



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 064

La méfloquine (Lariam®) et les troubles psychiatriques (à propos de 34 cas) au niveau de l'hôpital militaire

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/05/2018

PAR

M. Oualid ASSEM

Né Le 06 Janvier 1988 à Demnate

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Paludisme – Méfloquine – Chimio prophylaxie – Troubles psychiatriques.

JURY

M.	M. ZYANI Professeur de Médecine interne	PRESIDENT
M.	A. BENALI Professeur agrégé de Psychiatrie	RAPPORTEUR
Mme.	N. TASSI Professeur des maladies infectieuses	} JUGES
Mme.	F. MANOUDI Professeur de Psychiatrie	
M.	N. RADA Professeur agrégé de Pédiatrie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



إِقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ۝ خَلَقَ الْإِنْسَانَ
مِنْ عَلَقٍ ۝ إِقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ۝ الَّذِي
عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ۝ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ۝
صدقة الله العظيم



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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.





LISTE
DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie

AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B

EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie

AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	QAMOUESS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A

DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie

ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie

BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOOR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire



DEDICACES

إلى أبي وأمي حتى الأبد...

إلى النور الذي أضاء دربي وحمل ألامي عبر بحور المجهول إلى بر الحقيقة، إلى اللؤلؤتين اللتين شملتا عقد حياتي بالعطف والحنان.

لك يا سيدتي نعيمة الفتاوى ولك يا سيدي عهد محاصم كل عبارات الأجلال والعرفان.
كل دقة قلب وأنتما لروحي أقرب.

إلى جدي الحاجة حبيبة:

أمي لآلة

المرأة المغربية الأصيلة

كل الشكر لعينيك اللتين قاسمتاني السمر ويديك اللتين ما كلتا تدعوان لي بالنجاح والتوفيق.

إلى أخي وتوأم روحي أحمد:

سندي وعموني.

إلى أختي العزيزة أسماء:

متعبتني وكاتمة أسراي.

إلى خطيبتي وحبيبتي بشري:

إلى المعلقة في السماء كما الغمام، إلى المنثورة على الأرض كما الأحوان.

إليك يا عموني ويا أملي.

كل لحظة ونحن إلى حب الله أقرب.

إلى الصغورين الصغيرين:

آدم وأحمد.

إلى روح أجدادي

والى روح عميتي فاطمة:

تفخر الله لكم وأبقى في الصالحات ذكركم.

إلى أحوالي وخالاتي

إلى أعمامي وعماتي:

جميلة, محمد عبد العزيز, عبد الحميد, أمينة, كريمة, طاطم والوردة هناء.
والى أبنائهم وبناتهم أجمعين.

إلى زملائي وزميلاتي:

أنس, حسن, أنس, سكينه, أمين, محمود, خليل, هشام, خديجة, خوله منصور, وخديجة
أحمد الله أن رزقني رفقة طيبة مثلكم.

إلى أصدقائي وأحبتي:

محمد , أحمد, يوسف, أمينة, أمين, أسامة, أمين, عبد العالي, حسن, الذهبي, سفيان, عبد الغني ومحمد
أدام الله حبنا وداقتنا.

إليكم جميعا:

من ذكرتم منكم ومن لم أذكر, فما كان من ذكر لم يكن تفضيلا, وما كان من نسيان لم يكن تجاهلا. شكرا لكل من
ساعدني وعلمني, شكرا لمن شجعني, شكرا لمن دعاني... شكرا لكم جميعا.



REMERCIEMENTS

A notre maître et Président de thèse :

Monsieur le professeur Mohammed ZYANI

Chef de service de Médecine Interne à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

Je vous remercie vivement de l'honneur que vous m'accordez en siégeant et présidant le jury de ce travail.

Nous garderons de vous l'image d'un maître compétent, et d'un homme dont la présence rassure et la parole apaise. Vos connaissances scientifiques et qualités humaines ainsi que votre modestie, charisme et sagesse nous ont profondément marqué.

Veillez trouver, cher Maître, dans ce modeste travail, l'expression de ma très haute considération, ma profonde gratitude et mes sentiments les meilleurs.

A notre maître et Rapporteur de thèse :

Monsieur le professeur Abdessalam BENALI

Professeur agrégé de psychiatrie

Chef de service de psychiatrie à l'hôpital militaire Avicenne

Je vous remercie pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles

Vous avez bien voulu diriger ce travail.

J'ai eu le grand plaisir de travailler sous votre direction et j'ai trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui m'a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

A notre maître et juge de thèse:

Professeur N. TASSI

Chef de service des maladies infectieuses, CHU MED VI de Marrakech

Je vous suis très reconnaissant professeur, pour votre générosité dans votre enseignement et pour votre bienveillance et gentillesse d'avoir acceptée de siéger parmi le jury de ma soutenance de thèse. Il m'est particulièrement agréable de vous exprimer ma profonde gratitude et ma grande estime.

A notre maître et juge de thèse:

Professeur F. MANOUDI

*Professeur de Psychiatrie au service de Psychiatrie universitaire,
CHU MED VI de Marrakech*

Nous vous sommes très reconnaissant professeur, pour avoir accepté, avec gentillesse et bienveillance, d'examiner ce travail, et pour l'honneur que vous m'avez fait de bien vouloir participer à ce jury. Nous avons été marqué par votre Simplicité, la Clarté et la Rigueur de votre enseignement

Que ce travail soit, chère maître, le témoignage de mon estime et ma haute considération.

A notre maître et juge de thèse:

Monsieur le professeur N. RADA

*Professeur agrégé de Pédiatrie au Service de Pédiatrie A, CHU MED
VI de Marrakech*

*Je suis particulièrement touchée par la gentillesse avec laquelle vous
avez bien voulu accepter de juger ce travail. Votre parcours
professionnel, votre compétence incontestable, votre charisme et vos
qualités humaines font de vous un grand professeur et m'inspirent une
grande admiration. Permettez-moi, cher maître de vous exprimer
mon profond respect et ma haute considération.*

*A toute l'équipe de service de Psychiatrie militaire qui a participé à la
réalisation de ce travail et plus particulièrement*

Dr. Jalal:

*Veillez accepter mes remerciements les plus sincères pour votre accueil et
votre attention. Votre modestie et votre gentillesse n'ont d'égale que votre
compétence et savoir.*



ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

APA*	:	American psychiatric association.
APA	:	Accès psychotique aigu.
ATCD	:	Antécédent.
DSM	:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (ou Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.
RCA	:	République centrafricaine.
CP	:	Chimio prophylaxie.
CI	:	Côte d'Ivoire.
EDM	:	Etat dépressif majeur.
EEG	:	Electroencéphalogramme.
ESTP	:	Etat de stress post traumatique.
FAR	:	Force Armée Royale.
FDA	:	Food and Drug Administration.
HMA	:	Hôpital Militaire Avicenne.
IMC	:	Indice de masse corporel
OMS	:	Organisation mondiale de la santé.
ONU	:	Organisation des Nations unies.
OPEX	:	Opération extérieure.
PS	:	Phobie sociale.
RDC	:	République Démocratique du Congo
TAG	:	Trouble d'anxiété généralisée.
TDM	:	Tomodensitométrie.
TP	:	Trouble de panique.
TS	:	Tentative de suicide.



PLAN

CONTEXTE GENERAL	01
I. Géopolitique et économique	02
II. Données épidémiologiques et Enjeux Sanitaires	05
INTRODUCTION	08
MATERIELS ET METHODES	12
I. Matériels de l'étude	13
II. Méthode statistique	15
III. Considérations éthiques	16
RESULTATS ET ANALYSE	17
I. Résultats Descriptifs	18
1. Caractères Sociodémographiques	18
2. Antécédents	22
3. Prophylaxie	26
4. Evaluation psychiatrique	28
II. Résultats analytiques	38
1. Age	39
2. Origine	40
3. ATCD personnels psychiatriques	41
4. ATCD familiaux psychiatriques	42
5. Habitudes toxiques	43
6. Médicaments hépatotoxiques	44
DISCUSSION	45
I. Généralités	46

1. Paludisme et militaires	46
2. Chimio prophylaxie du paludisme	51
3. Mefloquine	62
II. Discussion des résultats	74
1. Caractéristiques de séjours	74
2. Prophylaxie du paludisme	75
3. Troubles psychiatriques	76
4. Facteurs de risque	82
5. Facteurs de protection	89
6. Prise en charge	89
7. Evolution	90
8. Retentissement socio-familial	91
RECOMMANDATION	92
I. Médecin prescripteur	93
II. A l'échelle hospitalière	94
III. L'échelle nationale	95
CONCLUSION	96
ANNEXES	98
RESUMES	109
BIBLIOGRAPHIE	116



CONTEXTE

I. Géopolitique et économique:

"Le Maroc est comme un arbre dont les racines plongent en Afrique avec une frondaison qui respire en Europe". Feu Hassan II le 03 mars 1986 [1].

"Il est bon le jour où l'on rentre chez soi après une longue absence" a affirmé Sa Majesté le roi Mohammed VI après la réadmission du Maroc à l'Union Africaine en janvier 2017 [2].

Le Maroc n'a cessé depuis son indépendance de réaffirmer son identité africaine en plaçant le continent au cœur de ses choix stratégiques. Il a toujours accordé une importance primordiale au développement de ses relations avec ses confrères africains à travers la consolidation de ses relations politiques et l'établissement de partenariats diversifiés et féconds, fidèle en cela aux liens historiques profonds qu'il entretient avec ces pays [3].

Aujourd'hui, sous le règne de Sa Majesté le Roi Mohammed VI, cette vocation africaine a pris une nouvelle dimension en s'inscrivant dans le cadre d'une vision de long terme qui s'appuie sur les vertus de la coopération Sud-Sud et sur l'impératif du développement humain, dans l'établissement de rapports économiques équitables justes et équilibrés [4].

Les échanges commerciaux du Maroc avec les pays africains ont enregistré une nette progression sur la dernière décennie, reflétant les efforts de diversification et de renforcement des relations commerciales avec les pays du Sud. Sur la période 2004-2014, le montant global des échanges commerciaux du Maroc avec le continent africain a augmenté de 13% en moyenne annuelle pour se situer à près de 37,6 milliards de dirhams en 2014, représentant environ 6,4% de la valeur totale des échanges extérieurs du Maroc contre 4,4% en 2004 [3].

