativement plus basse dans deux études [126, 127], alors que l'inflammation pulmonaire et systémique et l'occurrence de défaillances d'organes extrapulmonaires étaient significativement réduites [125]. Ces résultats suggèrent que, si la baisse de mortalité attendue passe par une réduction des LIVM, une action simultanée sur chaque composante (réduction des LIVM à haut volume, c'est-à-dire du stress/strain de fin d'inspiration et réduction des LIVM à bas volume, c'est-à-dire du stress/strain de fin d'expiration) est d'une part indispensable, et d'autre part efficace. De plus, une telle double action permet de rendre au poumon plus d'homogénéité et d'y distribuer le stress et le strain de façon moins contraignante. On comprend bien toutefois que dans une perspective de clarification, les ERC n'étudiant que l'effet d'un des deux facteurs, des LIVM devaient être faits. La troisième remarque est qu'il est hautement probable que la non-prise en compte des caractéristiques anatomiques et fonctionnelles du poumon sous-jacent contribue à expliquer les trois ERC négatifs [120-122]. Ceci nous conduit à discuter le deuxième type d'études récemment réalisées sur le réglage de la PEP au cours du SDRA : les études physiopathologiques. Quatre aspects sont à discuter.

✓ **Premièrement**, dans les trois études positives [125, 126, 127], le niveau de PEP était réglé sur une base physiologique spécifique du patient, puisque la PEP était située au-dessus de l'intersection entre C1 et C2 (**Fig. 4**). Ce point, appelé abusivement point d'inflexion inférieur, reflète un seuil de recrutement alvéolaire, et régler la PEP au-dessus de ce seuil permet très probablement d'éviter les phénomènes de répétition d'ouverture-fermeture. L'étude Express [122], qui comportait dans son dessin une base rationnelle physiologique

puisque comparant une prévention de la sur distension à un recrutement augmenté, comporte un résultat positif en faveur du groupe PEP élevé sur un critère de jugement secondaire, la réduction du nombre de jours vivants sans ventilation mécanique. Dans les deux autres ERC, la PEP a été réglée sur une table PEP/FIO2 dont les bases rationnelles sont incertaines, même si cette table a un intérêt pratique réel au sein d'un service donné pour homogénéiser les pratiques, facteur indiscutable de qualité des soins. Cette table ne permet pas de faire la différence entre recruteurs et non recruteurs [128] et, ainsi, les patients non recruteurs peuvent être traités avec une PEP élevée avec un risque de surdistension et, inversement, les patients recruteurs peuvent recevoir une PEP basse avec un risque d'atelectrauma. Les malades avec SDRA ayant la recrutabilité la plus importante présentent comme caractéristiques d'être les plus hypoxémiques et d'avoir la mortalité la plus élevée [115]. Il est logique de traiter ces malades avec une PEP élevée. Ceci d'autant plus que la PEP élevée chez ces malades réduit l'importance des phénomènes cycliques d'ouverture-fermeture alors que la PEP élevée n'a pas d'effet chez les malades avec un faible potentiel de recrutement [129]. Dans les deux groupes de potentiel de recrutement, l'augmentation du strain de fin d'inspiration est en outre identique. Le gain de recrutement apporté par la PEP élevée contre-balance son risque de surdistension [129]. Ceci rejoint des observations antérieures faites par l'équipe de Rouby [130, 131]. Selon les mêmes considérations, chez les malades avec un faible potentiel de recrutement, l'usage d'une PEP basse est à recommander. Il s'agit des SDRA qualifiés de lobaires [130, 131].

✓ **Deuxièmement**, d'autres auteurs insistent sur le rôle délétère de la PEP sur la fonction ventriculaire droite dont la post-charge peut être augmentée par une PEP excessive via une compression des vaisseaux alvéolaires : la post-charge du ventricule droit augmente de 1 mmHg par augmentation de PEP de 5 cmH₂O. Ces auteurs proposent une PEP basse et un VT faible pour protéger le ventricule droit [132].

✓ **Troisièmement**, même si la PEP, en augmentant la P_{plat}, contribue au recrutement alvéolaire en fin d'inspiration, c'est essentiellement un réglage expiratoire. On a ici un rationnel pour régler la PEP afin de prévenir le dérecrutement faisant suite à un recrutement. Cette approche peut être réalisée de quatre façons. La première est de procéder à des manœuvres de recrutement. L'objectif est d'atteindre, voire de dépasser les pressions critiques d'ouverture pour maximaliser le recrutement alvéolaire. La limite de sécurité de Pao de 30 cmH₂O est dépassée pour une courte durée et la PEP est fixé selon un critère qui indique le début du dérecrutement. Il existe plusieurs types de manœuvres de recrutement, toutes réalisables avec le respirateur : soupirs, maintien d'une pression élevée pendant une brève durée (40 cmH₂O pendant 40 secondes par exemple) sans cyclage au-dessus de la PEP. Une stratégie plus complexe consiste à utiliser le mode pression contrôlée, à garder constante une pression motrice de 15 cmH₂O et augmenter la PEP par paliers jusqu'à de très hauts niveaux (45 cmH₂O avec une pression de fin d'inspiration de 60 cmH₂O, ce qui induit une baisse très importante du VT) pendant 2 minutes par séquence [133]. Cette stratégie, qui permet de recruter complètement le poumon et nécessite une grande expertise et une surveillance rapprochée du malade, n'a pas encore été évaluée donc validée. Une revue récente ne recommande pas l'usage

systématique des manœuvres de recrutement mais réserve leur usage aux sujets les plus hypoxémiques, comme méthode de sauvetage [134]. La deuxième consiste, après avoir recruté plus ou moins complètement le poumon, à régler la PEP à un haut niveau (20 ou 24 cmH₂O) puis à baisser par paliers de 2 cmH₂O jusqu'à un niveau associé à une baisse significative de la PaO₂ ou de la compliance dynamique, niveau qui correspond au début du dérecrutement mesuré indépendamment en TDM. La PEP est alors laissée juste au-dessus de ce niveau. Cette stratégie n'est pas validée bien qu'elle paraisse très attractive car rejoignant la logique de son application (un réglage expiratoire) et des développements théoriques [135]. La troisième approche est de régler la PEP sur la branche expiratoire de la courbe V-P. Il est possible de modéliser la courbe V-P par une équation sigmoïde et de régler la PEP en fonction de certains de ses paramètres [136]. Sur cette base, la PEP serait à régler au-dessus du point de décroissance maximale de la compliance dérivée de cette équation, point au niveau duquel le dérecrutement et la surdistension sont minimisés [137]. Régler la PEP à ce niveau génère des niveaux de PEP élevés. La quatrième est de régler la PEP en mesurant la PTP de fin d'expiration. Talmor et al. [138] ont montré que maintenir une PTP de fin d'expiration positive revient à utiliser des niveaux de PEP élevés qui sont associés à une oxygénation supérieure et une tendance à une mortalité plus faible que dans un groupe où le niveau de PEP est réglé selon une table PEP-FIO₂. De façon intéressante, la P_{plat} de fin d'inspiration n'est pas différente entre les deux groupes [138]. La mesure de la PTP nécessite la mesure de la P_{pl} qui ne peut être estimée que par la P_{es} chez l'homme, ce qui pose de nombreux problèmes méthodologiques intrinsèquement.

✓ **Quatrièmement**, la prise en compte des altérations de la mécanique ventilatoire du système respiratoire au cours du SDRA a son importance pour d'autres raisons. Si P_{plat} ne reflète plus PTP quand E_{cw} augmente, la conséquence est de régler un VT trop faible donc de risquer le dérecrutement. La mesure de PTP est logique dans les circonstances où l'on suspecte une augmentation d' E_{cw} . Une autre option est d'augmenter le seuil de P_{plat} de sécurité de 30 à 35 cmH₂O comme cela a été proposé dans les situations où la pression intravésicale, reflet de la pression intra-abdominale, est augmentée [139]. Au cours d'une manœuvre de recrutement dans le SDRA, les patients non répondeurs en termes d'oxygénation avaient une augmentation d' E_{cw} par rapport aux répondeurs [140]. Une même P_{ao} de 40 cmH₂O utilisée pour le recrutement alvéolaire était associée à un VT plus bas en cas d' E_{cw} augmentée qu'en cas d' E_{cw} normale. L'augmentation de la composante E_w d' E_{cw} pourrait toutefois être bénéfique dans certaines circonstances : en décubitus ventral, le gain en oxygénation par rapport au décubitus dorsal est corrélé à l'augmentation d' E_w due au changement postural. Une contrainte exercée sur le thorax en décubitus dorsal peut faciliter le recrutement de zones dépendantes (postérieures et basales du poumon) en redistribuant la ventilation dans cette direction. Des études complémentaires sont en cours pour préciser la place de la mesure de la P_{es} au cours du SDRA et pourraient donner lieu à des avancées importantes. Comme on vient de le voir, les modalités de réglage de la PEP sont non encore résolues. La prise en compte des caractéristiques fonctionnelles du poumon du patient est probablement cruciale, ce qui implique de disposer de méthodes de mesure de ces caractéristiques que l'on puisse utiliser de façon prolongée au lit du malade. Les bases rationnelles de ce réglage nécessitent la connaissance du

potentiel de recrutement du poumon et doivent ménager un équilibre entre prévention du dérecrutement et prévention de la surdistension. Ceci nécessite la réalisation d'une TDM avec plusieurs inconvénients : transport du malade avec ses risques inhérents, coût, irradiation, analyse quantitative non immédiate.

Au lit du malade, les moyens sont :

- ✓ augmenter la PEP par paliers et choisir celui qui minimise le retentissement hémodynamique (débit cardiaque) et maximalise l'oxygénation ; diminuer la PEP par paliers après une manœuvre de recrutement et choisir le niveau auquel la compliance dynamique est maximale ;

- ✓ régler le niveau au-dessus de l'intersection entre C1 et C2 sur la courbe V-P inspiratoire construite à PEP nulle (**Fig. 4**) ;

- ✓ régler la PEP au-dessus du point de compliance maximale sur la branche expiratoire de la courbe V-P ;

- ✓ utiliser des outils de monitoring disponibles au lit du malade et en cours d'évaluation : le stress index et la tomographie en impédance électrique. Le stress index est la façon dont Esr augmente au cours de l'insufflation à débit inspiratoire constant, selon l'équation : $P_{ao} = a + \text{temps inspiratoire } b$: où a est une constante correspondant à P_{ao} quand le temps inspiratoire est égal à 0 et b le stress index. À débit inspiratoire constant, la relation P_{ao} -temps inspiratoire décrite par cette équation est l'équivalent d'une relation P_{ao} -volume dont la pente est Esr. La constante b décrit la façon dont b évolue au cours de l'insufflation. Si b est au-dessus de 1, Esr augmente avec l'augmentation du temps inspiratoire, donc du VT, indiquant une surdistension. Si b est en dessous de 1, Esr diminue avec l'augmentation de VT, indiquant un recrutement au cours

de l'insufflation donc un recrutement-dérecrutement au cours du cycle. L'objectif est de régler la PEP (et le VT) pour obtenir b proche de 1. La tomographie en impédance électrique permet d'estimer la ventilation pulmonaire régionale à partir des variations d'impédance thoracique générées par l'injection à la surface du thorax d'un courant de très faible intensité. Cette méthode a une faible résolution spatiale mais une forte résolution temporelle. Des développements méthodologiques sont en cours pour définir le recrutement et la sur distension régionalement.