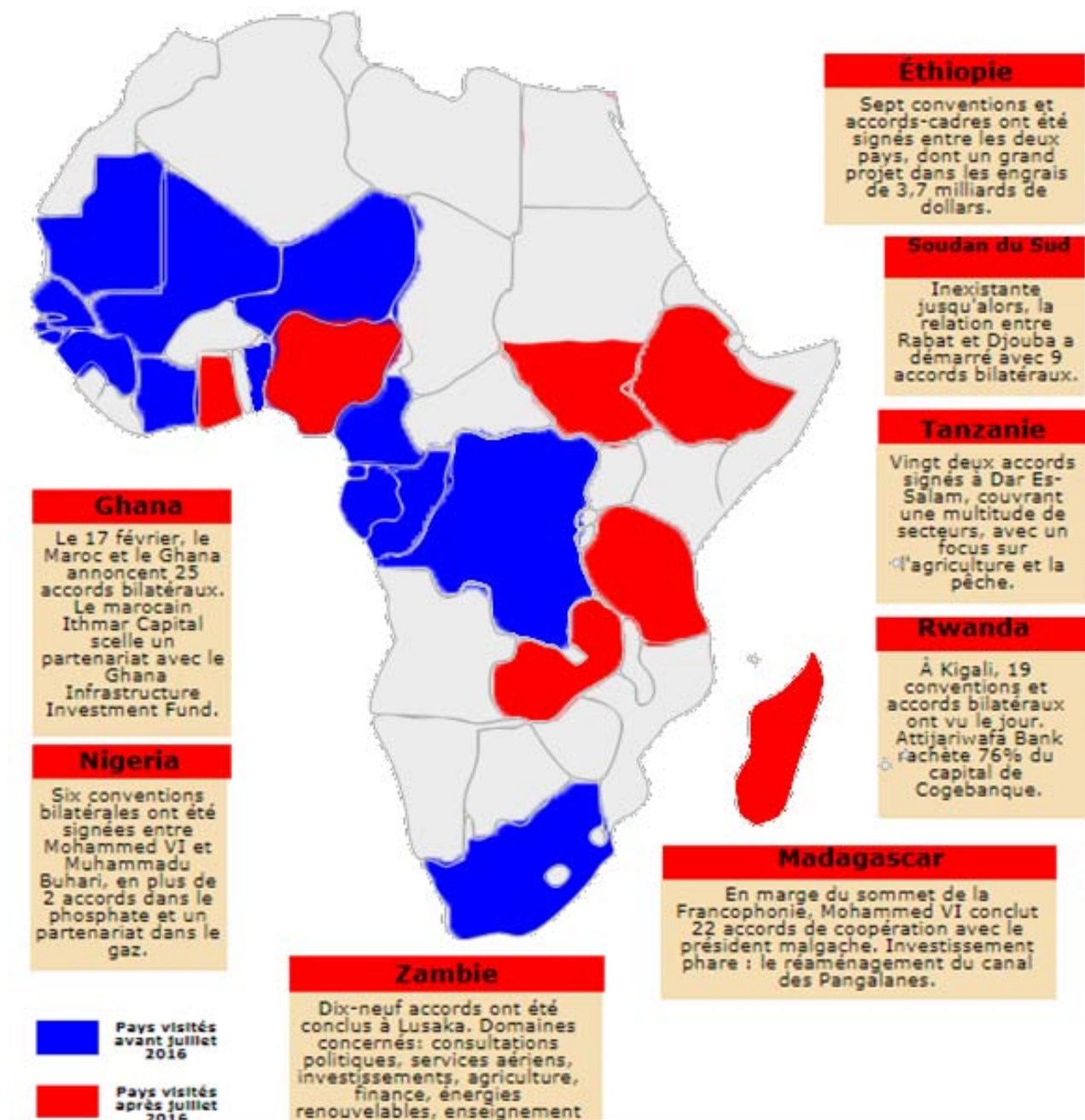
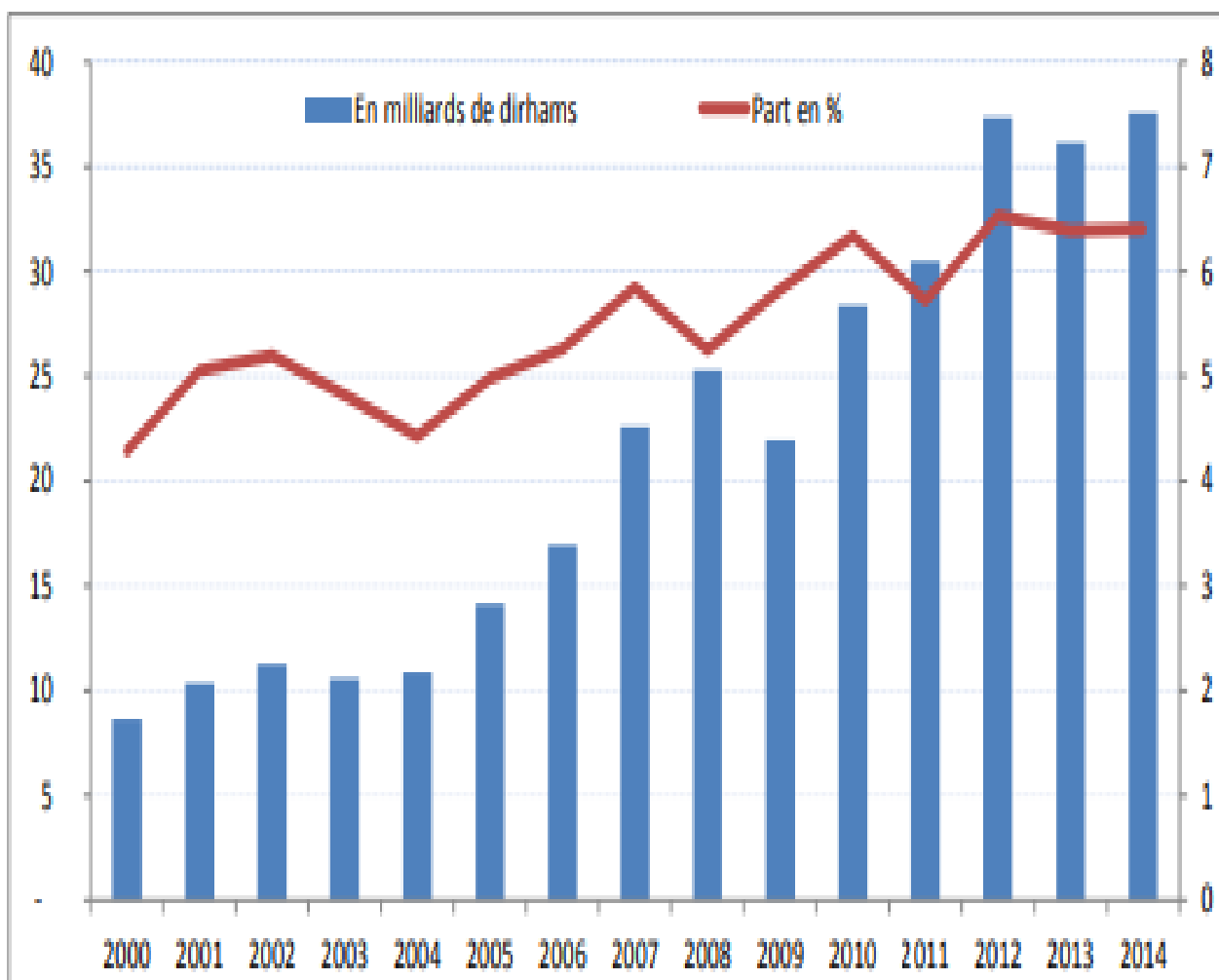


Figure 1 : Les nouveaux accords conclus par SM le roi Mohamed VI en Afrique (2017) [3]



Source : Offices des Changes, élaboration DEPF

Figure 2 : Echanges commerciaux du Maroc avec l'Afrique (en milliards de dirhams) [3].

À côté de ce climat géopolitique et économique favorable, les relations Africo-marocaines posent plusieurs défis d'ordre sanitaire.

II. Données épidémiologiques et Enjeux Sanitaires :

1. Dans L'Afrique:

La plupart des pays d'Afrique ont un système de Santé peu performant. Les difficultés économiques et financières des Etats et la pauvreté maintiennent les pays dans un retard prononcé sur le plan des technologies médicales [8].

Le paludisme reste l'une des maladies infectieuses les plus meurtrières dans l'Afrique : l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que le paludisme provoque près de 429 000 décès chaque année et le décès d'un enfant toutes les 30 secondes en Afrique soit près de 90% des décès dus à cette maladie. [4, 5,6].

C'est toujours l'Afrique subsaharienne qui supporte la charge mondiale du paludisme. En 2015, 90% des cas de paludisme et 92% des décès sont survenus dans 13 pays de cette région. Cependant, le pourcentage d'infections palustres parmi la population à risque en Afrique subsaharienne est passé de 17% en 2010 à 13% en 2015 [6].

2. Au Maroc :

Depuis l'année 2005, aucun cas autochtone de paludisme n'a été enregistré [7] dans notre pays, à l'exception de 3 cas de paludisme sans notion de voyage (paludisme d'aéroport et paludisme transfusionnel) diagnostiqués aux années 2010 et 2011. 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 « exempt de paludisme » par l'OMS en 2010 [8].

En dépit de cet exploit, le risque d'une réintroduction du paludisme n'est pas écarté : vu la persistance des facteurs de risque et de vulnérabilité, particulièrement en relation avec les conditions écologiques favorables à la pullulation du moustique vecteur. Le rôle capital est concerté

La méfloquine (Lariam®) et les troubles psychiatriques (à propos de 34 cas) au niveau de l'Hôpital militaire

entre les départements ministériels de la Santé, de l'Agriculture et de l'Intérieur pour élaborer une stratégie, qui accorde un intérêt particulier à la prévention, au diagnostic, à la prise en charge rapide et adéquate de tous les cas du paludisme importés et aux activités de surveillance épidémiologique et de lutte contre les vecteurs, pour pouvoir maintenir l'élimination du paludisme autochtone au Maroc.

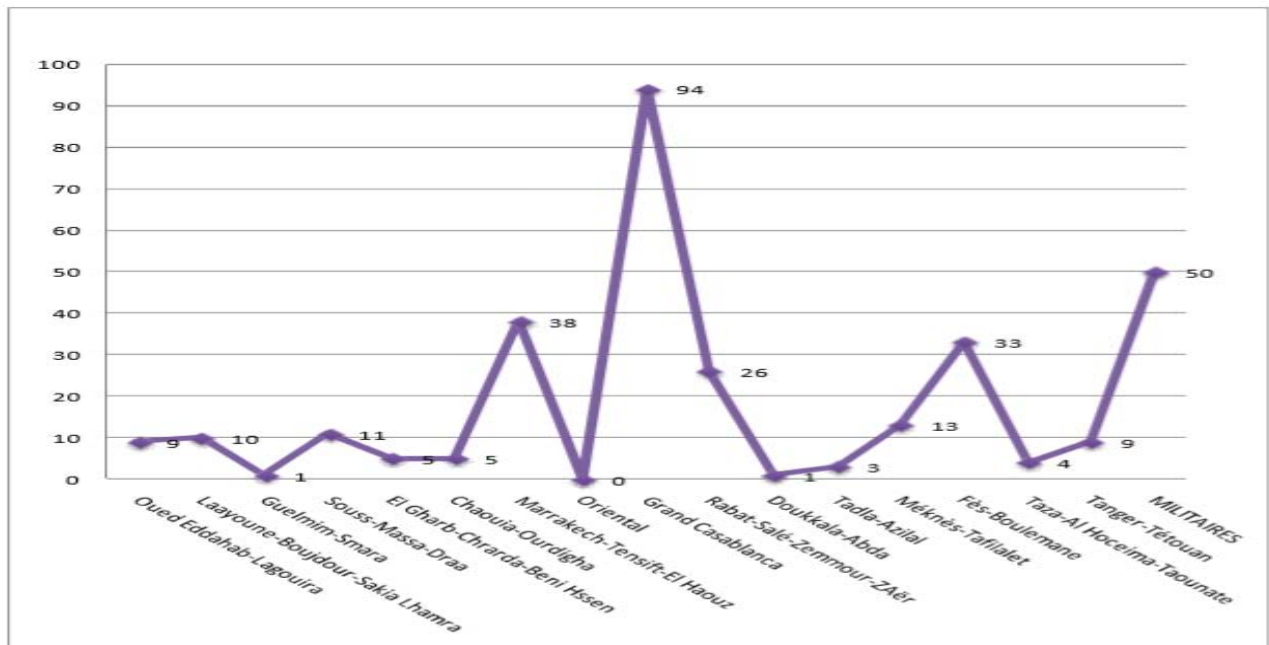


Figure 3: Répartition des examens et des cas de paludisme par province / préfecture au Maroc, année 2011 selon le ministre de sante [8].

A la lumière de ces données, géopolitiques économiques, épidémiologiques et sanitaire le Maroc a considéré La chimioprophylaxie antipaludique comme étant l'une des priorités, voire la pierre angulaire, de sa stratégie nationale de lutte contre les maladies tropicales.

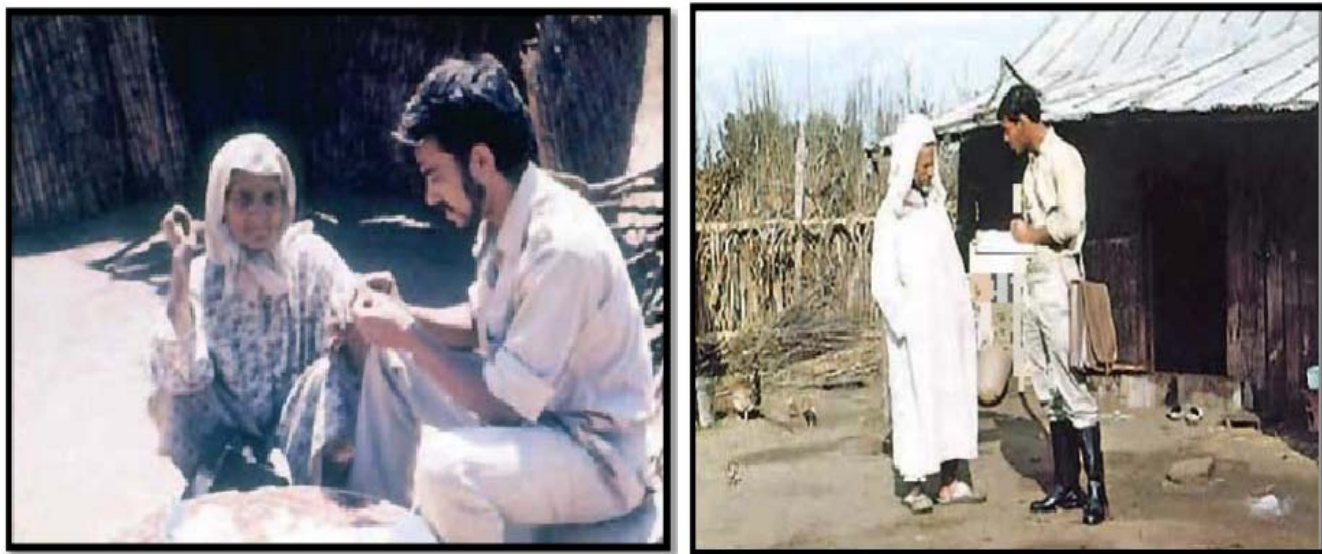


Photo 1 : Infirmier itinérant lors d'une visite à domicile qu'il effectue au milieu rural 1965 [9].



Photo 2 : Equipe de pulvérisation en action au niveau d'une habitation temporaire (1974) [9].



INTRODUCTION

Le paludisme est une maladie infectieuse parasitaire dont l'évolution naturelle peut être grave, voire mortelle. Les différents aspects de sa prise en charge, tant sur le plan thérapeutique que préventif, intéressent principalement le médecin somaticien. Le psychiatre est pourtant également concerné par certains aspects évolutifs de l'accès palustre, comme le neuropaludisme, mais aussi par les complications psychiatriques contemporaines de la chimioprophylaxie, les attitudes psychologiques relatives à l'observance de la chimioprophylaxie l'intéressent également [10]. Les militaires marocains qui servent dans les zones endémiques sont particulièrement concernés par ces différents aspects. Au-delà des risques individuels encourus par les personnels, les conséquences sur la disponibilité opérationnelle peuvent être importantes.

Tout séjour en zone impaludée impose une chimioprophylaxie dont le choix thérapeutique est en fonction du profil de résistance des souches de *plasmodium* présentes dans la région. Cette chimioprophylaxie antimalarique doit être renforcée par des moyens de prévention anti-vectorielle (insecticide corporel, moustiquaire, habits longs, etc.).

À l'instar de plusieurs pays, le Maroc a déployé ses militaires pour des missions de maintien de la paix et de soutien sanitaire dans plusieurs régions africaines de zone 3 où le paludisme à *plasmodium falciparum* représente la première cause de mortalité de la population [11].

En 2001, la doxycycline, la méfloquine et l'association atovaquone-proguanil étaient recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour la chimioprophylaxie antimalarique à longue durée dans les zones chloroquino-résistantes. [5, 6]. C'est le cas des missions internationales militaires ou celles de l'Organisation des Nations Unies (ONU). Durant leur séjour en zone endémique, presque la totalité des soldats marocains prennent la méfloquine. La doxycycline est réservée aux cas de contre indication ou d'effets indésirables à la méfloquine [12].

La méfloquine est commercialisée au Maroc sous le nom de Lariam®. C'est un antipaludéen de synthèse [13], dérivée de la quinine, actif en prophylaxie et en traitement curatif sur les formes

sanguines asexuées des espèces plasmodiales pathogènes pour l'homme .Elle est, surtout, efficace sur les parasites résistants aux autres antipaludéens [12,14].

En 1985, la méfloquine a été utilisée pour la première fois en chimioprophylaxie antipaludéenne, cette indication ayant été approuvée par la FDA (Food and Drug Administration) en 1989 [15]. Depuis lors, plus de 20 millions de personnes ont pris la méfloquine en chimioprophylaxie contre 1,6 million pour le traitement du paludisme [14]. En prophylaxie, elle est prescrite pour les séjours à risque dans les pays du groupe 3[16]. La biodisponibilité de la méfloquine est supérieure à 85 % et sa demi-vie moyenne d'élimination varie de 2 à 4 semaines (3 semaines en moyenne) d'où sa prise hebdomadaire [13, 17,18].

La méfloquine provoque plusieurs types des effets indésirables neuropsychiques qui peuvent causer une mauvaise observance de la chimioprophylaxie [19, 20,21].ces effets psychiatriques sont très protéiformes, on les classe souvent en 2 catégories :

- Troubles psychiatriques légers, ils sont plus fréquents et plus courants : une fatigue, des troubles de l'équilibre, une insomnie, des troubles de la concentration et de la mémoire [22,7]. Ces effets secondaires minimes sont plus rarement déclarés au centre de pharmacovigilance [23].
- Troubles psychiatriques graves [24,25], ils sont représentés essentiellement par les attaques de panique, les psychoses aiguës avec délire souvent paranoïde, les tendances suicidaires, les troubles de l'humeur essentiellement l'EDM (Etat dépressif majeur) et l'excitation maniaque.

Dans une situation d'impaludation sévère la survenue de troubles neuropsychiques est fréquente. L'absence de parasitémie n'élimine pas un neuropaludisme, les lames <<négatives>> ne sont pas exceptionnelles et les formes psychiques, peu ou non fébriles, doivent être rappelées. Ceci souligne l'importance du diagnostic différentiel entre les troubles neuropsychiques, d'origine parasitaire ou iatrogène secondaire à la prise de la méfloquine [26].

L'objectif de notre travail est d'évaluer et de caractériser, de façon rétrospective, les différents types d'effets indésirables psychiatriques, secondaires à la méfloquine, développés par nos soldats et de dépister d'éventuels facteurs prédictifs de survenue de ces troubles.



*MATÉRIELS
ET MÉTHODES*

I. Matériels de l'étude :

1. Type d'étude :

Nous avons mené une étude rétrospective à visée descriptive et analytique.

2. Population cible :

L'étude a concerné les dossiers de 34 patients militaires recrutés lors des consultations externes de psychiatrie, ainsi que certains malades hospitalisés au service de psychiatrie à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech. Sur une période de 13 ans allant de janvier 2004 au décembre 2017.

3. Critères d'inclusions et d'exclusions

➤ Critères d'inclusion :

Patients militaires ayant utilisé la méfloquine comme chimioprophylaxie antipaludique.

➤ Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de l'étude les patients qui présentent l'une des situations suivantes :

- Patients prenant des antipaludiques autres que la méfloquine.
- Patients présentant un neuropaludisme ou un accès palustre pouvant expliquer la symptomatologie psychiatrique (arguments cliniques et paracliniques : test de diagnostic rapide, Frottis sanguin, goutte épaisse)
- Dossiers non exploitables.

4. Moyen diagnostique :

L'APA*(American psychiatric association) a publié le DSM-5 [26] en mai 2013, ce qui marque la fin de l'ère DSM IV [27] .mais parce que nous traitons des dossiers médicaux recrutés depuis 2004, nous allons utiliser le DSM IV, pour évaluer les différents troubles psychiatriques, afin d'homogénéiser les critères diagnostiques dans notre échantillon.

L'association de ces troubles psychiatriques à une origine iatrogène de la chimioprophylaxie se base sur les arguments suivants [16, 24,26] :

- le rapport de proximité entre l'épisode pathologique/prise de la méfloquine.
- la régression des signes à l'arrêt du traitement.

5. Méthode de recueil des données :

La collecte des données a été réalisée à partir des registres d'hospitalisation et des dossiers de consultation au moyen d'une fiche d'exploitation (voir annexe I), comprenant les informations suivantes :

- Caractéristiques sociodémographiques des patients.
- Antécédents.
- Opération extérieure.
- Troubles psychiatriques.
- Prise en charge : chimique et Psychologique.
- Evolution.
- Facteurs de protection psychiques
- Retentissement socio familial.

- Examen somatique.
- Examens paracliniques.

6. Méthode de recherche bibliographique :

Nous avons effectué une recherche sur les articles traitant les effets psychiatriques de la méfloquine, sur la bibliothèque de MEDLINE, HINARI, Pub Med et Science Direct en utilisant les mots clés suivants :

- Méfloquine
- LARIAM
- Paludisme
- Chimio prophylaxie antipaludique
- Troubles psychiatriques
- Facteurs de risqué

II. Méthode statistique :

L'analyse statistique s'est basée sur deux méthodes:

- Une analyse descriptive à deux variables: qualitative et quantitative.
 - Pour les variables qualitatives, nous avons utilisé des pourcentages.
 - Pour les variables quantitatives, nous avons utilisé des moyennes.
- Une analyse bi variée: la réalisation de cette analyse a fait appel à des tests Statistiques notamment:
 - Le test de Student pour comparer deux moyennes.

- Le test khi2 pour la comparaison de pourcentages.

Le logiciel utilisé au cours de l'étude est le SPSS 17 .0, avec un seuil de signification fixé à

P < 0,05

III. Considérations éthiques :

- Nous avons effectué notre étude dans le respect strict des principes fondamentaux de la recherche médicale.
- L'analyse rétrospective des dossiers médicaux a débuté après l'accord des différents chefs de service.
- Pour respecter le secret médical, nous avons veillé à assurer l'anonymat durant les différentes phases de l'étude et ceci grâce à un système de codification des fiches d'exploitation.



RESULTATS

I. Résultats descriptifs :

1. Caractères sociodémographiques:

1.1. Age:

- L'âge moyen de nos patients était de 35ans.
- Le pic de fréquence se situait entre 30 et 39 ans avec un taux de 58,82%(soit : 20 patients).
- Les extrêmes d'âge étaient de 27ans et 47ans.

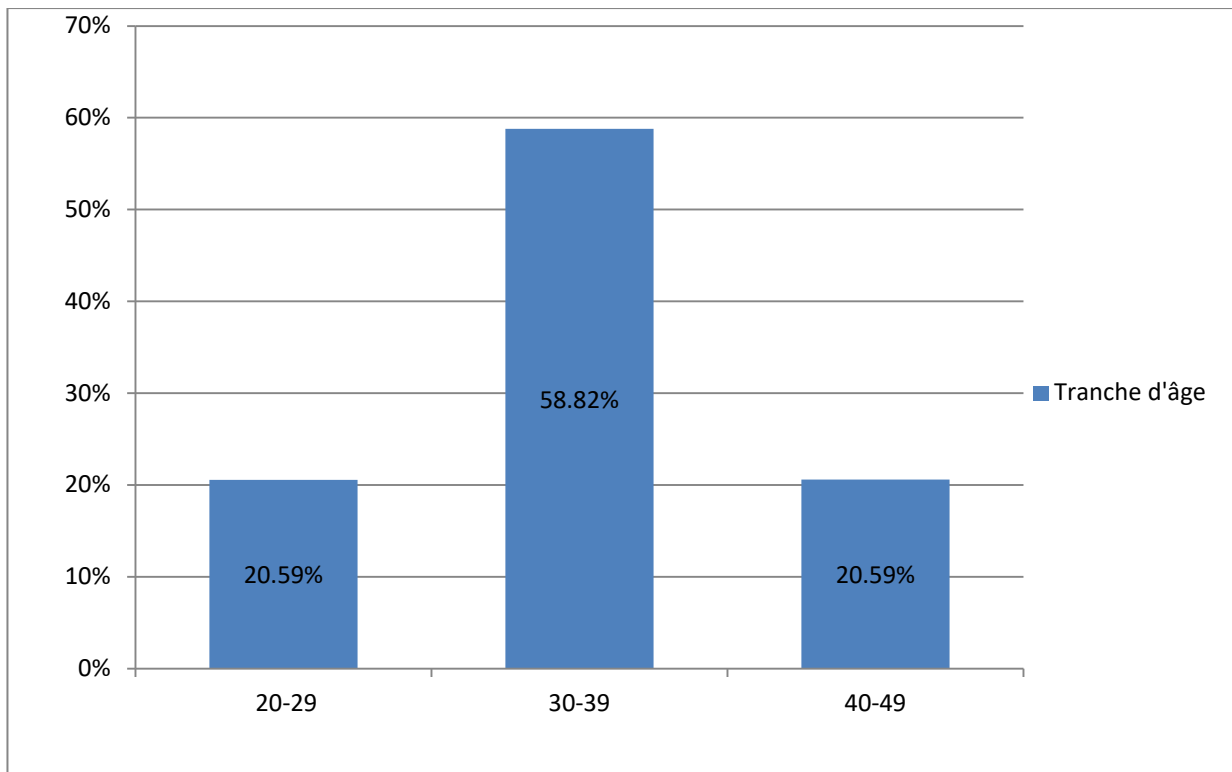


Figure 1: Répartition des patients selon l'âge.

1.2. Sexe :

- Tous nos patients étaient de sexe masculin.

1.3. Origine:

- Les deux tiers (67.65%) des patients étaient d'origine rurale.

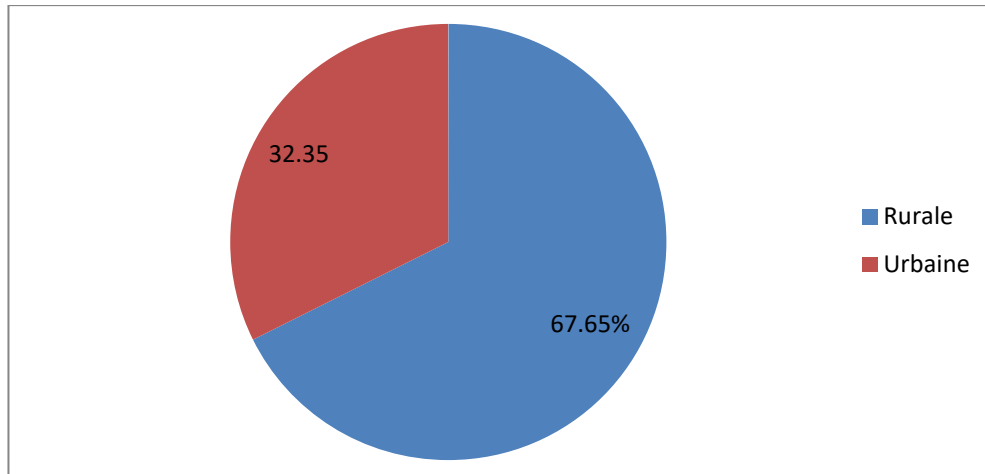


Figure 2: Répartition des patients selon l'origine.

1.4. Situation matrimoniale:

- Dans l'ensemble des patients étudiés, 67.65% étaient mariés, 29.41% étaient célibataires et 2.94% étaient divorcés.

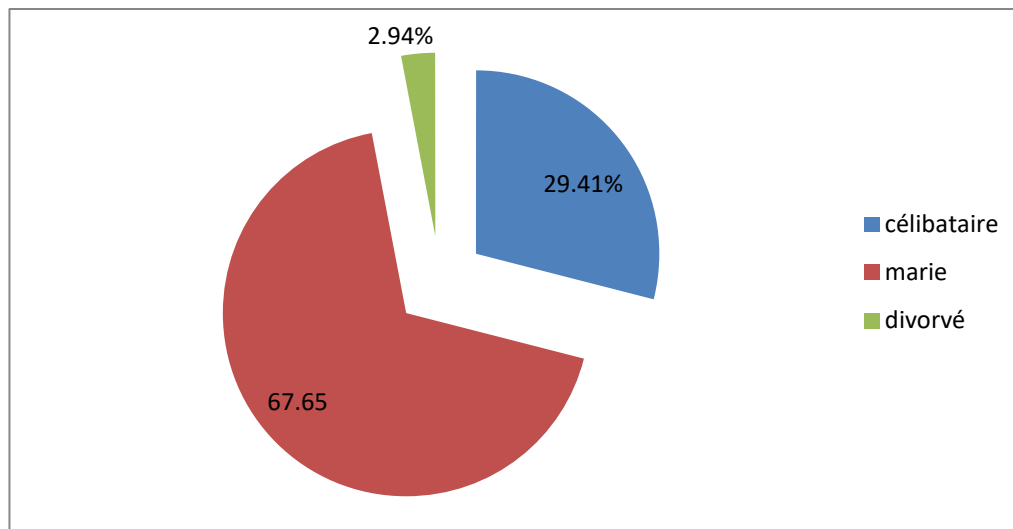


Figure 3 : Situation matrimoniale.