- **Autres réglages**

En raison de l'usage de faibles VT, une acidose respiratoire avec hypercapnie se développe. Elle est tolérée tant que le pH reste supérieur à 7,20. Elle peut être prévenue ou minimisée par la réduction de l'espace mort instrumental (utilisation d'humidificateurs chauffants et non d'échangeur de chaleur et d'humidité, ablation du raccord annelé situé entre la sonde d'intubation et le circuit du ventilateur) et l'augmentation de la fréquence respiratoire jusqu'à 35 ou 40 cycles par minute. Cette tachypnée peut générer une PEP intrinsèque qui peut traduire l'existence d'une sur distension. La FIO₂ est réglée en lien avec le niveau de PEP si on utilise la table PEP/FIO₂. Sinon, il est recommandé de la réduire en dessous de 80 % dès que possible pour minimiser les atelectasies de dénitrogénéation. Il est hautement recommandé d'éviter toute déconnexion intempestive entre le patient et le respirateur. Ceci peut se produire notamment au cours des aspirations trachéales. Des systèmes existent qui minimisent, voire évitent totalement (aspiration en système clos), cet inconvénient. Certains préconisent une manœuvre de recrutement après les aspirations trachéales.

- **Préservation de la ventilation spontanée au cours de la ventilation mécanique**

La suppression de l'activité des muscles respiratoires (sédation avec ou sans curarisation) avec une assistance respiratoire en volume contrôlé est responsable d'une diminution de la force contractile du diaphragme avec atrophie au bout de 3 jours, comme cela a été démontré dans plusieurs études expérimentales chez différentes espèces animales (rongeurs, chiens, lapins). Le fait que dans ces études les muscles striés squelettiques non respiratoires sont préservés de l'atrophie suggère que la ventilation mécanique per se a un rôle délétère propre sur le diaphragme. L'atrophie d'inactivation est liée à une augmentation du stress oxydant et à une protéolyse excessive. Chez l'homme, l'inactivité complète du diaphragme pendant 18 à 96 heures est associée à une atrophie significative des fibres musculaires liée à une protéolyse excessive et à une augmentation du stress oxydant [141]. Ces données conduisent à postuler que la prolongation excessive de la sédation et de la ventilation mécanique en réanimation favorise l'atrophie et la baisse de la contractilité du diaphragme, d'autant plus que ce muscle est soumis à d'autres agressions (sepsis, troubles ioniques, baisse d'apport d'oxygène) ; ces phénomènes pourraient expliquer certains échecs de sevrage et la prolongation de la durée de ventilation mécanique, source de morbidité et d'augmentation des coûts.

Une implication pratique immédiate est de chercher à réduire la durée de sédation pour minimiser l'agression du diaphragme induite par la ventilation mécanique. Une réduction systématique quotidienne de la sédation, par rapport à un groupe de contrôle, chez des malades de réanimation est associée à une réduction significative de la durée de ventilation mécanique et de la durée de

séjour. Par ailleurs, il a été spéculé que la préservation de la ventilation spontanée pourrait augmenter la PTP dans les régions pulmonaires postérieures et faciliter le recrutement des zones atelectasiées à ce niveau. Des études expérimentales ont montré que le mode BIPAP (pression contrôlée avec une pression haute et une pression basse, dont on peut régler la durée respective, et qui permet en outre des cycles spontanés à chaque niveau de pression) à cet effet de recrutement alvéolaire des régions dépendantes lorsque la ventilation spontanée est préservée. Les données cliniques sont très fragmentaires. Un ERC multicentrique est en cours en France, comparant un groupe de contrôle à un groupe dans lequel les malades sont ventilés en BIPAP après une phase initiale de 48 heures pendant lesquelles la ventilation mécanique protectrice avec sédation et curarisation est appliquée. D'autres modes ventilatoires, ventilation assistée proportionnelle ou assistance ventilatoire ajustée selon l'activité électrique du diaphragme, sont en cours d'évaluation.

b.2. Ventilation mécanique non conventionnelle

➤ **Ventilation non invasive**

La VNI occupe une place de plus en plus grande en réanimation dans la prise en charge de l'insuffisance respiratoire aiguë. Dans ce contexte, le recours à la VNI est à utiliser en cas de défaillance pulmonaire isolée, avec un facteur rapidement réversible, chez un sujet coopérant et non encombré. Dans le SDRA, ces critères ne sont habituellement pas remplis. Si la VNI est utilisée au cours du SDRA, chez le sujet immunodéprimé par exemple, il faut rapidement, en 6 heures, décider de la nécessité formelle d'intuber le patient. En effet, le danger

est de retarder l'intubation avec un impact sur le devenir du patient [142]. Il est par ailleurs difficile de réaliser les objectifs de prévention des LIVM en VNI.

➤ **Ventilation par oscillations à haute fréquence**

Cette méthode est radicalement différente de la ventilation mécanique conventionnelle. Un piston fait osciller le système respiratoire à une fréquence de 3 et 10 Hz, générant un VT de 1 à 2 ml/kg. Du gaz frais entre dans le circuit à 30 à 50 l/min et au niveau de l'expiration une valve contrôle la Pao moyenne dans le circuit. Le mouvement de retour du piston rend l'expiration active. L'oxygénation est gérée par la FIO2 et la Pao moyenne. La ventilation, donc la PaCO2, est inversement proportionnelle à la fréquence et proportionnelle à l'amplitude de pression de l'oscillateur. Dans le SDRA, six ERC ont été réalisés chez l'adulte dont la méta-analyse conclut à un bénéfice en termes de mortalité, alors qu'individuellement aucun n'en présente [143]. Un large ERC multicentrique est en cours.

➤ **Ventilation mécanique liquide**

Il s'agit d'injecter dans le poumon un volume de liquide contenant du perfluorocarbone qui a une grande affinité pour l'oxygène et permet le transport du gaz. La ventilation liquide au cours du SDRA a pour effets de recruter des zones pulmonaires atelectatiques, d'homogénéiser la ventilation et de redistribuer le débit sanguin pulmonaire régional. La ventilation mécanique conventionnelle est surajoutée de telle sorte que le poumon présente deux compartiments : un compartiment liquidien et un compartiment gazeux. Un risque de surdistension avait été d'emblée souligné, fonction de la dose employée. Un ERC à trois bras (2 doses 10 et 20 ml/kg de ventilation liquide et

un groupe de contrôle en ventilation mécanique conventionnelle) a été sanctionné d'un surcroît significatif de mortalité ayant entraîné l'arrêt de son utilisation chez l'homme.

b.3. Assistance respiratoire extracorporelle

Elle connaît un regain d'intérêt actuellement. Il y a trois aspects techniques.

➤ **Oxygénation extracorporelle à membrane avec pompe (ECMO)**

Cette technique a été développée dans la décennie qui a suivi la découverte du SDRA. Elle se pratique avec une cannulation de gros calibre, mise en place chirurgicalement ou par voie transcutanée, veino artérielle ou veino veineuse, une pompe qui génère un débit sanguin supérieur à 2 l/min et une membrane à travers laquelle s'effectue l'apport en oxygène. Les premiers essais ont été négatifs et la technique a été employée pour épurer le CO₂ plutôt que d'administrer l'oxygène. La technique restait ces dernières années très confidentielle. La conjonction de l'évolution du matériel, la publication des résultats d'un ERC en Angleterre (CESAR) [144] et l'épidémie de grippe H1N1 a relancé l'intérêt pour cette technique. Dans cette étude [144], 90 malades avec insuffisance respiratoire aiguë ont été inclus dans le groupe ECMO et 90 dans le groupe de contrôle. À 6 mois, une proportion significativement plus élevée de malades avait atteint le critère de jugement principal (être vivant ou être indemne d'incapacité fonctionnelle majeure) dans le groupe ECMO que dans le groupe de contrôle. Toutefois, la mortalité seule n'était pas différente entre les deux groupes. L'ECMO n'était en fait réalisée que dans un seul centre dans lequel les patients randomisés dans le groupe ECMO étaient transportés. Dans le

groupe ECMO, 22 malades n'ont jamais été traités par ECMO. Les réglages du ventilateur n'étaient pas colligés. On ne sait pas précisément comment les malades du groupe ECMO recevaient la ventilation mécanique et si une ventilation mécanique protectrice avait été appliquée dans le groupe de contrôle. Un large ERC est en cours en France dans le SDRA qui évite la plupart des limites méthodologiques de l'essai CESAR. La question en termes de santé publique est importante à plus d'un titre. Faut-il limiter le nombre de centres experts dans cette technique ou au contraire diffuser largement la technique ? La première hypothèse semble la plus raisonnable, malgré le risque lié au transport, risque qui peut être minimisé. En effet, les équipes expertes sont capables de se déplacer au lit du malade, de mettre en place la cannulation veino-veineuse (qui est la plus logique dans le SDRA), voire veino-artérielle (en cas de défaillance cardiocirculatoire associée) et d'assurer le transport du malade vers le centre expert, l'ECMO étant en état de fonctionnement pendant le transport. Par ailleurs, la diffusion trop large de la technique risque de détourner l'attention des réanimateurs de la bonne utilisation des réglages du respirateur de façon conventionnelle. Comme souligné dans un éditorial récent, il faut qu'un système de santé puisse offrir cette technique pour prendre en charge des sujets jeunes, avec un SDRA très sévère et une cause réversible mais pas au prix d'une augmentation inopportune du nombre de centres référents en la matière. Un seuil de PaO₂ inférieur à 55 mmHg sous FIO₂ 100 % avait été recommandé pour décider de débiter l'ECMO au cours de la récente épidémie à H1N1 en France, après avoir testé le décubitus ventral et réglé la PEP pour obtenir une P_{plat} égale à 32 cmH₂O.

➤ **Oxygénation extracorporelle à membrane sans pompe**

Il s'agit d'une circulation extracorporelle artério veineuse sans pompe impliquant la mise en place d'un dispositif vasculaire intra-artériel et intraveineux de gros calibre, la circulation sanguine étant assurée par la pompe cardiaque. À ce jour, il n'y a pas d'ERC publié ayant comparé cette méthode avec un groupe de contrôle dans le SDRA.

➤ **Épuration extracorporelle de CO₂**

Les objectifs de la ventilation mécanique au cours du SDRA sont de maintenir une oxygénation correcte et de limiter les LIVM par l'usage de faibles VT et le maintien d'une Pplat inférieure à 28 à 30 cmH₂O. La conséquence peut être une acidose respiratoire. L'objectif de Pplat peut ne pas être atteint (compliance du système respiratoire très basse), obligeant à diminuer le VT à 4 ml/kg, aggravant encore l'acidose respiratoire. Terragni et al. [116] se sont fixé comme objectifs de maintenir la Pplat entre 25 et 28 cmH₂O. Dans un essai ouvert contrôlé et non randomisé [145], ils ont traité 10 patients avec SDRA chez qui la Pplat a été maintenue au prix d'une baisse du VT et d'une acidose respiratoire avec pH inférieur à 7,25, par une circulation veineuse à débit sang modéré (jusqu'à 400 ml/min) à travers une cartouche épurant le CO₂. Ils ont comparé ces 10 patients à 22 autres SDRA hospitalisés dans la même période, ventilés mécaniquement de façon conventionnelle et chez qui la Pplat était maintenue dans la cible. Chez les 10 patients, la circulation extracorporelle a permis de corriger l'acidose, d'abaisser le VT en-dessous de 6 ml/kg, d'augmenter la PEP et de maintenir la Pplat dans la cible. La surdistension a diminué et l'aération a augmenté en TDM de façon significative au 3e jour pour

devenir comparables au groupe de contrôle. Les marqueurs pro-inflammatoires dans le LBA ont présenté la même évolution. Un ERC multicentrique international est en cours.