1.5. Niveau d'étude:

- Les niveaux d'étude de nos malades sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau I : Répartition des patients selon le niveau d'étude

Niveau d'études	Nombre	Pourcentage
Primaire	2	5.88%
Secondaire	14	41.17%
Bac	6	17.64%
Bac+	12	35.29%
Total	34	100%

1.6. Revenu mensuel:

Le revenu mensuel de nos patients se répartit comme suit :

- 50% ont un revenu situé entre 3000–6000 Dh.
- 47% ont un revenu mensuel Inférieur à 3000 Dh.
- Et 3% des patients ont un revenu mensuel supérieur à 6000 Dh.

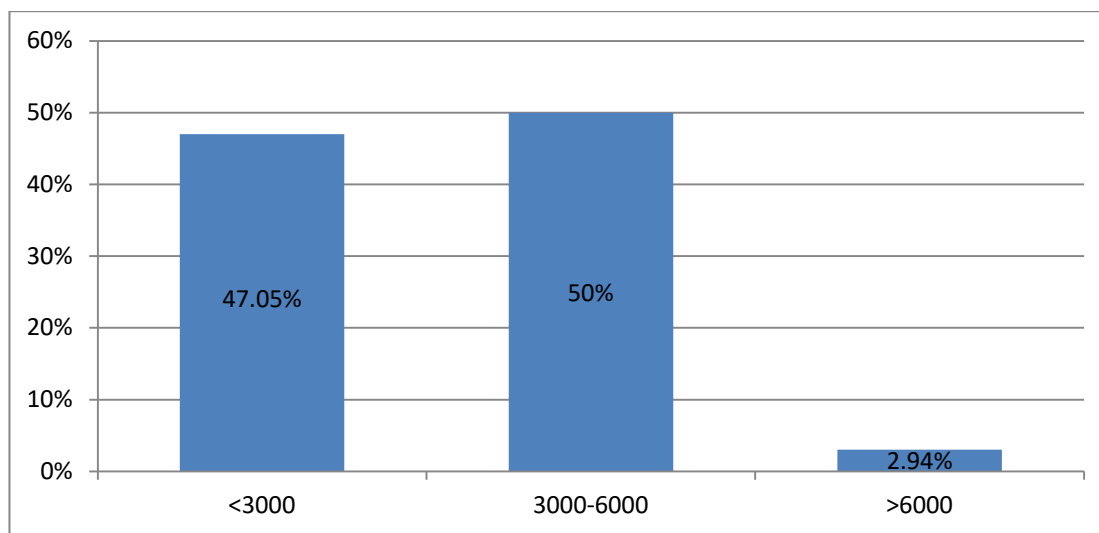


Figure 4: Répartition des patients selon le revenu mensuel.

Tableau II : Récapitulatif des caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée.

Caractéristiques	Effectif	Pourcentage
Age :		
– 20–29	7	20.59%
– 30–39	20	58.82%
– 40–49	7	20.59%
Sexe :		
– Masculin	34	100%
Origine :		
– Rurale	23	67.65%
– Urbaine	11	32.35%
Situation familiale :		
– Célibataire	10	29.41%
– Marié	23	67.65%
– Divorcé	1	2.94%
Niveau d'étude :		
– Primaire	2	5.88%
– Secondaire	14	41.17%
– Lycée	6	17.64%
– Bac+	12	35.29%
Revenu mensuel:		
– <3000Dh	16	47.05%
– 3000–6000	17	50%
– >6000	1	2.94%

2. Antécédents :

2.1. Personnels :

a. Antécédents personnels psychiatriques :

- Les antécédents psychiatriques prédominaient sur les antécédents médicaux et chirurgicaux, nous les avons retrouvés chez la moitié (52.94%) des patients (soit 18 patients).
- L'anxiété était l'antécédent psychiatrique le plus retrouvé (26.47%).

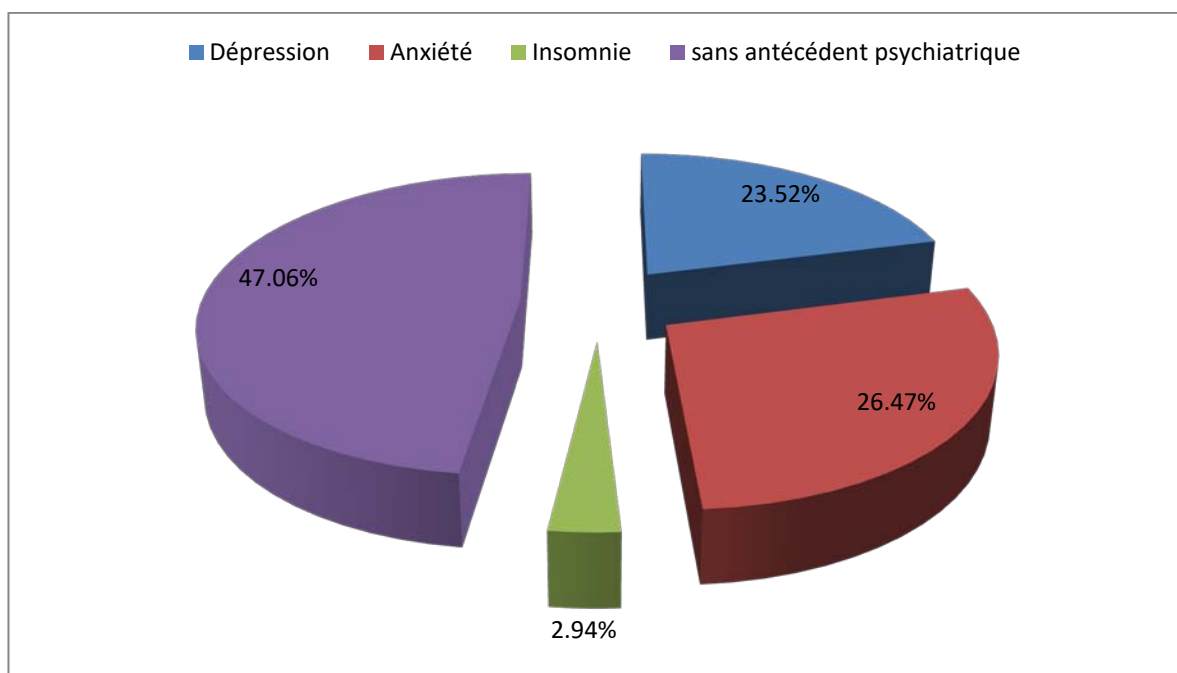


Figure 5: Répartition des patients selon les antécédents personnels psychiatriques.

b. Antécédents de Tentative de suicide (TS) :

- Deux de nos patients (5.88%) avaient commis des tentatives de suicide.
- Elles étaient commises il y a deux ans pour le premier patient et dix ans pour le deuxième.

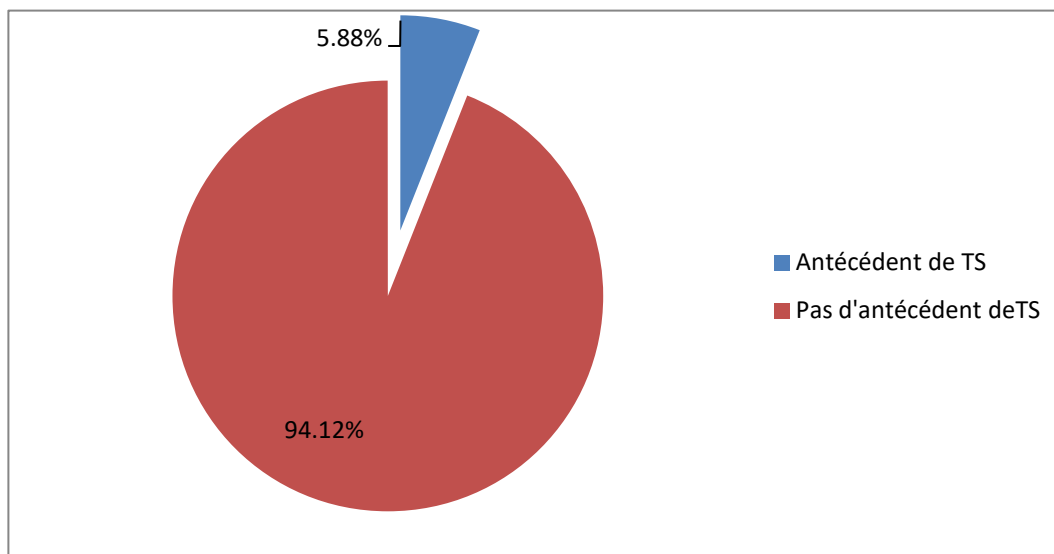


Figure 6 : Répartition des patients selon les antécédents de TS.

c. Antécédents d'Addiction:

- Plus des 2/3 de nos patients (67%) avaient des habitudes toxiques.
- Le tabac et l'alcool furent les substances les plus consommées.
- Le taux de consommation a atteint 44.11% pour le tabac, et 23.52% pour l'alcool.

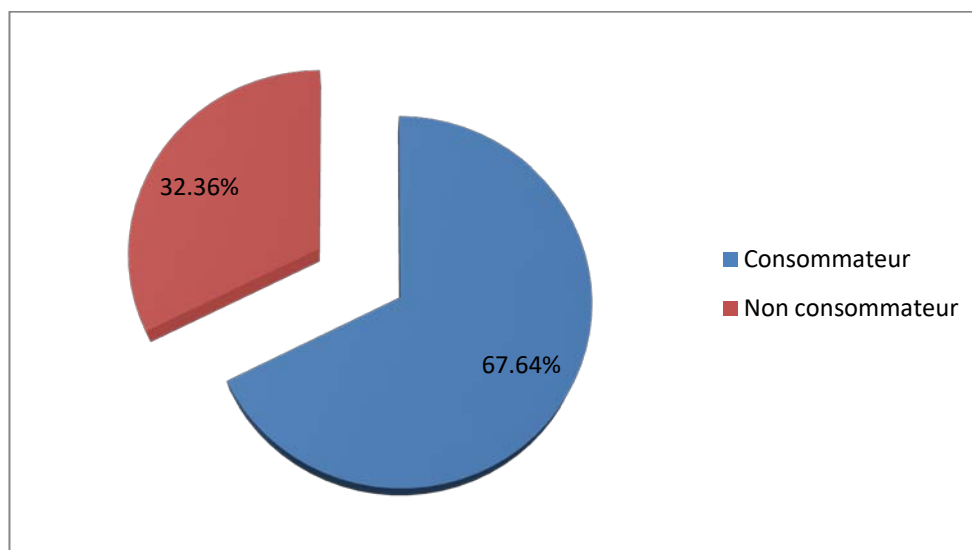


Figure 7: Répartition des patients selon leurs habitudes toxiques.

Tableau III : Répartition des patients selon leur dépendance aux habitudes toxiques

Toxique	Nombre	Pourcentage
Tabac	15	44.11%
Alcool	8	23.52%
Cannabis	3	8.82%

d. Antécédents de prise du médicament hépatotoxique:

- La prise de médicament hépatotoxique était présente chez 8.82 % des patients.

Tableau IV : Répartition des patients selon leurs ATCD de prise médicamenteuse

Médicament	Posologie	Nombre (%)
Amlodipine	5mg /jour	1(2.94%)
Valporate de sodium	20mg /kg/jour	1(2.94%)
Acide salicylique	500mg /4h	1(2.94%)

e. Juridiques :

- Aucun patient n'avait d'antécédents juridiques dans notre série.

2.2. Antécédents familiaux :

- Les antécédents psychiatriques familiaux été retrouvés chez 11.76% des patients (4cas).
- La dépression était l'antécédent familial psychiatrique retrouvé chez les quatre cas.

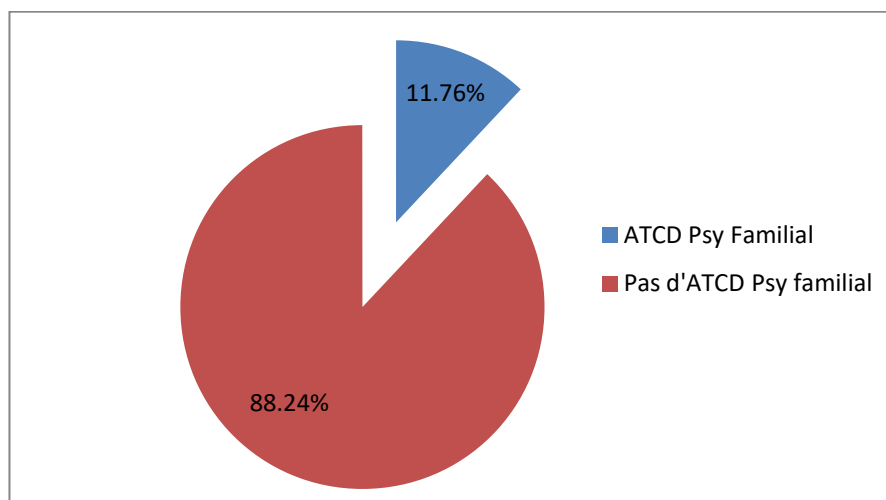


Figure 8: Répartition des patients selon les antécédents psychiatriques familiaux.

Tableau V : Récapitulatif des antécédents de la population étudiée

Caractéristiques	Effectif	Pourcentage
Les antécédents personnels psychiatriques avant l'hospitalisation		
– Total	18	52.94%
– Dépression	8	23.52%
– Insomnie	1	2.94%
– Anxiété	9	26.47%
Les antécédents personnels d'abus de substances		
– Tabac	15	44.11%
– Alcool	8	23.52%
– Cannabis	3	8.82%
Antécédents personnels de tentative de suicide	2	5.88%
Antécédents personnels judiciaires	0	0%
Antécédents personnels de prise médicamenteuse :		
–Acide salicylique	1	2.94%
–Valporate de sodium	1	2.94%
–Amlodipine	1	2.94%
Les antécédents psychiatriques familiaux :		
– Dépression	4	11.76%

3. Prophylaxie :

3.1. Pays de séjours :

La Côte d'Ivoire(CI) représentait le pays le plus visité par nos militaires (14cas soit 41.17%), suivie par la république centrafricaine(RCA) (11cas soit 32.35%) puis la république démocratique du Congo(RDC) (9 cas soit 26.47 %).