Un courant de pensée actuelle, qui découle de toutes les considérations vues précédemment, est d'entériner le rôle délétère de la ventilation mécanique invasive et d'imaginer une approche combinant une ventilation mécanique non invasive à l'épuration extracorporelle de CO₂. Des études sont en cours dans ce domaine.

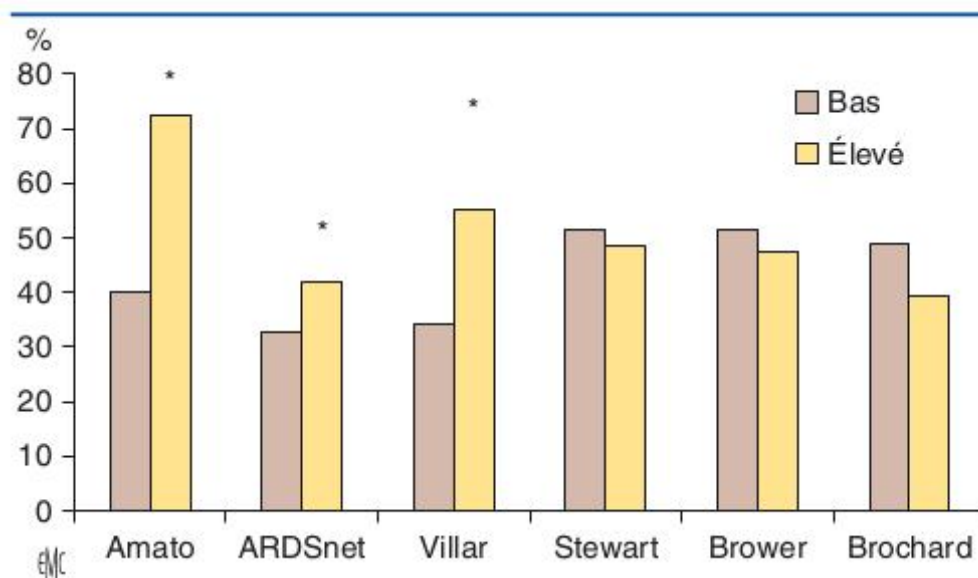


Figure 6. Mortalité observée au cours de 6 essais randomisés contrôlés ayant comparé un faible volume courant par rapport à un grand volume courant.* Différence significative de mortalité par rapport au groupe bas volume courant. Les études indiquées correspondent aux références

Suivantes: Amato [126], ARDSnet [111], Villar [127], Stewart [112], Brower [113], Brochard [118].



IV. Observation



Un homme âgé de 31 ans est admis en réanimation pour une détresse respiratoire aiguë. Dans ses antécédents, on note une tuberculose pulmonaire à l'âge de 20 ans bien traitée et un séjour de six mois en République démocratique du Congo environ il y'a sept mois avec notion de prise régulière de sa chimio prophylaxie antipaludéenne recommandée. Le début remontait à une semaine par une fièvre à 39 °C avec des frissons isolés sans autres signes associés, en particulier pas de céphalées ni de raideur de la nuque, pas de vomissements, pas de diarrhée ni de brûlure mictionnelle. Devant la notion d'un séjour en zone endémique, le patient a été hospitalisé au service de médecine interne pour suspicion d'un accès palustre. Un bilan réalisé le jour même au service d'accueil des urgences a noté seulement une thrombopénie à 118 000 éléments par mm³. Par ailleurs, la fonction rénale et la bilirubinémie étaient normales et la goutte épaisse était négative. De même la radiographie pulmonaire était sans anomalie (**Figure 7**). Il a bénéficié d'une réhydratation à base de sérum glucosé à raison de 500 ml toutes les six heures enrichis de 2 g de chlorure de sodium et de 1 g de chlorure de potassium en plus d'un traitement antipyrétique. Une défervescence thermique a été notée au bout de 72 heures. Des gouttes épaisses ont été réalisées quotidiennement et se sont révélées négatives. Sur celle du quatrième jour de son admission, jour prévu pour sa sortie, ont été identifiés des trophozoïtes à *P. ovale* avec une faible parasitémie de moins de 0,2 % (**Figure 8**). Le jour même, un traitement à base de quinine en perfusion est démarré. Dix heures environ après le début du traitement, le patient a présenté de façon brutale une gêne respiratoire aiguë ayant motivé son transfert immédiat au service de réanimation.

L'examen à son admission notait un patient apyrétique, polypneïque avec une cyanose des lèvres et des extrémités avec une fréquence respiratoire à 26 cycles par minute, une saturation à l'air ambiant à 67% ne s'améliorant pas sous oxygénothérapie et dont l'examen respiratoire objective des râles crépitant aux deux bases pulmonaires. La gazométrie du sang artériel réalisée en urgence a noté une hypoxémie sévère avec une PaO₂ à 51,3 mmHg, une PaCO₂ à 41 mmHg, un pH à 7,37, des bicarbonates à 30,2 mmol/L et un rapport PaO₂ /FiO₂ à 171. La radiographie a objectivé un syndrome alvéolo-interstitiel basal bilatéral (**Figure 9**). Sur le plan neurologique ,il était inconscient et très agité avec un score de Glasgow à 10/15 avec des pupilles égales et réactives et sans signes de focalisation. Sur le plan hémodynamique , il était tachycarde à 110 battements par minute et sa tension était à 112/57 mmHg.

Devant cette hypoxémie réfractaire ,le patient fut immédiatement mis sous ventilation contrôlée avec un volume courant à 400 ml, une fréquence respiratoire à 18 cycles/min, une FiO₂ à 100 % et une PEEP à 10 cmH₂ O. Des difficultés de la ventilation étaient remarquables dès le début avec une aggravation rapide de l'hypoxémie Un prélèvement distal protégé, une hémoculture et un test de sérologie VIH réalisés à l'admission en réanimation sont revenus négatifs. Par ailleurs, l'électrocardiogramme et l'échographie cardiaque trans thoracique étaient sans particularités. L'évolution était défavorable avec une aggravation rapide de l'hypoxémie à cause des difficultés de ventilation et le patient est décédé le même jour de son admission en réanimation.



Figure 7. Radiographie thoracique initiale : parenchyme pulmonaire et silhouette cardiaque d'aspects normaux

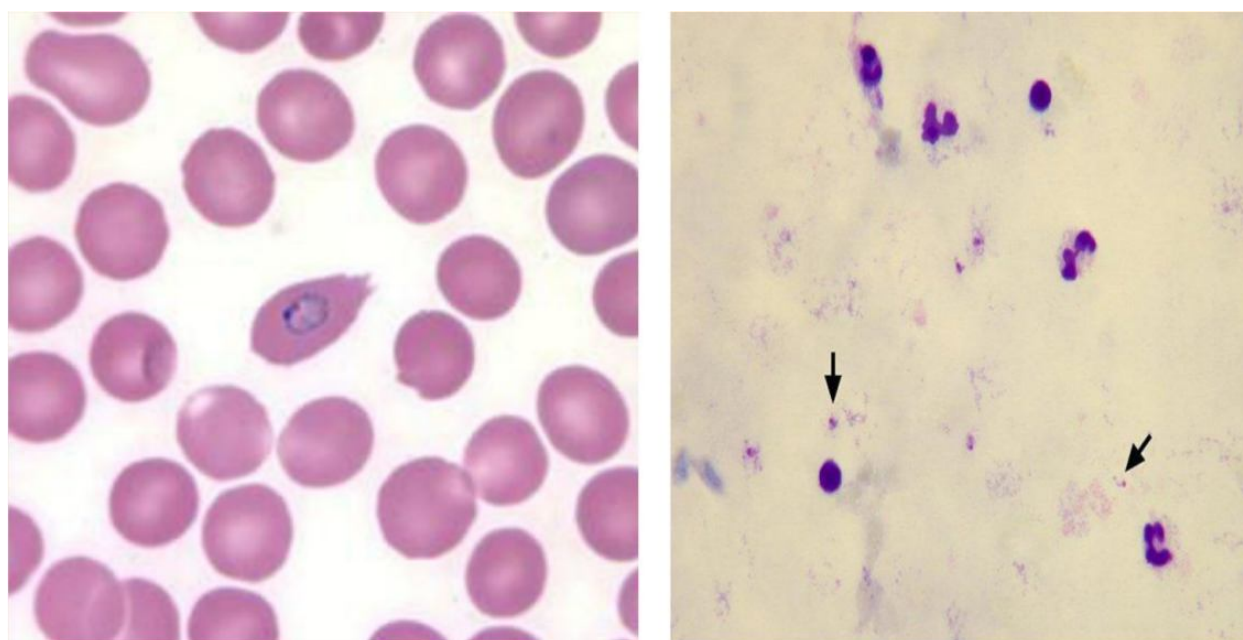


Figure 8 : Plasmodium ovale sur un frottis sanguin mince à gauche
et sur une goutte épaisse à droite.

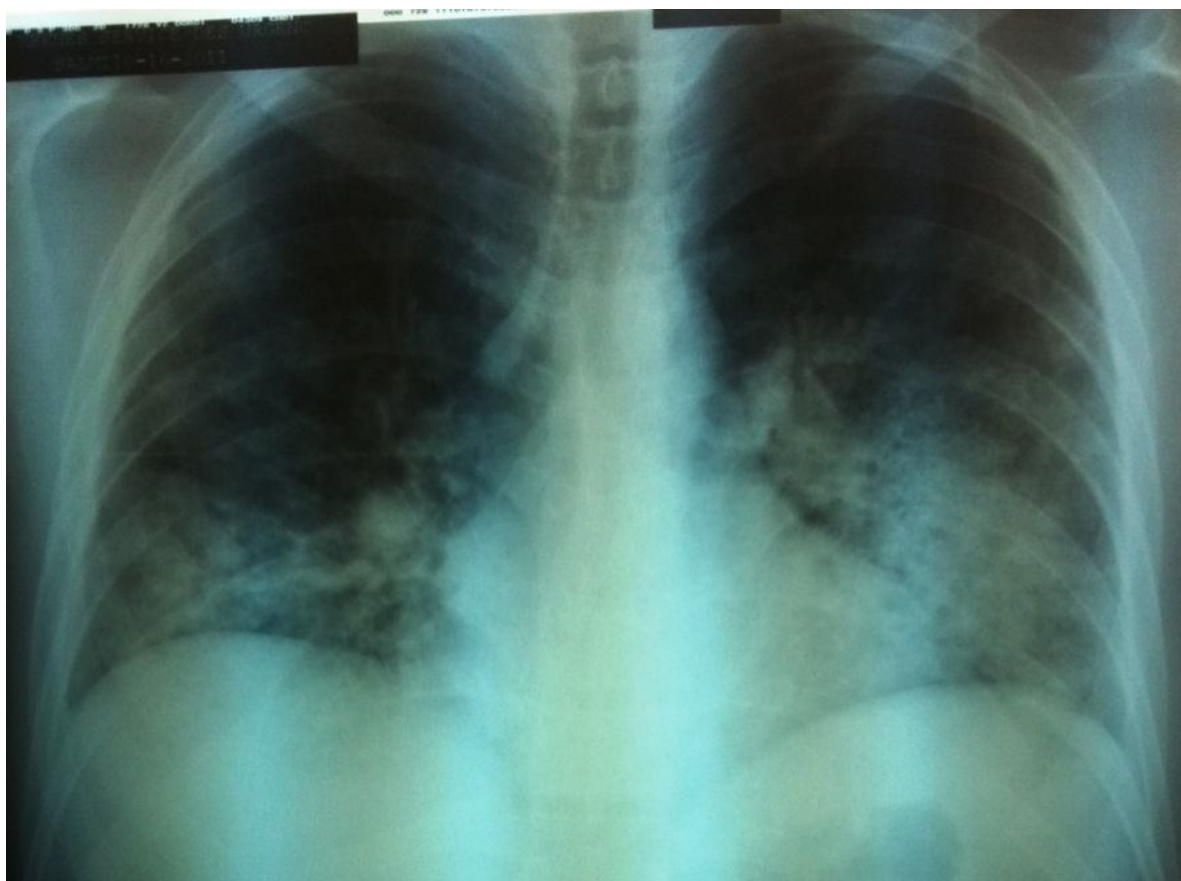


Figure 9. Syndrome alvéolo-interstitiel basal bilatéral



V. Discussion



La prévalence du SDRA est imprécise à cause des difficultés théoriques (définition et physiopathologie) mais aussi des difficultés pratiques (étiologies diverses et difficultés thérapeutiques).