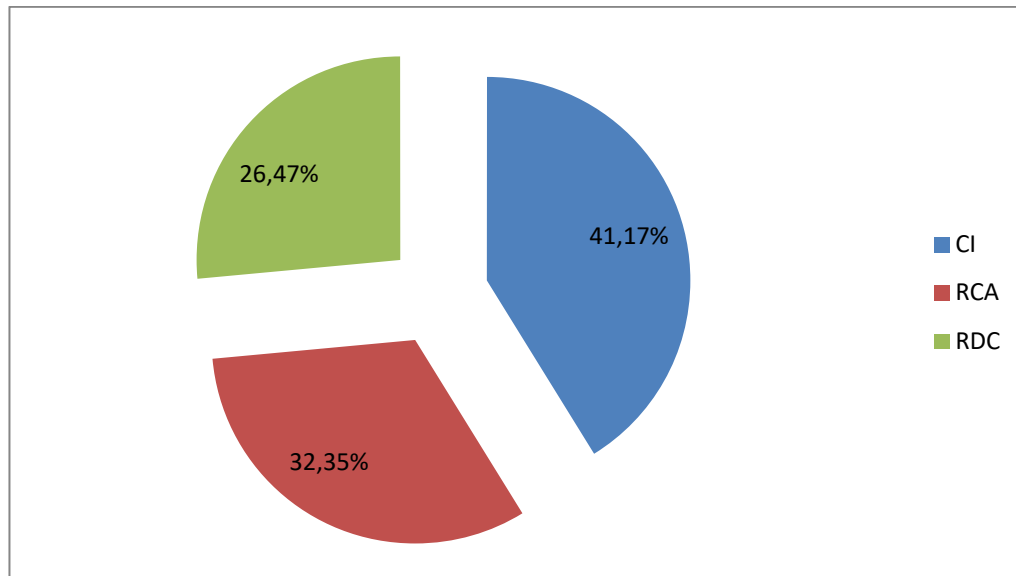


Figure 9 : Répartition des patients selon les pays de séjours.

3.2. Motif de séjours :

Nos patients étaient des militaires faisant partie des contingents marocains aux pays subsahariens.

3.3. Protection anti vectorielle :

- 38% de nos patient n'ont utilisé aucun moyen de protection.
- Seuls 26.47% des patients ont respecté tous les mesures de protection pendant leurs missions.

Tableau VI : Répartition des moyens de protection anti vectorielle selon leurs utilisations.

Moyen de protection	Vêtement long	Moustiquaire	Répulsif
Nombre(%)	16(47.05%)	21(61.76%)	8(26.47%)

3.4. Chimioprophylaxie:

a. Durée de la chimioprophylaxie :

- Dans notre travail la durée moyenne de chimioprophylaxie était de 3 mois avec des extrêmes compris entre 15 jours et 6 mois.

b. Observance de la chimioprophylaxie :

- La chimioprophylaxie se faisait par une prise hebdomadaire d'un comprimé de 250mg de méfloquine, habituellement, d'une façon collective sous la supervision d'un responsable.
- Tous les militaires ont rapporté une bonne observance de cette prophylaxie pendant le séjour.
- Un cas a rapporté l'arrêt du traitement après son retour au Maroc.
- Donc le taux d'une bonne observance était globalement de 97.06% (n=33).

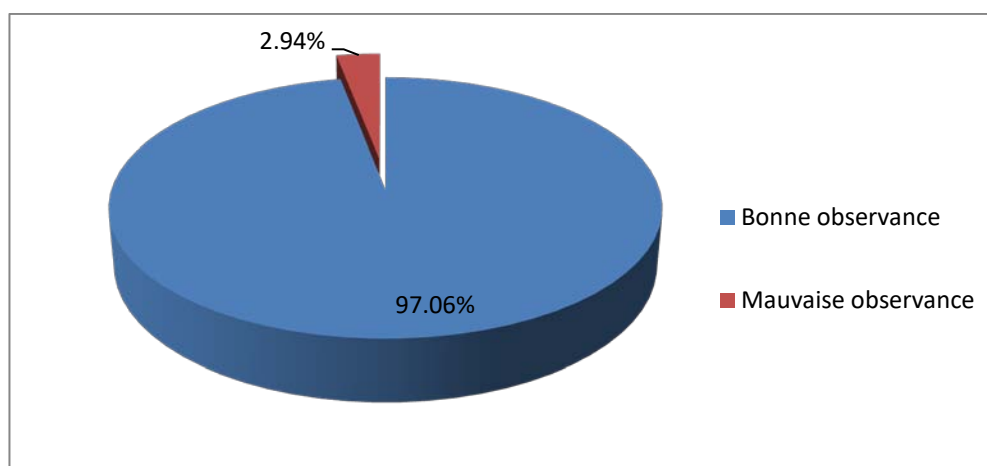


Figure 10: Observance de la méfloquine.

4. Evaluation psychiatrique:

4.1. Délai d'apparition des troubles :

- La majorité (87%) des troubles apparaissaient avant la 5eme semaine du traitement.

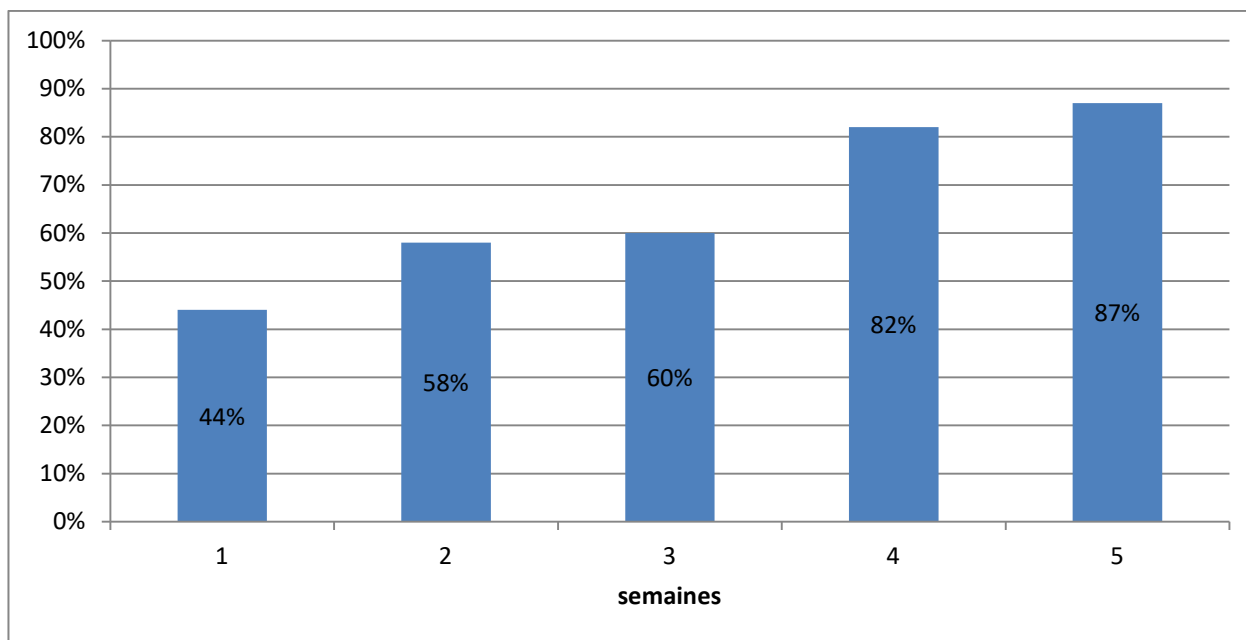


Figure 11 : Délais d'apparition des troubles psychiatriques (semaines).

4.2. Durée des troubles psychiatriques :

- La durée des troubles psychiatriques variait entre deux semaines et un an avec une durée moyenne de 4mois.

4.3. Troubles psychiatriques:

L'évaluation psychiatrique a révélé, en ordre décroissant, les constatations suivantes :

- Troubles de l'humeur : 15 patients (44.11%).
- Troubles anxieux : 11 patients (32.35 %).
- Troubles du sommeil: 6 patients (17.64%).

- Troubles psychotiques : 2 patients (5.88%).
- Troubles cognitifs : 2 patients (5.88%).
- Le risque suicidaire : 2 patients (5.88%).

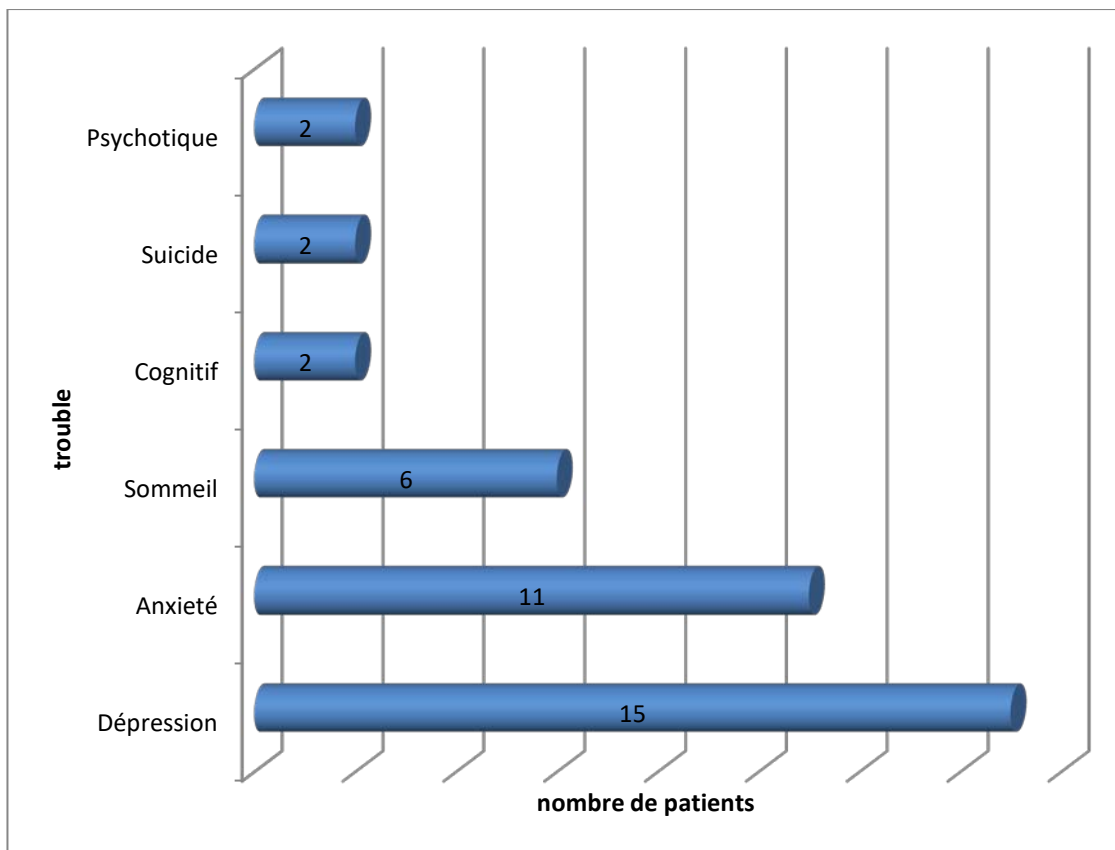


Figure 12: Prévalence des troubles psychiatrique.

4.1. Dépression :

- La fréquence de la dépression, dans notre étude, était de 44.11% dont 38.23% d'épisode dépressif majeur(EDM) et 5.88% de mélancolie.

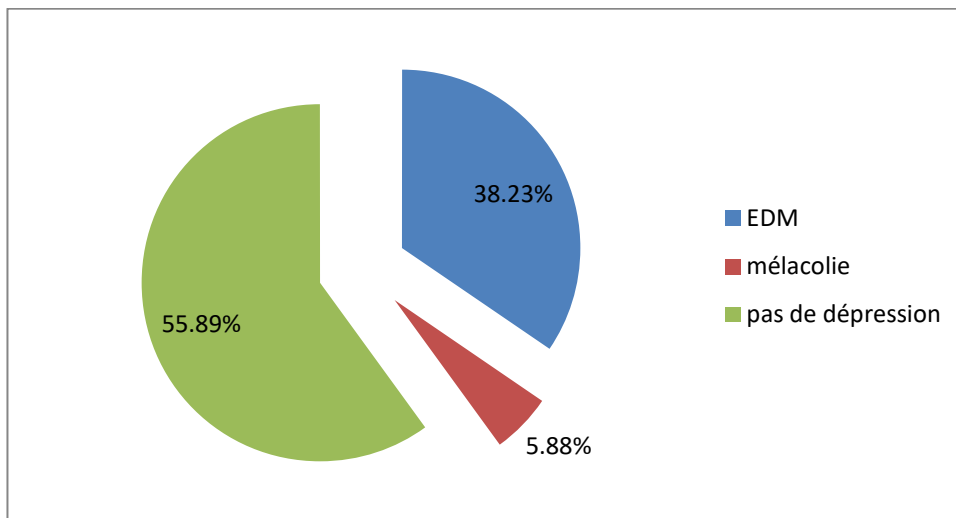


Figure 13: Prévalence de la dépression .

4.2. Etat maniaque:

- Nous n'avons pas noté d'état maniaque dans notre étude.

4.3. Troubles anxieux:

- 32.35 % des patients avaient des troubles anxieux dont 26.4% de trouble de panique (TP) et 5.88% d'anxiété généralisée (TAG).