la prévalence de l'ALI / SDRA chez les patients atteints de paludisme est variable d'une étude à l'autre **Tableau 8**. Ainsi dans l'étude de Kochard et ses collaborateurs [179] la prévalence du SDRA de paludisme à *P. falciparum* et mixte (*P. falciparum et vivax*) était de 2,1. Selon l'étude de Mehta et al [184], chez des patients présentant une insuffisance rénale aigue , la prévalence passait à 29,1 %.

Des preuves récentes hémodynamiques cliniques et pathologiques [146-147] suggèrent qu'il s'agit d'une forme non-cardiogénique d'un œdème pulmonaire. Des études d'autopsie [148-149] chez des patients atteints du paludisme grave à *falciparum* et ayant décédé ont révélé : des poumons œdémateux, capillaires pulmonaires congestionnés, des cloisons alvéolaires épaissies, des hémorragies intra-alvéolaires, la formation de membranes hyalines, et des épanchements pleuraux et péricardiques séreux. Des études ultra structurales corroborent les résultats histo-pathologiques [150-151]

Les événements pathogéniques clés qui sous-tendent les diverses manifestations du paludisme grave compliqué comprennent la séquestration et la destruction des érythrocytes, le rejet de matières parasitaires et érythrocytaires dans la circulation, et la réponse de l'hôte à ces événements. Il a été suggéré que les parasites du paludisme contiennent une toxine qui est libérée à la rupture du merozoite, ce qui entraîne la genèse de la fièvre et d'autres manifestations [152] et la libération et l'activation des cytokines, comme le facteur de nécrose tumorale

alpha (TNF- α) et l'interleukine -1 (IL-1) à partir de macrophages et des monocytes. Ces cytokines vont induire la libération d'autres cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine-6 (IL-6) et l'interleukine-8 (IL-8) et augmentent l'expression endothéliale de certains ligands vasculaires qui favorisent la cyto adhérence des érythrocytes infectés dans les veinules des organes vitaux [153-154-155]. En plus du rôle joué par les cytokines pro-et anti-inflammatoires, des neutrophiles et l'activation de macrophage, un rôle potentiel de l'oxyde nitrique dans la genèse de l'hypoxie ischémique a été postulé [154-155-156].

Comme dans le cas avec ALI / SDRA dus à d'autres causes, l'augmentation de la perméabilité alvéolaire est considéré comme la clé des anomalies fonctionnelles sous-tendant l'ALI / SDRA dus au paludisme. Cependant, les mécanismes pathogéniques qui sous-tendent le développement de l'ALI /SDRA au cours du paludisme sont mal comprises. Les observations telles que le niveau relativement faible de la séquestration du parasite dans les poumons, le développement occasionnel d'ALI / SDRA non seulement dans le paludisme à *P. falciparum*, mais aussi avec les *plasmodiums vivax et ovale* . L'apparition d'ALI / SDRA seul ou asynchrone avec le développement d'autres dysfonctionnements des organes vitaux suggère que d'autres mécanismes encore mal connus peuvent être responsables de l'ALI / SDRA au cours du paludisme [153-154]

Des altérations dans la physiologie pulmonaire dans le paludisme à *P. falciparum*, *P. vivax et P. ovale* incluent l'obstruction des voies aériennes, la réduction de la ventilation et le transfert de gaz, et l'augmentation de l'activité phagocytaire pulmonaire [157]. Certains chercheurs [158] ont proposé que Ali / SDRA au cours du paludisme est susceptible d'être un spectre continu de

l'atteinte pulmonaire infra clinique dans le paludisme simple et le paludisme grave par le biais de ALI / SDRA franc dans le paludisme grave. D'autres [158] ont postulé que chez les patients atteints de paludisme grave sans ALI, l'obstruction endo-vasculaire causée par des érythrocytes avec déformation réduite des hématies et des leucocytes parasités; les lésions endothéliales et l'œdème interstitiel sont le résultat d'inadéquation de ventilation-perfusion et la dépréciation des échanges gazeux. En outre, l'aggravation ou la persistance de ces anomalies des échanges gazeux après traitement et au-delà du temps prévu de la clairance des hématies parasitées reflète une réponse inflammatoire prolongée et la genèse de ALI / SDRA [158]

La base physiopathologique provisoire de Ali / SDRA au cours du paludisme est représentée dans **la figure n° 10**.

Contrairement à ALI / SDRA causés par une septicémie à Gram négatif, de grandes lacunes dans les connaissances existent dans l'ALI / SDRA paludéens en ce qui concerne la compréhension de la séquestration du parasite, la séquestration de neutrophiles, les niveaux de cytokines, leurs ratios, la causalité de l'augmentation de la perméabilité alvéolaire, la contribution de la septicémie bactérienne et la base cellulaire et moléculaire de ces événements [159] . D'autres recherches sont nécessaires pour comprendre ces mécanismes.

Cliniquement le SDRA peut être la seule manifestation du paludisme à *P. falciparum* non compliqué [148-160]. Il peut survenir à tout moment, soit au moment de la présentation initiale ou après avoir suivi plusieurs jours de traitement, ou lorsque les patients semblent s'améliorer et quand la parasitémie a diminué ou s'est négativée [153-154-148]. Lorsque les patients atteints de

paludisme à *P. falciparum* développent un SDRA, ils manifestent une dyspnée d'apparition brutale, de la toux et une oppression thoracique qui progresse rapidement en quelques heures pour entraîner une hypoxie mortelle. La désorientation et l'agitation sont souvent présentes. L'examen physique révèle des signes de détresse respiratoire tels que la soif d'air, l'utilisation des muscles accessoires de la respiration, le tirage sus-sternal et intercostal, la cyanose centrale et périphérique (qui reflète la gravité de l'hypoxémie artérielle), crépitations basales et une respiration sifflante [161-162]. Chez ces patients, une parasitémie élevée, une insuffisance rénale aiguë, une hypoglycémie, une acidose métabolique, une coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) et une septicémie bactérienne coexistent habituellement.

Dans une étude rétrospective, Gachot et al [163] décrivent des patients atteints de paludisme à *P. falciparum* compliqué admis dans une unité de soins intensifs avec (n = 12) ou sans (n = 28) ALI. Huit des 12 patients avec Ali présentaient un SDRA. Les patients avec ALI avaient une maladie plus grave et avaient un score aigue physiologique simplifié élevé (SAPS) à l'admission ($24,2 \pm 3,2$ vs $13,7 \pm 0,7$, $p < 0,0001$) et plus de temps moyen de retard de traitement ($8,8 \pm 2,5$ vs $4,9 \pm 0,6$ jours, $p = 0,046$). L'Insuffisance rénale aiguë (10/12 vs 12/28, $p = 0,018$), coma (8/12 vs 7/28, $p = 0,012$), et une acidose métabolique (7/12 vs 4/28, $p = 0,010$), le nombre de complications ($4,7 \pm 0,5 \pm 0,1$ vs 1,6, $p < 0,0001$), le choc septique (8/12 vs 2/28, $p < 0,0001$) étaient significativement plus fréquentes chez les patients ayant une lésion pulmonaire aiguë. Quatre patients (33%) avec ALI morts contre un (12%) sans ALI ($p = 0,022$). Les données du cathétérisme de l'artère pulmonaire obtenus à partir de patients avec ALI (n = 5) a révélé une pression artérielle moyenne 58 ± 5 mmHg, une pression

artérielle pulmonaire de 21 ± 2 mmHg, une pression artérielle pulmonaire d'occlusion 11 ± 2 mm Hg, index cardiaque $6,5$ signifiant $\pm 0,8$ l / min / m, l'indice de la résistance vasculaire systémique 601 ± 100 dynes.s.cm⁻⁵ / m, et l'indice de la résistance vasculaire pulmonaire 137 ± 77 dynes.s.cm⁻⁵ / m. Les auteurs suggèrent également que la coïnfection bactérienne a largement contribué à la mortalité et souligné l'importance de l'initiation précoce du traitement antibiotique empirique [163]

Par ailleurs, l'atteinte pulmonaire dans le paludisme à *plasmodium vivax et ovale* est de plus en plus reconnu, bien que moins fréquemment que dans le paludisme à *P. falciparum* [153-154]. Alors que certains de ces cas pourraient être attribués à des infections mixtes. Les données publiées soulignent également que Ali / SDRA peuvent se développer principalement au cours du paludisme à *plasmodium vivax, ovale et malariae* [164-165].

En effet en ce qui concerne notre étude nous rapportons le 5^{ème} cas du SDRA au cours du paludisme à *plasmodium ovale* ; le **tableau 9** montre les différents aspects épidémiologiques, cliniques, para cliniques et évolutifs des 5 cas.

Tableau 8 : la prévalence du SDRA au cours du paludisme

Study (Reference)	Denominator used	No. of patients studied	% Prevalence of ARDS
Kochar <i>et al</i> (2006) ¹⁷⁹	Patients with severe <i>P. falciparum</i> and mixed (<i>P. vivax</i> and <i>P. falciparum</i>) malaria admitted to a classified malaria ward	192*	2.1
Mishra <i>et al</i> (2005) ¹⁸⁰	Slide-positive patients with malaria	150†	4.6
Mohan <i>et al</i> (2003) ¹⁸¹	Patients with severe falciparum malaria admitted to an ICU in a tertiary care teaching hospital	480	2.9
Krishnan & Karnad (2003) ¹⁸²	Patients with severe falciparum malaria admitted to an ICU	301	3.3
Gupta <i>et al</i> (2001) ¹⁸³	Patients admitted to a respiratory ICU	28‡	21.4
Mehta <i>et al</i> (2001) ¹⁸⁴	Patients with acute renal failure due to falciparum malaria	24	29.1
Rajput <i>et al</i> (2000) ¹⁸⁵	Slide-positive patients with malaria	100§	4
Chishti <i>et al</i> (2000) ¹⁸⁶	Falciparum malaria patients admitted to a district hospital	64	6.25
Murthy <i>et al</i> (2000) ¹⁸⁷	Falciparum malaria patients admitted to a tertiary care teaching hospital	158	11.4
Kochar <i>et al</i> (1997) ¹⁸⁸	Patients with severe falciparum and mixed (<i>P. vivax</i> and <i>P. falciparum</i>) malaria admitted to a classified malaria ward	532¶	3.01
Katyal <i>et al</i> (1997) ¹⁸⁹	Falciparum malaria patients admitted to a medical college hospital	66	4.5

*Data for the year 2001; †72 (48%) were *Plasmodium vivax*, 54 (36%) were *P. falciparum* and 24 (16%) were mixed infections; ‡28 of the 120 patients who received mechanical ventilation during the study period were diagnosed to have ARDS; §53% were *P. vivax*, 36% were *P. falciparum*, and 11% were mixed infections; ¶Data for the year 1994; ARDS = Acute respiratory distress syndrome.