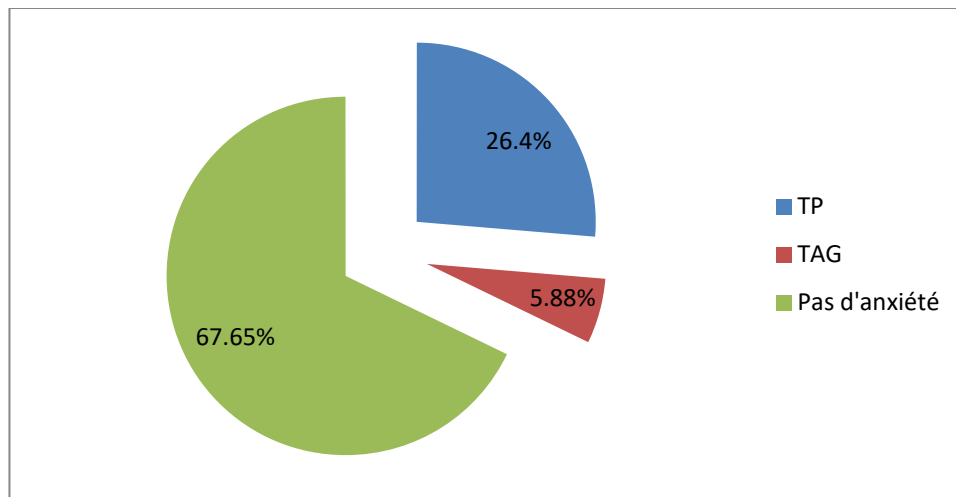


Figure 14 : Prévalence des troubles anxieux.

4.4. Le suicide :

- Dans notre travail, la prévalence de tentative de suicide était de 5.88% soit 2 patients.

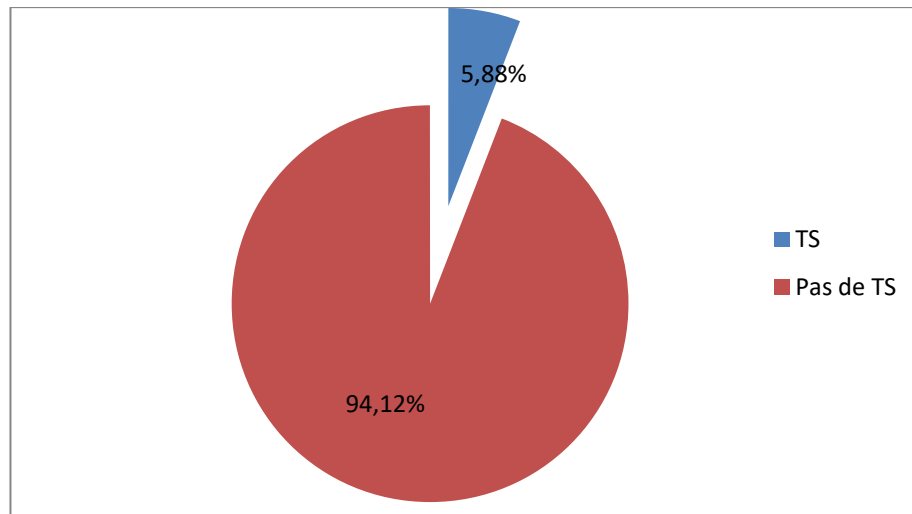


Figure 15 : Prévalence des TS.

4.5. Troubles psychotiques:

- L'accès psychotique aigu (APA) était présent chez 5.88 % des patients.

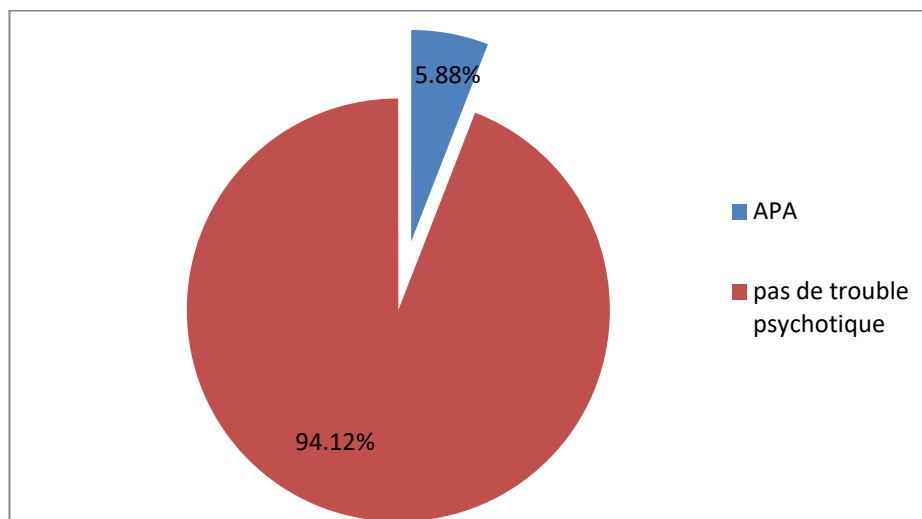


Figure 16 : Prévalence des troubles psychotiques.

4.6. Trouble du Sommeil :

- L'insomnie d'endormissement et le cauchemar représentaient les deux troubles du sommeil retrouvés dans notre série.

Tableau VII : Répartition des Troubles de Sommeil:

Type de trouble de sommeil	Nombre(%)
Insomnie seul	
- Insomnie d'endormissement	4(11.76%)
- Insomnie du milieu de la nuit	0(0%)
- Insomnie du petit matin.	0(0%)
Hypersomnie	0(0%)
Parasomnie seul (cauchemar)	0(0%)
Mixte (insomnie cauchemar)	2(5.88%)
Total	6(17.64%)

4.7. Troubles Cognitifs :

- Dans notre étude, 5.88% des patients avaient des troubles cognitifs à type d'amnésie.

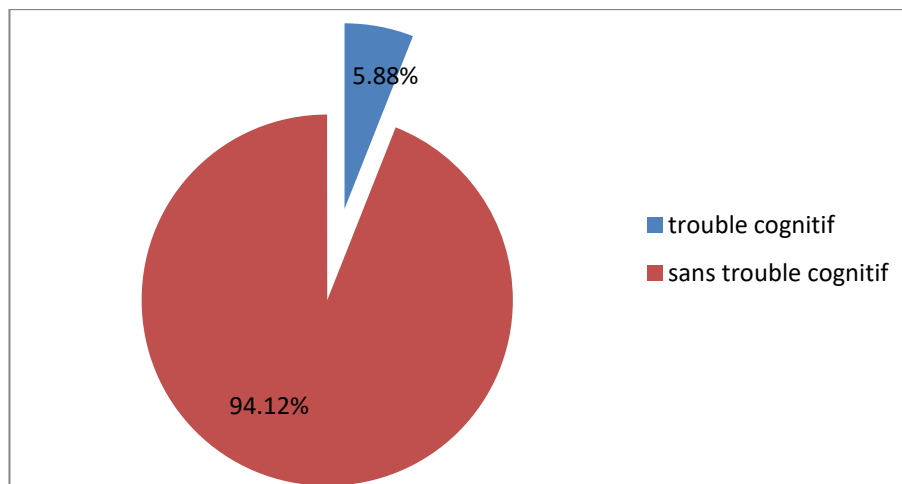


Figure 17: Prévalence des troubles cognitifs.

Tableau VIII : Récapitulatif des troubles psychiatriques

Troubles psychiatrique	Effectif	Pourcentage	Type N (%)
Dépression	15	44.11%	EDM : 13(38.23%) Mélancolie 2(5.88%)
Anxiété	11	32.35 %	TP : 9(26.47%) TAG : 2(5.88%)
Suicide	2	5.88%	TS : 5.88
Psychotique	2	5.88%	APA : 2 (5.88%)
Sommeil	6	17.64%	Insomnie : 4(11.76%) Cauchemar : 2(5.88%)
Cognitif	2	5.88%	Amnésie lacunaire 2(5.88%)

4.4. Association des différents troubles Mentaux :

- Le couple dépression-anxiété était l'association pathologique la plus fréquente (3 cas) dans notre étude.

Tableau IX : Croisement des différents troubles mentaux :

	Dépressif	Anxieux	Psychotique	Suicide	Sommeil	Cognitif
Dépressif						
Anxieux	8.82%					
Psychotique	0%	0%				
Suicide	5.88%	0%	0%			
Sommeil	0%	0%	0%	0%		
Cognitif	0%	0%	0%	0%	3%	

4.5. Prise en charge :

a. Lieu de traitement :

- L'hospitalisation était nécessaire chez 11.76% des patients (4 cas) : 2 cas de mélancolie et 2 cas d'APA.

b. Durée de traitement :

- La durée moyenne de traitement pour toutes les modalités thérapeutiques était de 5 mois.
- Les extrêmes : 2 semaines et un an.

c. Moyen de traitement :

➤ **Arrêt de méfloquine :**

- L'arrêt de méfloquine été adopté chez tous nos patients (remplacée par la doxycycline).

➤ **Chimiothérapie :**

- Les antidépresseurs représentaient la classe pharmaceutique la plus utilisée avec un taux de 55.88% (27patients).

Tableau X : Récapitulatif de la prise en charge thérapeutique :

		Nombre	Pourcentage
Lieu de traitement	Hospitalisation	4	12%
	Ambulatoire	30	88%
Chimiothérapie	Antidépresseurs	19	55.88%
	Anxiolytiques	8	23.52%
	Neuroleptiques	2	5.88%
	Hypnotiques	5	14.7%

4.6. Facteurs de protection :

a. Soutien psychologique de la famille :

- 61.76% des patients de notre série bénéficiaient d'un soutien psychologique de la part de leurs familles

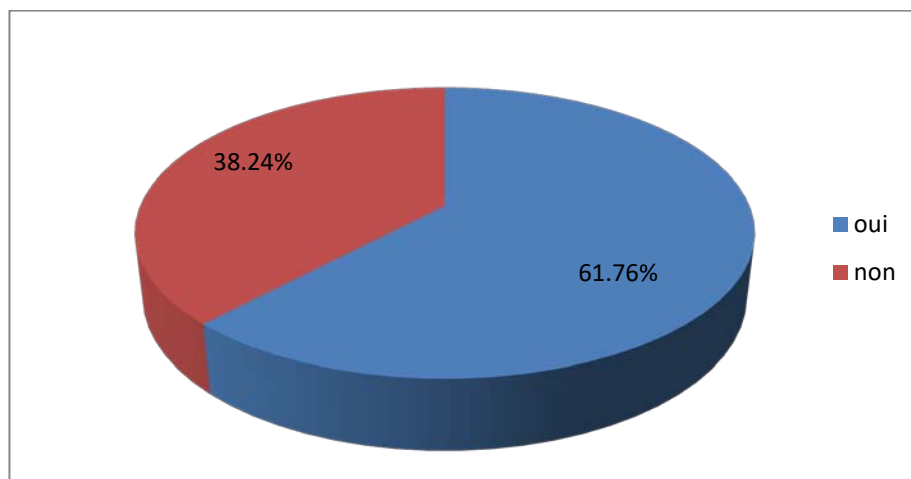


Figure 18: Répartition des patients selon le soutien psychologique de la famille

b. Appui financier :

- La majorité (85.29%) % de nos patients n'avait pas un appui financier.

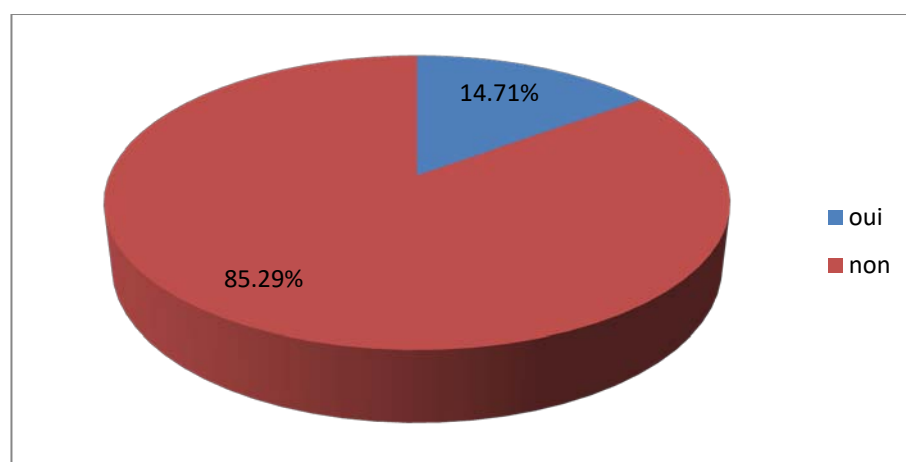


Figure 19: Répartition des patients selon la présence ou non d'un appui financier

c. Activité sociale :

- Dans notre série, seuls 6% des patients participent aux activités sociales.

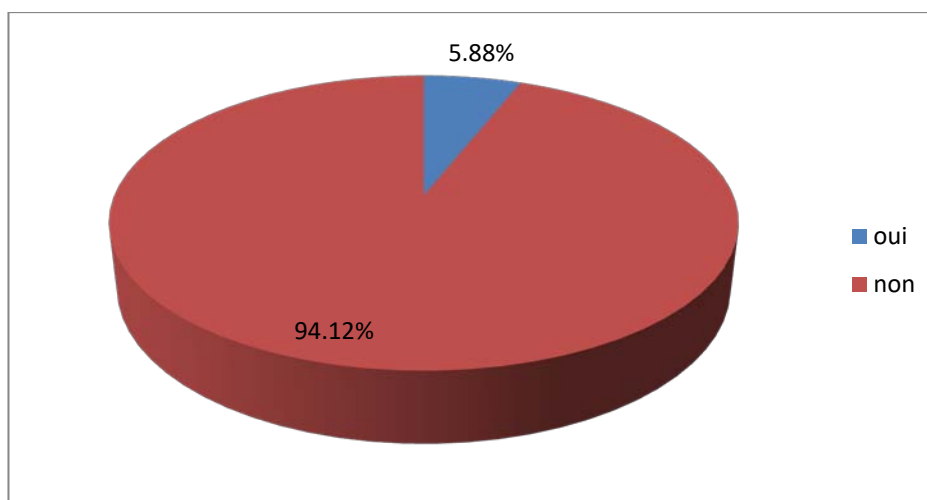


Figure 20 : Répartition des malades selon leur participation aux activités sociales

Tableau XI : Récapitulatif des facteurs de protection.