MUHAMMAD *et al.*: ALI & ARDS IN MALARIA

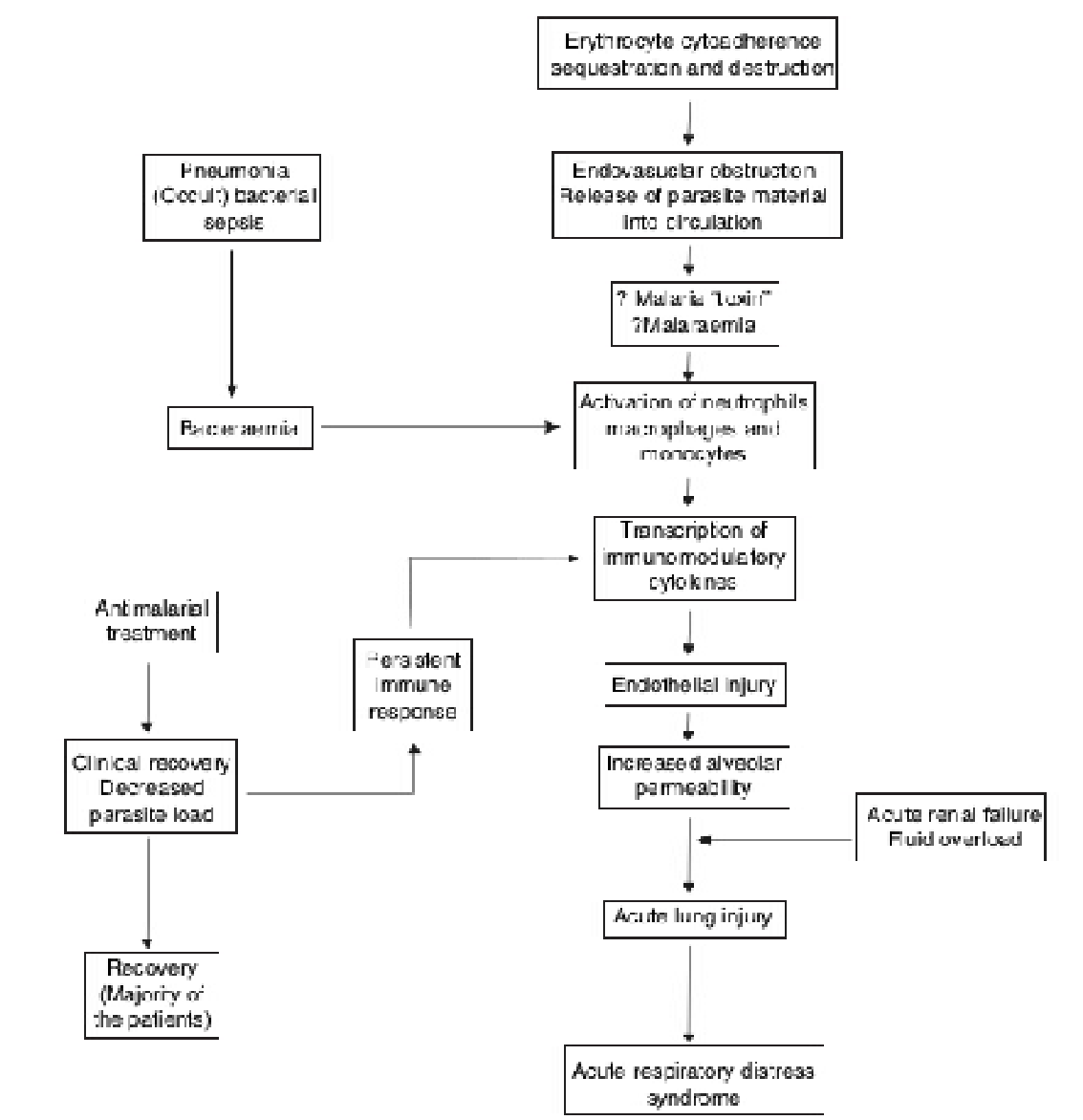


Figure 10 mécanismes pathogéniques à l'origine du développement d'une lésion pulmonaire aiguë et du syndrome de détresse respiratoire aiguë au cours du paludisme

Tableau 9 : Tableau récapitulatif des cas des syndromes de détresse respiratoire aiguë décrits secondaires au Plasmodium ovale

	1 ^{er} cas 1999[192]	2 ^{ème} cas 2008[6]	3 ^{ème} cas 2011[191]	4 ^{ème} cas 2011[190]	Notre cas
Âge/sexe Antécédents	31ans/Femme Séjour au Ghana 10 mois avant	43 ans/Homme Trois jours après le retour du Nigeria	24 ans/Homme Sclérose tubéreuse de Bourneville ; pneumothorax gauche ; séjour au Tchad et en Côte d'Ivoire 12 mois avant	46 ans/Femme Transfusion de 7 culots globulaires 1 mois avant	31 ans/Homme Tuberculose pulmonaire, séjour au Congo 6 mois avant
Symptoma- tologie	SDRA 36 h après le début du traitement (chloroquine)	SDRA au 2e jour du traitement (chloroquine)	SDRA au 3e jour du traitement (chloroquine)	SDRA au 2e jour du traitement (chloroquine)	SDRA le même jour du traitement (chloroquine)
Biologie	Plaquettes : 75 000	Plaquettes : 56 000 Parasitémie : 0,1 %	Plaquettes : 60 000 Parasitémie : 0,2 %		Plaquettes : 108 000 Parasitémie : 0,2 %
Ventilation invasive	non	oui	Non	oui	oui
Evolution	favorable	favorable	favorable	favorable	Décès

Chez notre patient, un œdème pulmonaire est conforme aux critères de SDRA après une infection à *P. ovale* avec l'apparition soudaine d'infiltrats bilatéraux sur la radiographie du thorax. L'évolution clinique de ce patient était semblable aux 4 cas précédents de SDRA à *plasmodium ovale*, Presque aucun n'avait de symptômes respiratoires importants, ni d'autres signe associés ou des anomalies radiographiques à l'admission et l'aggravation est survenue quelques jours après le début du traitement spécifique du paludisme sauf chez notre

patient dont l'aggravation s'est produite le jour même du début de son traitement par la quinine. La faible parasitémie est presque une constante chez les cinq patients. Le retentissement sur les échanges gazeux était variable et trois seulement ont nécessité le recours à la ventilation invasive.

Une infection associée doit toujours être évoquée dans ces formes de gravité extrême de paludisme, a fortiori en cas de choc associé . Il peut s'agir d'une bactériémie primitive souvent à entérobactérie ou d'une pneumopathie pouvant survenir précocement au cours de l'évolution ou plus tardivement comme dans tout SDRA [166-167].

Sur le plan thérapeutique des mesures thérapeutiques générales sont nécessaires. Ainsi, la gestion d'un soutien ventilatoire adéquat est actuellement considérée comme l'élément essentiel responsable de la baisse de la mortalité observée chez les patients atteints de SDRA [161, 162, 168]. Les mesures de prévention des infections nosocomiales doivent être scrupuleusement respectées. Un soutien nutritionnel adéquat doit être assuré de préférence par le biais de la nutrition entérale [161, 162, 169].

Les patients atteints de SDRA devraient idéalement avoir des lignes artérielles pulmonaires et systémiques insérés pour la surveillance hémodynamique et de la thérapie de remplacement de fluide rationnelle. Le monitoring de la saturation artérielle en oxygène (SaO₂) est préférable par rapport au monitoring de la PaO₂ parce que l'apport d'oxygène est le facteur déterminant de l'oxygénation des tissus [170].

La perfusion des organes doit être suffisante chez les patients atteints de SDRA afin d'empêcher les anomalies de l'oxygénation des tissus et la défaillance des organes. Le volume intra vasculaire doit être maintenu aussi faible que possible, tout en maintenant un index cardiaque et une pression artérielle moyenne suffisants en ajustant les volumes de fluides apportés et le recours adéquat aux vasopresseurs [161, 162, 169, 171]. La stratégie optimale de gestion des fluides dans le SDRA n'est pas encore réglée au choix compris entre une stratégie de gestion de fluide "conservatrice" et "libérale". Dans une étude contrôlée randomisée prospective [172], chez des patients avec ALI les stratégies de gestion de fluide "conservatrice" et "libérale" ont été comparés. Le bilan hydrique cumulé (moyenne \pm SE) pendant les sept premiers jours chez les patients recevant la stratégie conservatrice était de 136 ± 491 ml comparé à 6992 ± 502 ml dans le groupe de stratégie libérale ($p < 0,001$). Même si il n'y avait aucune différence significative dans le résultat principal de la mortalité de 60 jours entre les groupes de stratégie conservatrice et libérale (252,5 vs 28,4%, $p = 0,3$), la stratégie conservatrice améliore la fonction pulmonaire et raccourci la durée de la ventilation mécanique (nombre de jours sans assistance respiratoire $14,6 \pm 0,5$ vs $12,1 \pm 0,5$, $p < 0,001$) et de soins intensifs sans augmentation des défaillances d'organes non pulmonaires. Une stratégie similaire est susceptible d'être bénéfique dans ALI / SDRA dus au paludisme

Un essai contrôlé randomisé publié récemment [173] comparant les avantages et les risques de la surveillance hémodynamique guidé par un cathéter artériel pulmonaire avec surveillance hémodynamique guidé par un cathéter veineux central. Il a été observé que l'utilisation du cathéter artériel pulmonaire n'a pas amélioré la survie ou la fonction d'un organe et était associé à plus de

complications que la thérapie guidée par cathéter veineux central. Ces observations suggèrent que le cathéter artériel pulmonaire ne doit pas être utilisé en routine pour le suivi des patients avec ALI [173]. Chez les patients atteints de paludisme grave à *plasmodium falciparum*, les efforts doivent être orientés vers le maintien de la pression veineuse centrale à 8-12 mm Hg [174]. Les pressions de remplissage cardiaque gauche doivent être maintenues aussi basses que possible pour être compatible avec la fonction cardiaque [161, 162, 169, 171].

Des complications coexistent généralement, elles doivent être recherchées et gérées. Chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë paludéenne, la thérapie du remplacement rénal devrait être lancée au début et les drogues néphrotoxiques devraient être évitées. Les indications de la dialyse chez les patients atteints d'insuffisance rénale aiguë due au paludisme sont similaires à celles d'insuffisance rénale aiguë due à d'autres causes. L'hémo filtration semble être supérieure à la dialyse péritonéale [175].

L'anémie est une complication fréquente du paludisme grave à *P. falciparum*. Les directives de l'OMS [176] recommandent de transfusion sanguine lorsque l'hématocrite est inférieur à 20% et 15% chez les adultes et les enfants respectivement. Bien que l'objectif idéal d'hémoglobine ou de l'hématocrite est difficile de généraliser, la transfusion érythrocytaire emballée peut être utilisé pour atteindre un taux d'hémoglobine cible de 7 à 9 g / dl comme dans le cas des patients atteints de septicémie due à d'autres causes [170].

L'hypoglycémie, un facteur corrigible qui contribue à la mortalité chez les patients atteints du paludisme grave à *plasmodium falciparum*, en particulier chez les femmes enceinte.

Les foyers infectieux sous-jacents doivent être traités avec une antibiothérapie adaptée aux résultats des antibiogrammes des prélèvements bactériologiques réalisés systématiquement dès la mise sous ventilation artificielle.

Chez les patients atteints du paludisme grave à *P. falciparum*, la thrombocytopénie et l'activation du système de coagulation du sang ont été souvent décrite [177, 178]. Cependant, l'activation de la coagulation ne progresse pas à une franche CIVD dans la majorité des cas. La septicémie bactérienne Co existante peut également contribuer au développement de la CIVD. Conformément aux lignes directrices internationales récemment publiées pour la gestion du sepsis sévère et du choc septique [170], une transfusion plaquettaire est indiquée lorsque la numération plaquettaire est inférieure ou égale à 5000/mm³ indépendamment du statut du saignement. Lorsque le nombre de plaquettes est compris entre 5000/mm³ et 30000/mm³, une transfusion de plaquettes est indiquée que s'il existe un risque de saignement important.



VI. Conclusion



Le paludisme sévère d'importation reste une menace majeure pour les voyageurs de retour d'une zone d'endémie.

Un des éléments de gravité est la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), et dont le *Plasmodium falciparum* est l'espèce la plus souvent incriminée.

La possibilité de développer un SDRA avec les espèces plasmodiales autres que le *P. falciparum* (ovale, vivax) est rare mais grave voire mortelle. Ainsi, l'adage classique « seul le *P. falciparum* tue » doit être nuancé.

L'examen de la goutte épaisse et mince confirme généralement le diagnostic ; parfois, le fait de répéter l'examen peut être utile pour détecter le parasite.

L'instauration précoce d'un traitement antipaludique est cruciale, et l'initiation du traitement ne doit pas être retardée chez les patients atteints de paludisme prouvée ou fortement soupçonnée.

Les patients avec ALI / SDRA doivent être géré dans une unité de soins intensifs. Et selon la gravité de l'atteinte pulmonaire ils ont besoin d'une ventilation assistée mécanique, la surveillance et la correction de l'anémie, l'hypoglycémie et l'institution rapide de la thérapie de remplacement rénal et la dialyse en cas de présence d'une insuffisance rénale aiguë.

Plus de recherches sont nécessaires pour comprendre les mécanismes pathogéniques à l'origine de ALI / SDRA et faire évoluer les stratégies ventilatoires mécaniques appropriées.



VII. Résumé



Résumé:

Titre : Le SDRA au cours du paludisme à *Plasmodium ovale*

Auteur : TOUIBI ABDELFFETTAH

Mots clés : SDRA, paludisme, *P. ovale*

Avec l'élimination du paludisme autochtone au Maroc depuis 2005, la lutte contre le paludisme d'importation devient une priorité.

Un des éléments de gravité est la survenue du SDRA, l'espèce la plus souvent incriminée est le *Plasmodium falciparum*. Cependant, ces dernières années les *Plasmodium vivax et ovale* ont pu être retrouvés responsables. Le But de ce travail est de mettre le point sur les dernières nouveautés concernant la prise en charge thérapeutique du SDRA et du paludisme et d'autre part de rappeler que les formes graves (SDRA) du paludisme d'importation peuvent être secondaires aux autres types plasmodiales autres que le *falciparum*.

Nous rapportant le cas d'un patient âgé de 31 ans qui était admis en réanimation pour une gêne respiratoire d'installation brutale après un séjour de 6 mois dans une zone d'endémie. Le patient a présenté une semaine avant son admission une fièvre à 39 °C avec des frissons. Une goutte épaisse réalisée à l'admission était négative. Le reste du bilan initial n'a objectivé qu'une thrombopénie isolée. A j4, sur une goutte épaisse ont été identifiés des trophozoïtes à *P. ovale* avec une faible parasitémie de moins de 0,2 % ; un traitement à base de quinine en perfusion est démarré. L'évolution était marquée par une aggravation rapide de l'hypoxémie avec décès le même jour dans un tableau de SDRA difficile à gérer sur le plan ventilatoire.

Le paludisme doit être évoqué devant tout tableau de SDRA d'étiologie sombre chez des patients de retour d'une zone d'endémie. La précocité d'instauration d'un traitement antipaludéen et une stratégie ventilatoire appropriée conditionnent le pronostic.

Summary:

Title: ARDS in plasmodium *ovale malaria*

Author: TOUIBI ABDELFFETTAH

Keywords: ARDS, malaria, *P. ovale*

With the elimination of autochthonous malaria in Morocco since 2005, the fight against imported malaria is a priority.

One component of gravity is the onset of ARDS, the species most often blamed is *Plasmodium falciparum*. However, in recent years *vivax* and *Plasmodium ovale* have been found responsible. The goal of this work is to review the latest on the therapeutic management of ARDS and malaria and secondly to remember that severe (ARDS) of imported malaria may be secondary to other types Plasmodium other than the *falciparum*.

We related the case of a 31 year old patient who was admitted to the ICU for respiratory discomfort of sudden onset after a 6 month stay in an endemic area. The patient presented one week before admission fever at 39 ° C with chills. A thick performed at admission was negative. The rest of the initial assessment has objectified isolated thrombocytopenia. The fourth day, on a thick has been identified in *P. ovale* trophozoites with low parasitaemia of less than 0.2%; treatment with quinine infusion is started. The evolution was marked by rapid worsening hypoxemia with death the same day in an array of ARDS difficult to manage on the ventilatory level.

Malaria should be considered in any table ARDS dark etiology in patients returning from an endemic area. The introduction of a malaria treatment early and appropriate ventilatory strategy condition prognosis .

ملخص

العنوان : متلازمة الضائقة التنفسية الحادة في الملاريا المتصورة البيضوية

من طرف : عبد الفتاح اطويبي

الكلمات الأساسية : متلازمة الضائقة التنفسية الحادة ، الملاريا ، المتصورة البيضوية

مع القضاء على الملاريا المحلية في المغرب منذ عام 2005 ، ومكافحة الملاريا المستوردة من الأولويات

من أحد مكونات الخطورة نجد ظهور متلازمة الضائقة التنفسية الحادة، و النوع المسؤول في كثير من الأحيان هو المتصورة المنجلية . ولكن في السنوات الأخيرة تم العثور على أن المتصورة النشيطة والمتصورة البيضوية ممكن أن تكونا مسؤولتين . الهدف من هذا العمل هو استعراض أحدث الوسائل العلاجية لمتلازمة الضائقة التنفسية الحادة والملاريا وثانيا أن نذكر أن خطورة الملاريا) متلازمة الضائقة التنفسية الحاد (المستوردة قد تكون ثانوية لأنواع أخرى غير المتصورة المنجلية

ندرس حالة مريض عمره 31 عاما تم إستقباله في وحدة العناية المركزة بعد ظهور مفاجئ لضيق في الجهاز التنفسي بعد إقامة دامت 6 أشهر في منطقة موبوءة ظهر على المريض قبل أسبوع واحد من استقباله حمى تقدر ب 39 درجة مئوية مع قشعريرة. سميكة أنجزت يوم استقبال المريض جاءت سلبية.باقي التحليلت المبدئية لم تظهر سوى نقص معزول في الصفائح الدموية. في اليوم الرابع، على سميكة تم تحديد المتصورة البيضوية مع نسبة للطفيليات في الدم أقل من 2 % ؛ تم بدأ العلاج بالكينين بالتسريب الوريدي في نفس اليوم .تطور حالة المريض تميزت بمضاعفة سريعة في نقص الأكسجين مع الموت في نفس اليوم تحت إطار متلازمة الضائقة التنفسية الحادة التي كان من الصعب التحكم بها عن طريق التهوية

ينبغي أن نستحضر الملاريا أمام متلازمة الضائقة التنفسية الحادة ذات سبب مبهم عند المرضى العائدين من المناطق الموبوءة . المباشرة الفورية لعلاج مضاد للملاريا و إستراتيجية التهوية الميكانيكية المناسبة تحدد مصير المريض



VIII. Bibliographie



- [1] Bruce-Chwatt L.J. Epidemiology of malaria. IN “Essential malarialogy”. Second Edition: WilliamHeinemann MedicalBooks, London. 1985.
- [2] OMS. Grands lignes du plan d’action de l’OMS pour la lutte contre le paludisme. 1993 - 2000.Conférence ministérielle sur le paludisme. Amsterdam. 27 octobre 1992.
- [3] <http://www.lafia.info/IMG/pdf/paludisme.pdf>
- [4] AnnO’Fel. Parasitologie Mycologie. 1er Edition. Format Utile ; Paris.96-97.
- [5] GentilliniM. Médecine Tropicale. 4ème Edition: Flammarion, Paris; 1986.
- [6] Rojo-Marcos G, Cuadros-González J, Mesa-Latorre JM, Culebras-López AM, De Pablo-Sánchez R. Case report: acute respiratory distress syndrome in a case of Plasmodium ovale malaria. Am J Trop Med Hyg 2008; 79:391—3.
- [7] Goyet F, Legros F, Belkaid M, Wade A, Danis M, GayF. Note on imported malaria in metropolitan France from 1993 to 1995.Bull Soc Pathol Exot 1997; 90:257–9.
- [8] Legros F, Fromage M, Ancelle T, Burg E, Janot C, Maisonneuve P,etal. Enquête nationale de recensement des cas de paludisme d’importation en France métropolitaine pour l’année1998.Bull ÉpidémiolHebd 1999;11:41–2.

- [9] Bloland P, Colmenares J, Gartner G, Schwartz I K, Lobel H. Cost and appropriateness of treating *Plasmodium falciparum* infections in the United States. *J Travel Med* 1995; 2:16–21.
- [10] Anonymous. *Wkly Epidemiol Rec* 1997; 72:285–92.
- [11] Van Den Ende J, Lynen L, Elsen P, Colebunders R, Demey H, Depraetere K, et al. A cluster of airport malaria in Belgium in 1995. *Acta Clin Belg* 1998; 53:259–63.
- [12] Giacomini T, Axler O, Mouchet J, Lebrin P, Carlioz R, Paugam B, et al. Pitfalls in the diagnosis of airport malaria. Seven cases observed in the Paris area in 1994. *Scand J Infect Dis* 1997; 29:433–5.
- [13] World Health Organization. Severe *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94(suppl 1):1 – 90.
- [14] Ministère de la Santé. Santé en chiffres. Bilan des maladies parasitaires 2005-2007. Rabat: DPRF, 2007. www.santé.gov.ma
- [15] ministère de la santé : PROTOCOLE NATIONAL DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU PALUDISME 2014. www.santé.gov.ma
- [16] Entomologie du paludisme et contrôle des vecteurs; *Trans. du paludisme* (pages 7 & 8)-OMS 2003
- [17] <http://www.slate.fr/story/26589/moustique-mortel-aiguille-volante>

- [18] Fact Sheet: RTS, S Malaria Vaccine Clinical Trials. Dossier de presse du <http://www.maghress.com/fr/marochebdo/91413>
- [19] Medecine/Sciences 2005 (Trafic protéique dans le globule rouge infecté par Plasmodium)
- [20] Talman A, Domarle O, McKenzie F, Ariey F, Robert V, «Gametocytogenesis: the puberty of Plasmodium falciparum », dans Malar J, vol. 3, p. 24.
- [21] William T, Menon J, Rajahram G, Chan L, Ma G, Donaldson S, et al. Severe Plasmodium knowlesi Malaria in a Tertiary Care Hospital, Sabah, Malaysia. Emerg Infect Dis 2011; 17:1248–55
- [22] WHO. Guidelines for the treatment of malaria. 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf.
- [23] Phillips A, Bassett P, Zeki S, Newman S, Pasvol G. Risk factors for severe disease in adults with falciparum malaria. Clin Infect Dis 2009; 48:871–8.
- [24] Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation. 2007. http://www.sfm.org/documents/consensus/rbpc_paludisme-court.pdf.
- [25] Mohan A, Sharma SK, Bollineni S. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in malaria. J Vector Borne Dis 2008; 45:179–93.