Caractéristiques	Effectif	Pourcentage
Soutien psychologique de la famille :		
- Oui	21	61.76%
- Non	13	38.24%
Appui financier :		
- Oui	5	14.71%
- Non	29	85.29%
Activité sociale:		
- Oui	2	5.88%
- Non	32	94.12%

4.7. Retentissement socio familial :

a. Vie de couple et famille :

- 22 patients (soit 64.7%) de notre échantillon étaient mariés, dont un seul a affirmé que la maladie a eu un retentissement sur sa vie de couple.

b. Travail :

- 8.82 % des patients ont affirmé que le trouble psychiatrique a retenti sur leur travail.

c. Loisirs :

- 3 patients soit 8.82 % ont déclaré que le trouble psychiatrique a eu un retentissement sur leurs loisirs.

Tableau XII : Récapitulatif du retentissement socio familial :

Caractéristiques	Effectif	Pourcentage
Vie de couple:		
- Oui	1	2.94 %
- Non	21	61.76%
- Non applicable	12	33 .29 %
Le travail:		
- Oui	3	8.82%
- Non	31	91.18%
Loisirs:		
- Oui	3	8.82%
- Non	31	91.18%

4.8. Evolution :

- Nous avons noté une évolution favorable chez 97.12% des patients (2ans de suivi).

II. Résultats analytiques :

- Nous avons réalisé une étude bi-variée afin de déterminer les facteurs de risque des différents troubles psychiatriques développés par nos patients.
- Cette analyse nous a affirmé l'existence d'une relation statistiquement significative entre :
 - L'origine des patients et les troubles suivants : {voir tableau 14}
 - ✓ Trouble Anxieux avec une valeur de P de **0.045**.
 - ✓ Troubles Cognitifs avec une valeur de P de **0.035**.
 - Les antécédents psychiatriques personnels et les troubles suivants : {voir tableau 15}
 - ✓ Troubles anxieux avec une valeur P de **0.002**
 - Les antécédents psychiatriques familiaux et les troubles suivants : {voir tableau 16}
 - ✓ Troubles Psychotiques avec une valeur de P de **0.000**.
 - ✓ Tentative de suicide avec une valeur de P de **0.000**.
 - Les habitudes toxiques et les troubles suivants : {voir tableau 17}
 - ✓ Troubles anxieux avec une valeur P de **0.045**.
 - La prise médicamenteuse et les troubles suivants : {voir tableau 18}
 - ✓ Tentatives de suicide avec une valeur P de **0.034**.

1. Corrélation entre l'âge et les troubles psychiatriques :

Tableau XIII : Corrélation entre l'âge et les troubles psychiatriques

Troubles	Age		P
	<ou=35(n=19)	> 35(n=15)	
Dépressif			
- Oui	10 (52.63%)	5 (33.33%)	0.260
- Non	9 (47.36%)	10 (66.66%)	
Anxieux			
- Oui	6 (31.57%)	5 (33.33%)	0.914
- Non	13 (68.43%)	10 (66.66%)	
Suicide			
- Oui	1 (5.26 %)	1(6.66%)	0.863
- Non	18 (94.74%)	14(93.34%)	
Psychotique			
- Oui	2 (10.52%)	0 (0%)	0.195
- Non	17 (89.48%)	15 (100%)	
Sommeil			
- Oui	3 (15.78%)	3(20%)	0.150
- Non	16 (84.22%)	12 (80%)	
Cognitif			
- Oui	0 (0%)	2 (13.33%)	0.033
- Non	19 (100%)	13 86.66%)	

2. Corrélation entre l'origine et les troubles psychiatriques :

Tableau XIV : Corrélation entre l'origine et les troubles psychiatriques.

Troubles	Origine		P
	Urbaine (n=11)	Rurale n=23	
Dépressif			
- Oui	4 (36.36%)	11 (47.82%)	0.529
- Non	7 (63.64%)	12 (52.18%)	
Anxieux			
- Oui	1 (9.09%)	10 (43.47%)	0.045
- Non	10 (91.91%)	13 (56.53%)	
Suicide			
- Oui	1 (9.09%)	1 (4.34%)	0.582
- Non	10 (91.91%)	22 (95.66%)	
Psychotique			
- Oui	1 (9.09%)	1 (4.34%)	0.582
- Non	10 (91.91%)	22 (95.66%)	
Sommeil			
- Oui	3 (27.27%)	3 (13.04%)	0.309
- Non	8 (72.72%)	20 (86.96%)	
Cognitif			
- Oui	2 (18.18%)	0 (0%)	0.035
- Non	9 (81.82%)	23 (100%)	

3. Corrélation entre les antécédents psychiatriques personnels et les troubles psychiatriques :

Tableau XV : Corrélation entre les ATCD psychiatriques personnels et les troubles psychiatriques

Troubles	ATCD psy personnel		P
	Oui (n=18)	Non (n=16)	
Dépressif			
- Oui	8 (44.44%)	7 (43.75%)	0.968
- Non	10 (65.36%)	9 (56.25%)	
Anxieux			
- Oui	10 (55.55%)	1 (6.25%)	0.002
- Non	8 (44.45%)	15 (93.75%)	
Suicide			
- Oui	2 (11.11%)	0 (0%)	0.169
- Non	16 (88.89%)	16 (100%)	
Psychotique			
- Oui	1 (5.55%)	1 (6.25%)	0.932
- Non	17 (94.5%)	15 (93.75%)	
Sommeil			
- Oui	2 (11.11%)	4 (25%)	0.289
- Non	16 (88.89%)	12 (75%)	
Cognitif			
- Oui	0 (0%)	2 (12.5%)	0.122
- Non	18 (100%)	14 (87.5%)	

4. Corrélation entre les ATCD psychiatriques familiaux et les troubles psychiatriques :

Tableau XVI : Corrélation entre les ATCD psychiatriques familiaux et les troubles psychiatriques

Troubles	ATCD psy familiaux		P
	Oui (n=4)	Non (n=30)	
Dépressif			
- Oui	2 (50%)	13 (43.33%)	0.801
- Non	2 (50%)	17 (56.67%)	
Anxieux			
- Oui	0 (0%)	11 (36.66%)	0.141
- Non	4 (100%)	19 (63.34%)	
Suicide			
- Oui	2 (50%)	0 (0%)	<u>0.000</u>
- Non	2 (50%)	30 (100%)	
Psychotique			
- Oui	2 (50%)	0 (0%)	<u>0.000</u>
- Non	2 (50%)	30 (100%)	
Sommeil			
- Oui	0 (0%)	6 (20%)	0.324
- Non	4 (100%)	24 (80%)	
Cognitif			
- Oui	0 (0%)	2 (6.66%)	0.595
- Non	4 (100%)	28 (93.34%)	

5. Corrélation entre les habitudes toxiques et les troubles psychiatriques :

Tableau XVII : Corrélation entre les habitudes toxiques (y compris l'alcool) et les troubles psychiatriques.

Troubles	Habitude toxique		P
	Oui (n=23)	Non (n=11)	
Dépressif			
- Oui	10 (43.47%)	5 (45.45%)	0.914
- Non	13 (56.53%)	6 (54.55%)	
Anxieux			
- Oui	10 (43.47%)	1 (9.09%)	0.045
- Non	13 (56.53%)	10 (90.91%)	
Suicide			
- Oui	1 (4.34%)	1 (9.09%)	0.582
- Non	22 (95.66%)	10 (90.91%)	
Psychotique			
- Oui	2 (8.69%)	0 (0%)	0.313
- Non	21 (91.31%)	11 (100%)	
Sommeil			
- Oui	3 (13.63%)	3 (27%)	0.309
- Non	20 (86.37%)	8 (73%)	
Cognitif			
- Oui	1 (4.34%)	1 (9.09%)	0.582
- Non	22 (95.66%)	10 (90.91%)	

6. Corrélation entre la prise du médicament hépatotoxique et les troubles psychiatriques :

Tableau XVIII : Corrélation entre la prise du médicament hépatotoxique et les troubles psychiatriques.

Troubles	Prise médicamenteuse		P
	Oui (n= 3)	Non (n=31)	
Dépressif			
- Oui	2 (66.66%)	13 (41.93%)	0.410
- Non	1 (33.34%)	18 (58.07%)	
Anxieux			
- Oui	0 (0%)	11 (35.48%)	0.210
- Non	3 (100%)	20 (64.52%)	
Suicide			
- Oui	1 (33.33%)	1 (3.22 %)	0.034
- Non	2 (66.67%)	30 (96.78%)	
Psychotique			
- Oui	0 (0%)	2 (6.45 %)	0.650
- Non	3 (100%)	29 (93.55%)	
Sommeil			
- Oui	1 (33.33%)	5 (16.12%)	0.455
- Non	2 (66.67%)	26 (83.88%)	
Cognitif			
- Oui	0 (0%)	2 (6.45%)	0.650
- Non	3 (100%)	29 (93.55%)	



DISCUSSION

I. Généralité :

1. Paludisme et militaires :

1.1. Histoire du paludisme dans les armées :

Le paludisme est une maladie décrite depuis les premières civilisations de l'écrit: dans bien des textes médicaux et religieux des Sumériens, des Chinois, des Egyptiens, des Indiens et des Romains [29,30, 31, 32].

Cette maladie est sans conteste la seule de l'histoire à avoir suscité un intérêt à la fois missionnaire, sanitaire et militaire [33], en effet elle a lourdement pesé sur le sort des campagnes militaires dans le monde :

Tableau XIX : Récapitulatif de l'histoire du paludisme dans les armées :

Temps	Événement
Dans l'histoire romaine	- Le paludisme a causé d'énormes dégâts lors des campagnes gauloises menées contre Rome [34].
Au Moyen-âge	- Cette même maladie avait causé de nombreuses pertes en vies humaines lors des expéditions italiennes de l'empereur Lothaire et de Frédéric Barberousse [34].
Au XVIe siècle	- Charles Quint voulant combattre le sultan Soliman le Magnifique, sort victorieux à Tunis, mais à Alger, ses troupes sont décimées par la maladie [35].
Au XVIIe siècle	- Cramwell (Ollivier Cramwell est un militaire et homme de politique anglais, vainqueur des royalistes lors de la Première Révolution Anglaise) était mort par le paludisme [35].
Au XVIIIe siècle	- Dans l'histoire du consulat et de l'empire, Napoléon dans une campagne contre les Anglais avait utilisé les épidémies du paludisme pour battre les soldats anglais , il ordonna ses généraux de garder l'ennemi dans les régions marécageuses de l'Escaut pour périr du paludisme [36].

<p>Au XIXème siècle</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La France civile et militaire reste le champion d'Europe des cas importés de paludisme, l'expédition française de Madagascar en 1895 « fut un désastre sanitaire : sur 21600 hommes débarqués, 5756 sont morts » écrit Lénaïck Ollivier, seulement 25 tués au combat et 5731 morts essentiellement du paludisme [36]. - On la retrouve également en Amérique pendant la guerre de sécession (1861-1865) où la moitié des troupes et la plupart des soldats noirs de l'Union contractaient le paludisme annuellement. C'est ainsi que Melville a pu dire que « l'histoire du paludisme pendant la guerre pourrait-être assimilée à l'histoire de la guerre elle-même » [36].
<p>Au XXème siècle</p>	<ul style="list-style-type: none"> - C'est ensuite Ronald Ross (médecin anglais de l'armée des Indes, prix Nobel en 1902) qui soupçonne en 1897 le rôle vecteur des moustiques, du genre Anophèles. Son importance dans la transmission humaine de la maladie est confirmée une année plus tard par Grassi [37]. - Le 31 octobre 1907, l'Institut Royal Carolin de Stockholm décernait le prix Nobel de médecine et de physiologie à Louis Alphonse Laveran qui était commandeur de la Légion d'honneur pour sa découverte de l'hématozoaire du paludisme (le 6 novembre 1880) et pour l'ensemble de ses travaux sur le rôle des protozoaires comme agents infectieux [38]. - Pendant la première guerre mondiale, dans l'armée française d'Orient, le paludisme a touché 50 % des effectifs et il a nécessité 20000 rapatriements. - Lors de la deuxième guerre mondiale, près d'un demi-million de soldats américains ont été hospitalisés pour paludisme. En Nouvelle Guinée, la proportion des malades atteint presque 100 % et l'on a pu dire que le paludisme défendait les îles de l'Océanie contre le retour des américains mieux que les armées du Japon [39]. - Aux États-Unis, depuis 1995, les cliniciens militaires ont rapporté une moyenne de 42 cas de paludisme par an chez des soldats américains, 9 d'eux ont attrapé la maladie lors de leurs services à la République de Corée [40]. - Entre le 1er janvier 2000 et le 31 décembre 2005, au moins 423 frottis sanguins ont confirmé des cas de paludisme dont 64 cas ont séjourné en Afghanistan [41].

La méfloquine (Lariam®) et les troubles psychiatriques (à propos de 34 cas) au niveau de l'Hôpital militaire



Photo 5 : Cartes postales éditées en 1917 par le Service de santé militaire français [42].

1.2. Forces armées royales(FAR) et opération extérieure(OPEX) [43] :

L'abréviation « OPEX » signifie opérations extérieures : ce sont les interventions conduites par les armées en dehors du territoire national. Par extension, elle désigne également les militaires participant à ces opérations.