- [26] Bruneel F, Tubach F, Corne P, Megarbane B, Mira JP, Peytel E, et al. Severe imported falciparum malaria: a cohort study in 400 critically ill adults. *PLoS One* 2010;5:e13236.
- [27] Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation. 2007. http://www.sfm.u.org/documents/consensus/rbpc_paludisme-court.pdf.
- [28] WHO. Guidelines for the treatment of malaria. 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf.
- [29] Hanson J, Lee SJ, Mohanty S, Faiz MA, Anstey NM, Charunwatthana P, et al. A simple score to predict the outcome of severe malaria in adults. *Clin Infect Dis* 2010; 50:679–85.
- [30] Mishra SK, Das BS. Malaria and acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2008; 28:395–408.
- [31] Thuma PE, van Dijk J, Bucala R, Debebe Z, Nekhai S, Kuddo T, et al. Distinct clinical and immunologic profiles in severe malarial anemia and cerebral malaria in zambia. *J Infect Dis* 2011; 203:211–9.
- [32] Haldar K, Mohandas N. Malaria, erythrocytic infection, and anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:87–93.
- [33] Leowattana W, Tangpukdee N, Thar SK, Nakasiri S, Srivilairit S, Kano S, et al. Changes in platelet count in uncomplicated and severe falciparum malaria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2010; 41:1035–41.

- [34] Nema N, Joseph D. Subhyaloid hemorrhage in cerebral malaria. *J Vector Borne Dis* 2010; 47:261–3.
- [35] Ogetii GN, Akech S, Jemutai J, Boga M, Kivaya E, Fegan G, et al. Hypoglycaemia in severe malaria, clinical associations and relationship to quinine dosage. *BMC Infect Dis* 2010; 10:334.
- [36] Phillips A, Bassett P, Zeki S, Newman S, Pasvol G. Risk factors for severe disease in adults with falciparum malaria. *Clin Infect Dis* 2009; 48:871–8.
- [37] Silachamroon U, Phumratanaprapin W, Krudsood S, Treeprasert-suk S, Budsaratid V, Pornpininworakij K, et al. Frequency of early rising parasitemia in falciparum malaria treated with artemisinin derivatives. *S. Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001;32: 50–6
- [38] Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2:319-23.
- [39] Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:720-3.
- [40] Bernard GR, ArtigasA, Brigham KL. TheAmerican-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:818-24.

- [41] Ferguson ND, Meade MO, Hallett DC, Stewart TE. High values of the pulmonary artery wedge pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1073-7.
- [42] Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Frutos-Vivar F. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med* 2004; 141:440-5.
- [43] De Hemptinne Q, Rimmelink M, Brimiouille S, Salmon I, Vincent JL. ARDS A Clinicopathologica Confrontation. *Chest* 2009; 135:944-9.
- [44] Richard JC, Girault C, Leteurtre S, Leclerc F. Prise en charge ventilatoire du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu) - Recommandations d'Experts de la Société de Réanimation de Langue Française. *Réanimation* 2005;14: 313-22.
- [45] Britos M, Smoot E, Liu KD, Thompson BT, Checkley W, Brower RG. The value of positive end- expiratory pressure and Fio 2 criteria in the definition of the acute respiratory distress syn-drome. *Crit Care Med* 2011; 39:2025- 30.
- [46] The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012; 307:2526- 33.
- [47] Villar J, Blanco J, Kacmarek RM. Acute respiratory distress syn-drome definition: do we need a change? *Curr Opin Crit Care* 2011; 17:13- 7.

- [48] Girault C. une nouvelle définition pour le syndrome de détresse respiratoire aiguë. *Rev Mal respir Actual* 2012 ; 4 :345-7.
- [49] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hud-son L, et al. The American- European consensus conference on ARDS. DeÀnitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818- 24
- [50] Richard JC, Girault C, Leteurtre S, Leclerc F, et le groupe d'Experts de la SRLF. Prise en charge ventilatoire du syn-drome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte et de l'enfant (nouveau- né exclu). Recommandations d'Experts de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF). *Réanima-tion* 2005;14:313- 22.
- [51] Srinivasan K, Brown M, Andrews J, Esper AM, Cribbs SK, Martin GS, et Al. can the Berlin definition of acute respiratory distress syndrome (ARDS) be used as a predictor of patient out-comes? *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:A2210.
- [52] Caser E, Casati AM, Matos GFJ, Carvalho CRR, Barbas CSV. Comparing Berlin to AECC definition to predict mortality in acute lung injury patients: what are the changes? *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:A2212.
- [53] Ahmed A, KashyapR, Senkal S Gajic O, Li G. The outcome of patients with acute respiratory distress syndrome. Validation of the Berlin definition. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:A2213.

- [54] The ARDS Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8
- [55] Britos M, Smoot E, Liu KD, Thompson BT, Checkley W, Brower RG. National institutes of health acute respiratory distress syndrome network investigators. The value of positive end-expiratory pressure and FiO₂ criteria in the definition of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 39:2025-30.
- [56] The ARDS definition Task Force. Acute respiratory Distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012; 307:2526-33.
- [57] Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353:1685-93.
- [58] Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:443-8.
- [59] Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1849-61.
- [60] Quartin AA, Campos MA, Maldonado DA, Ashkin D, Cely CM, Schein RMH. Acute Lung Injury Outside of the ICU. *Chest* 2009; 135: 261-8.

- [61] Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 2004; 30:51-61.
- [62] ARDSnet. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-8.
- [63] Frutos-Vivar F, Nin N, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2004; 10(1):1–6.
- [64] Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1334-49.
- [65] Park WY, Goodman RB, Steinberg KP. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1896-903.
- [66] Ware LB, Camerer E, Welty-Wolf K, Schultz MJ, Matthay MA. Bench to bedside: targeting coagulation and fibrinolysis in acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 291:L307-L311.
- [67] Bastarache JA, Wang L, Geiser T. The alveolar epithelium can initiate the extrinsic coagulation cascade through expression of tissue factor. *Thorax* 2007; 62:608-16.

- [68] Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346:1281-6.
- [69] Lewis JF, Jobe AH. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:218-33.
- [70] Geiser T, Atabai K, Jarreau PH, Ware LB, Pugin J, Matthay MA. Pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury augments in vitro alveolar epithelial repair by an IL-1beta-dependent mechanism. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1384-8.
- [71] Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1701-11.
- [72] Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, Grenier P, Preteux F, Rouby JJ. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. CT Scan ARDS Study Group. *Intensive Care Med* 2000; 26:857-69.
- [73] Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:730-6.
- [74] Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 2005; 31:776-84.

- [75] Vieira SR, Puybasset L, Richecoeur J. A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung overdistension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1571-7.
- [76] Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988; 69:824-32.
- [77] Milic-Emili J, Mead J, Turner JM. Topography of Esophageal Pressure as a Function of Posture in Man. *J Appl Physiol* 1964; 19:212-6.
- [78] Pelosi P, D'Andrea L, Vitale G, Pesenti A, Gattinoni L. Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:8-13.
- [79] Martynowicz MA, Minor TA, Walters BJ, Hubmayr RD. Regional expansion of oleic acid-injured lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:250-8.
- [80] Pelosi P, Goldner M, McKibben A. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:122-30.
- [81] Crotti S, Mascheroni D, Caironi P. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:131-40.

- [82] Borges JB, Okamoto VN, Matos GF. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:268-78.
- [83] Rouby JJ, Puybasset L, Cluzel P, Richecoeur J, Lu Q, Grenier P. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. II. Physiological correlations and definition of an ARDS Severity Score. CT Scan ARDS Study Group. *Intensive Care Med* 2000;26:1046-56.
- [84] Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354: 1775-86.
- [85] Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:556-65.
- [86] Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:294-323.
- [87] Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1327-34.
- [88] Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970; 28:596-608.

- [89] Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians* 1998; 110:482-8.
- [90] Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997; 99:944-52.
- [91] Imai Y, Parodo J, Kajikawa O. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2003; 289:2104-12.
- [92] Stuber F, Wrigge H, Schroeder S. Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2002; 28:834-41.
- [93] Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:54-61.
- [94] Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:346-55.
- [95] Raouf S, Goulet K, Esan A, Hess DR, Sessler CN. Severe hypoxemic respiratory failure. *Chest* 2010; 137:1437-48.

- [96] Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* 2005; 353:2683-95.
- [97] Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *Be Med J* 2007;334: 779.
- [98] Adhikari N, Burns KE, Meade MO. Pharmacologic therapies for adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(4):CD004477.
- [99] Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345:568-73.
- [100] Guerin C, Gaillard S, Lemasson S. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2379-87.
- [101] Taccone P, Pesenti A, Latini R. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302:1977-84.
- [102] Sud S, Friedrich JO, Taccone P. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010; 36: 585-99.

- [103] Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, Polli F, Guerin C, Mancebo J. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76:448-54.
- [104] Kesecioglu J, Beale R, Stewart TE. Exogenous natural surfactant for treatment of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:989-94.
- [105] Spragg RG, Lewis JF, Walmrath HD. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:884-92.
- [106] Liu KD, Levitt J, Zhuo H. Randomized clinical trial of activated protein c for the treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:618-23.
- [107] Papazian L, Forel JM, Gacouin A. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363:1107-16. *Anesthésie-Réanimation* © 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 10/07/2013 par Faculte de Medecine et Pharmacie RABAT (53125) 15 36-969-A-10 ¶ Syndrome de détresse respiratoire aiguë
- [108] ARDSnet. Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. The ARDS Network. *JAMA* 2000; 283:1995-2002.

- [109] Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354:1671-84.
- [110] Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR. Comparison of Two Fluid-Management Strategies in Acute Lung Injury. *N Engl J Med* 2006; 354:
- [111] ARDSnet. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-8.
- [112] Stewart TE, Meade MO, Cook DJ. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and volume-limited ventilation strategy group. *N Engl J Med* 1998; 338:355-61.
- [113] Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1492-8.
- [114] Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1510-4.

- [115] Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1775-86.
- [116] Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:160-6.
- [117] Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:346-55.
- [118] Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1831-8.
- [119] Suter PM, Fairley B, Isenberg MD. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med* 1975; 292:284-9.
- [120] Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:637-45.

- [121] Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:327-36.
- [122] Mercat A, Richard JC, Vielle B. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:646-55.
- [123] Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 2009; 151: 566-76.
- [124] Briel M, Meade M, Mercat A. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 865-73.
- [125] Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:54-61.
- [126] Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347-54.

- [127] Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006; 34:1311-8.
- [128] Grasso S, Fanelli V, Cafarelli A. Effects of high versus low positive end-expiratory pressures in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1002-8.
- [129] Caironi P, Cressoni M, Chiumello D. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:578-86.
- [130] Vieira SR, Puybasset L, Richecoeur J. A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung overdistension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1571-7.
- [131] Puybasset L, Gusman P, Muller JC, Cluzel P, Coriat P, Rouby JJ. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. III. Consequences for the effects of positive end-expiratory pressure. CT ScanARDS Study Group. *Adult Respiratory Distress Syndrome. Intensive Care Med* 2000; 26:1215-27.
- [132] Jardin F, Vieillard-Baron A. Is there a safe plateau pressure in ARDS? The right heart only knows. *Intensive Care Med* 2007; 33:444-7.

- [133] Borges JB, Okamoto VN, Matos GF. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:268-78.
- [134] Fan E, Wilcox ME, Brower RG. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1156-63.
- [135] Hickling KG. Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-expiratory pressure: a mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:69-78.
- [136] Venegas JG, Harris RS, Simon BA. A comprehensive equation for the pulmonary pressure-volume curve. *J Appl Physiol* 1998; 84:389-95.
- [137] Albaiceta GM, Taboada F, Parra D. Tomographic study of the inflection points of the pressure-volume curve in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1066-72.
- [138] Talmor D, Sarge T, Malhotra A. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 2095-104.
- [139] Taccone P, Pesenti A, Latini R. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302:1977-84.

- [140] Grasso S, Mascia L, Del Turco M. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology* 2002; 96:795-802.
- [141] Levine S, Nguyen T, Taylor N. Rapid Disuse Atrophy of Diaphragm Fibers in Mechanically Ventilated Humans. *N Engl J Med* 2008; 358: 1327-35.
- [142] Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med* 2004; 350:2452-60.
- [143] Sud S, Sud M, Friedrich JO. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340:c2327.
- [144] Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1351-63.
- [145] Terragni PP, Del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, et al. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology* 2009; 111: 826-35.

- [146] Charoenpan P, Indraprasit S, Kiatboonsri S, Suvachit-tanont O, Tanomsup S, Charoenpan P, et al. Pulmonary edema in severe falciparum malaria. Haemodynamic study and clinicophysiological correlation. *Chest*1990; 97:1190–7.
- [147] Day NP, Phu NH, Mai NT, Bethell DB, Chau TT, Loc PP, et al. Effects of dopamine and epinephrine infusions on renal hemodynamics in severe malaria and severe sepsis. *Crit Care Med*2000; 28:1353–62
- [148] Tong MJ, Ballantine TV, Youel DB. Pulmonary function studies in Plasmodium falciparum malaria. *Am Rev Respir Dis*1972; 106: 23–9.
- [149] James MF. Pulmonary damage associated with falciparum malaria: a report of ten cases. *Ann Trop Med Parasitol* 1985; 79: 123–38.
- [150] Duarte MI, Corbett CE, Boulos M, Amato Neto V. Ultra-structure of the lung in falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg*1985; 34:31–5.
- [151] Corbett CE, Duarte MI, Lancellotti CL, Silva MA, Andrade Júnior HF. Cytoadherence in human falciparum malaria as a cause of respiratory distress. *J Trop Med Hyg* 1989; 92:112–20.
- [152] Kwiatkowski D. TNF-inducing malaria toxin: a sheep in wolf's clothing? *Ann Trop Med Parasitol*1993; 87:613–6.
- [153] Taylor WR, White NJ. Malaria and the lung. *Clin Chest Med*2002; 23: 457–68.

- [154] Taylor WR, Cañon V, White NJ. Pulmonary manifestations of malaria: recognition and management. *Treat Respir Med* 2006; 5: 419–28
- [155] Day NP, Hien TT, Schollaardt T, Loc PP, Chuong LV, Chau TT, et al. The prognostic and pathophysiologic role of pro- and anti-inflammatory cytokines in severe malaria. *J Infect Dis* 1999; 180: 1288–97.
- [156] Clark IA, Cowden WB. Why is the pathology of falciparum worse than that of vivax malaria? *Parasitol Today* 1999; 15:458–61.
- [157] Anstey NM, Jacups SP, Cain T, Pearson T, Ziesing PJ, Fisher DA, et al. Pulmonary manifestations of uncomplicated falciparum and vivax malaria: cough, small airways obstruction, impaired gas transfer, and increased pulmonary phagocytic activity. *J Infect Dis* 2002; 185: 1326–34.
- [158] Maguire GP, Handojo T, Pain MC, Kenangalem E, Price RN, Tjitra E, et al. Lung injury in uncomplicated and severe falciparum malaria: a longitudinal study in Papua, Indonesia. *J Infect Dis* 2005; 192:1966–74.
- [159] Gachot B, Wolff M, Nissack G, Veber B, Vachon F. acute lung injury complicating imported plasmodium falciparum malaria. *Chest* 1995; 108:746-9
- [160] Tong MJ, Ballantine TV, Youel DB. Pulmonary function studies in Plasmodium falciparum malaria. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106:23–9.

- [161] Sharma SK, Mohan A. Acute respiratory distress syndrome. In: Grover A, Aggarwal V, Gera P, Gupta R, Editors. Manual of medical emergencies. 3rd edn. Delhi: Pushpanjali Medical Publishers 2007; p. 396–402
- [162] Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 720–3
- [163] Gachot B, Wolff M, Nissack G, Veber B, Vachon F. Acute lung injury complicating imported *Plasmodium falciparum* malaria. *Chest* 1995; 108:746–9
- [164] Agarwal R, Nath A, Gupta D. Non-invasive ventilation in *Plasmodium vivax* related ALI/ARDS. *Intern Med* 2007; 46: 2007–11
- [165] Lozano F, Leal M, Lissen E, Munoz J, Bautista A, Regordan C. *P. falciparum* and *P. malariae* malaria complicated by pulmonary edema with disseminated intravascular coagulation. *Presse Med* 1983; 12: 3004–5
- [166] Bruneel F, Gachot B, Timsit JF et al. shock complicating severe *falciparum* malaria in European adults. *Intensive Care Med* 1997; 23:698-701.
- [167] Raouf S, Goulet K, Esan A, Hess DR, Sessler CN. Severe hypoxemic respiratory failure. *Chest* 2010; 137:1437-48.

- [168] Abel SJ, Finney SJ, Brett SJ, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax* 1998; 53: 292–4.
- [169] Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1334–49.
- [170] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296–327.
- [171] Cranshaw J, Griffiths MJ, Evans TW. The pulmonary physician in critical care – part 9: Non-ventilatory strategies in ARDS. *Thorax* 2002; 57: 823–9.
- [172] Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute acute respiratory distress syndrome (ARDS) clinical trials network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2564–75.
- [173] Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Schoenfeld D, Wiedemann HP, deBoisblanc B, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute acute respiratory distress syndrome (ARDS) clinical trials network. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2213–24.

- [174] Day NP, Nguyen HP, Pham PL. Renal disease II. Malaria and acute renal failure. *J R Coll Physicians Lond* 1997; 31: 146–8.
- [175] Phu NH, Hien TT, Mai NT, Chau TT, Chuong LV, Loc PP, et al. Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection- associated acute renal failure in Vietnam. *N Engl J Med* 2002; 347: 895–902.
- [176] World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. WHO/HTM/MAL/2006.1108. Geneva: World Health Organization 2006.
- [177] Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2007; 35: 2191–5.
- [178] Ghosh K, Shetty S. Blood coagulation in falciparum malaria—a review. *Parasitol Res* 2008; 102: 571–6. Epub 2007 Dec 8.
- [179] Kochar DK, Kochar SK, Agrawal RP, Sabir M, Nayak KC, Agrawal TD, Purohit VP, Gupta RP. The changing spec-trum of severe falciparum malaria: a clinical study from Bikaner (northwest India). *J Vector Borne Dis* 2006; 43: 104–8.
- [180] Mishra U, Ray G. Pulmonary manifestations in malaria. *Chest* 2005; 128:376S
- [181] Mohan A, Rao MH, Sharma SK, Reddy MK Acute respi-ratory failure requiring assisted ventilation in patients with Falciparum malaria. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A907.

- [182] Krishnan A, Karnad DR. Severe falciparum malaria: an important cause of multiple organ failure in Indian intensive care unit patients. *Crit Care Med*2003; 31:2278–84.
- [183] Gupta D, Ramanathan RP, Aggarwal AN, Jindal SK. Assessment of factors predicting outcome of acute respiratory distress syndrome in north India. *Respirology*2001; 6: 125–30.
- [184] Mehta KS, Halankar AR, Makwana PD, Torane PP, Satija PS, Shah VB. Severe acute renal failure in malaria. *J Postgrad Med* 2001; 47:24–6.
- [185] Rajput R, Singh H, Singh S, Meena, Tiwari UC. Pulmonary manifestations in malaria. *J Indian Med Assoc*2000; 98: 612–4.
- [186] Chishti SA, Duidang L, Kasar A, Raman M, Luikham A. Severe falciparum malarial complications in Ukhrul, Manipur. *J Indian Med Assoc* 2000;98: 619–22.
- [187] Murthy GL, Sahay RK, Srinivasan VR, Upadhaya AC, Shantaram V, Gayatri K. Clinical profile of falciparum malaria in a tertiary care hospital. *J Indian Med Assoc* 2000; 98:154–6, 163.
- [188] Kochar D, Kumawat BL, Karan S, Kochar SK, Agarwal RP. Severe and complicated malaria in Bikaner (Raja-sthan), western India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*1997; 28: 259–67.

- [189] Katyal VK, Singh H, Siwach SB, Jagdish, Lahri S, Basu M. The changing profile of *Plasmodium falciparum* malaria. *Indian J Med Res* 1997; 105: 22–6
- [190] Haydoura S, Mazboudi O, Charafeddine K, Bouakl I, Baban TA, Taher AT, et al. Transfusion-related *Plasmodium ovale* malaria complicated by acute respiratory distress syndrome (ARDS) in a non-endemic country. *Parasitol Int* 2011;60: 114-6.
- [191] Elouazzani H, Achachi L, Jmili N, Elftouh M, Elfassy Fihry MT. Gravité du paludisme à *Plasmodium ovale*. *Med Mal Infect* 2011; 41:216-7.
- [192] Lee EY, Maguire JH. Acute pulmonary edema complicating *ovale* malaria. *Clin Infect Dis* 1999;29:697-8.

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 لا أفشي 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 بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 131

سنة: 2014

متلازمة الضائقة التنفسية الحادة في الملاريا المتصورة البيضوية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: عبد الفتاح اطويبي

المزاد في: 20 غشت 1987 بمكناس

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمة الضائقة التنفسية الحادة - الملاريا - المتصورة البيضوية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس ومشرف

أعضاء

السيد: سيدي محمد حنفي
أستاذ في التخدير والإنعاش
السيد: الحسين الوزني
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
السيد: مولاي أحمد هاشمي
أستاذ في التخدير والإنعاش
السيد: لحسين بالوش
أستاذ في الكيمياء الإحيائية
السيد: عبد المجيد موساوي
أستاذ في التخدير والإنعاش