Depuis leur création en 1956, les FAR n'ont épargné aucun effort pour le maintien de la paix dans le monde, faisant valoir les valeurs de solidarité de la société marocaine. La majorité de Casques bleus marocains sont déployés dans des pays d'endémie palustre, l'ensemble de ces opérations extérieures est représenté dans le tableau suivant:

Tableau XX : Récapitulatif des OPEX des FAR :

Temps	Événement
Juillet 1960	- La mission ONUC (Opération des Nations Unies au Congo) avait pour objectif d'assurer le retrait des troupes belges du Congo qui venait de proclamer son indépendance et sauvegarder son unité territoriale.
1976	- Les éléments des FAR se sont déployés pour aller aider les troupes zaïroises à sauvegarder l'unité territoriale du pays et libérer les otages européens et zaïrois qui se trouvaient entre les mains des rebelles Katangais.
1993	- Mille casques bleus marocains ont participé à l'Opération des Nations Unies en Somalie (ONUSOM I). Ils avaient en charge de surveiller le respect du cessez-le-feu à Mogadishu, d'assurer l'acheminement de l'aide humanitaire et la protection du personnel et des installations de l'ONU.
2001	- Les FAR vont retrouver le Congo, dans le cadre de l'MONUC (la Mission de l'Organisation des Nations Unies en République démocratique du Congo), pour veiller à la paix dans cet état qui a souffert des guerres civiles.
Depuis Février 2004	- Plus de 700 éléments des FAR participent à l'Opération des Nations Unies en Côte d'Ivoire (ONUCI) pour instaurer la stabilité dans ce pays ouest-africain
Autres missions	- Angola (1989-96) - Cambodge (1992-93) - Haïti (2004-10).



Photo 6: Militaires marocains en mission de maintien de paix en RDC [44].

[Photo laboratoire de Parasitologie HMMI-Meknès]



Photo7:Hôpital militaire de campagne marocain à Bamako [44].



Photo 8: Campagne de désinsectisation par un militaire marocain en zone d'endémie [44].

[Photo laboratoire de Parasitologie HMMI-Meknès]

2. Chimio prophylaxie antipaludique (CP):

2.1. Définition et concept :

Les chimio prophylaxies du paludisme complètent les mesures de protection physiques et chimiques contre les piqûres des moustiques. Elles sont préconisées chez les sujets non immunisés issus de régions non endémiques et se rendant dans une région impaludée. Elles visent essentiellement à prévenir les risques d'infection à *Plasmodium falciparum* ou *P. knowlesi* car l'évolution peut être fatale. Elle se fait par l'utilisation des médicaments antipaludéens de manière régulière afin de prévenir le développement de la maladie en cas d'infection [45].

La prophylaxie médicamenteuse n'offre pas une protection absolue contre la maladie, elle permet néanmoins d'empêcher son développement clinique ou d'atténuer son évolution. Des accès, parfois récidivants, peuvent toutefois apparaître des semaines, voire des mois après l'arrêt de la prise de médicaments. C'est notamment le cas lorsque des formes dormantes (hyпноzoïtes) des parasites *P. vivax* et *P. ovale* persistent dans le foie [46].

Les indications de la CP doivent reposer sur la balance bénéfice-risque : bénéfique en termes d'éviction du risque de développer un paludisme, et risque d'effets secondaires, notamment graves, ou d'interactions médicamenteuses liées au médicament. Dans les situations où le risque d'effets secondaires graves est équivalent voire plus important que le risque d'impaludation, il est licite de ne pas prescrire de CP. C'est en pratique le cas dans la plupart des régions touristiques d'Asie et d'Amérique tropicales, pour des séjours courts « conventionnels » (séjours de moins de 1 mois avec nuitées en milieu urbain). Dans ce cas le risque se situe autour ou en dessous de 1/100 000 par mois d'exposition [46].

2.2. Rentabilité économique de la chimioprophylaxie :

En France, la dépense médicamenteuse prophylactique d'un adulte voyageant 14 jours en zone 3 de chloroquinorésistance est de :

- 17.40 € pour le générique le moins cher de la doxycycline.
- 35.12 € pour Nivaquine® et Paludrine®.
- 34.06 € pour Savarine®.
- 41.54 € pour Lariam®.
- Et de 73.60 € pour Malarone®.

Alors qu'en 2009, Le coût médian global a minima d'un accès palustre simple a pu être chiffré par le Centre National de Référence des Maladies d'Importation français environ 5.000€ en hospitalisation et à 1.500€ en ambulatoire [48].

2.3. Critères de choix d'une Chimioprophylaxie [44] :

Le choix de la chimioprophylaxie doit tenir compte des recommandations actualisées de l'OMS, il dépend :

- De l'âge et du poids du voyageur.
- De Ses antécédents pathologiques.
- D'une possible interaction avec d'autres médicaments.
- D'une précédente Intolérance a un antipaludique.
- D'une grossesse en cours ou envisagée.
- Des conditions et de La durée du séjour.
- De l'évaluation de L'observance en fonction des modalités de prise.
- Des capacités financières du voyageur.

- Des zones (Et Non Pays, Car Il Peut Y Avoir Des Zones Différentes Selon Le Pays) Qui Sont Classées Selon leur chloroquino-résistance.

2.4. Chimioprophylaxie du paludisme selon les zones de chloroquino-résistance :

a. Répartition géographique des zones de chloroquinorésistance :

La chimioprophylaxie dépend du pays visité. L'OMS répartit les pays en 4 zones majeures selon la résistance du paludisme à la chloroquine [6, 47, 48,49] :

- Zone 0 : Pas de paludisme – Pas de chimioprophylaxie
- Zone 1 : Pas de Chloroquino-résistance
- Zone 2 : Chloroquinorésistance présente
- Zone 3 : Chloroquinorésistance élevée ou multirésistance.

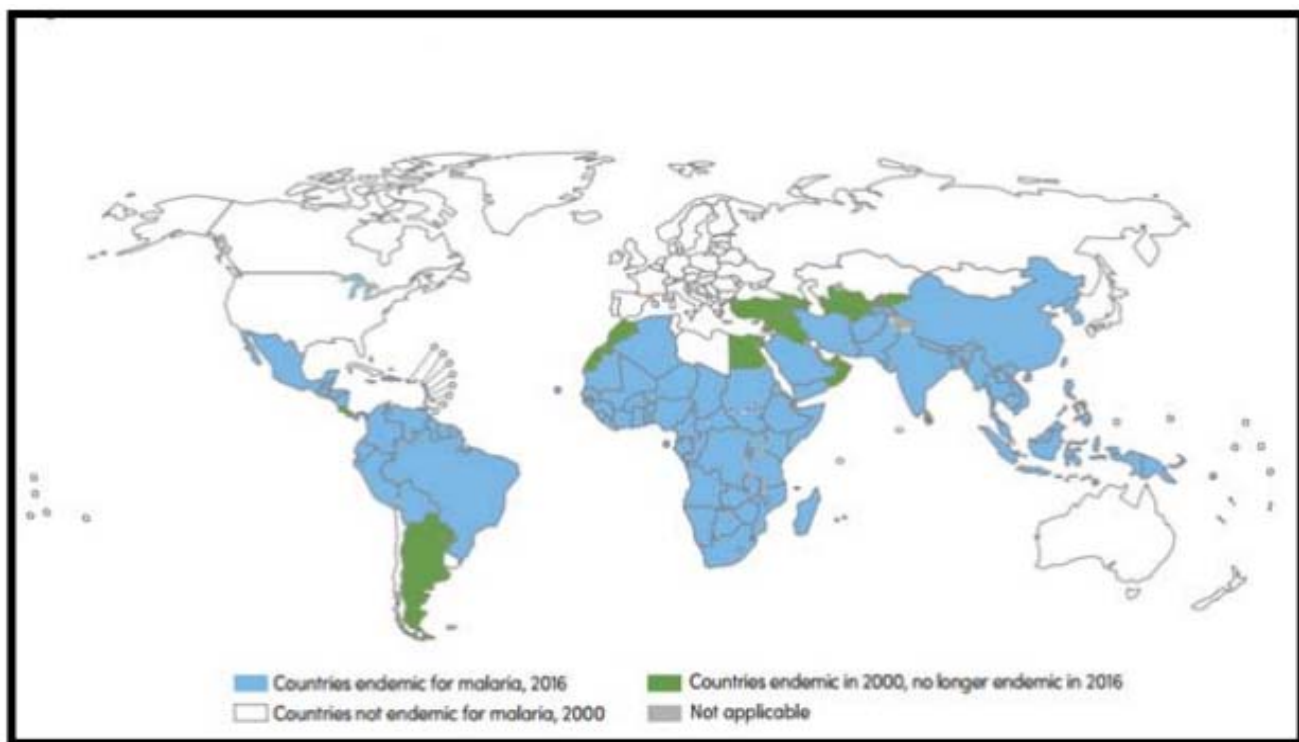


Figure 21 : Pays d'endémie palustre entre 2000 et 2016 [6]

Répartition géographique des zones de chloroquinorésistance (selon l'OMS) (Voire annexe 2)

b. Mécanismes de la chloroquinorésistance:

Le plasmodium falciparum (responsable du paludisme grave) est la principale espèce concernée par la chimiorésistance. A partir de 1960, l'apparition de souches résistantes à la chloroquine a été rapportée en Asie du Sud-est et en Colombie [51]. Cette résistance s'est étendue de façon rapide et touche en particulier une grande partie de l'Afrique, continent largement pourvoyeur de cas de paludisme grave d'importation.

Les mécanismes de chimiorésistance opposés par le parasite aux antipaludiques commencent à être mieux connus. Ils sont complexes, généralement associés à des mutations chromosomiques.

La génétique des populations parasites, abordée depuis le début des années 1990, devrait éclairer l'épidémiologie de la chimiorésistance. On suppose une forte variation de la fréquence allélique dans la phase initiale de sélection des mutants par la pression médicamenteuse, un équilibre de sélection/mutation variable selon la taille des populations, des brassages faibles dans les îles ou élevés dans les populations denses d'Afrique. Il faut rappeler que trois populations (Homme, Anophèle, Plasmodium) sont en interaction, que tous les stades parasites évoluant chez l'homme sont haploïdes et que la recombinaison méiotique survient chez le moustique. [51,52].

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

c. Indication de la chimioprophylaxie (CP) selon la zone de séjour:

Un antipaludique est un médicament naturel ou de synthèse pouvant être administré par voie parentérale, orale ou rectale, à dose unique ou répétée, et qui permet de détruire le Plasmodium ou de bloquer sa croissance afin de prévenir ou de guérir le paludisme.

On recommande un nombre limité de médicaments disponibles en chimioprophylaxie antimalarique à long terme. En 2001, la doxycycline, la méfloquine et l'association Atovaquone-

Proguanil étaient recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour la chimioprophylaxie antimalarique à longue durée dans les zones chloroquinorésistance. [11,13 54, 55] C'est le cas des missions internationales militaires ou celles de l'Organisation des Nations Unies (ONU).

Les militaires marocains en OPEX utilisent deux types de médicaments pour la chimioprophylaxie antimalarique : la méfloquine ou la doxycycline. La méfloquine est prise à la dose de 250 mg une fois par semaine et la doxycycline à raison de 100 mg en prise quotidienne. Dans les contingents marocains, presque la totalité des soldats prennent la méfloquine. La doxycycline est réservée aux cas d'effets indésirables à la méfloquine [12].

Action des antipaludiques préventifs

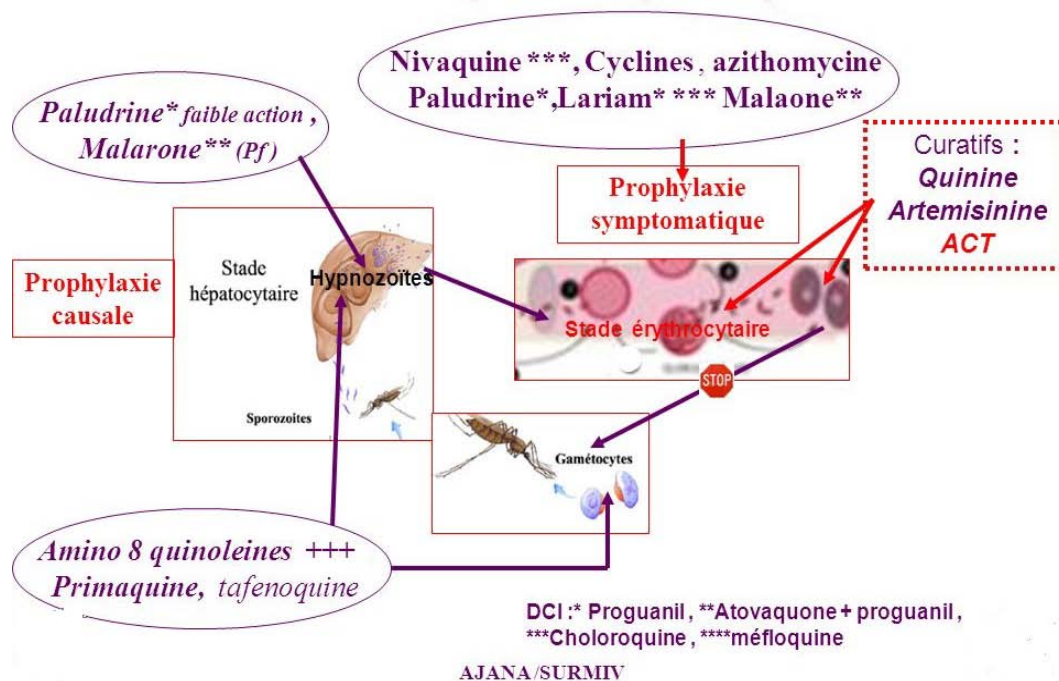


Figure 22 : Mode d'action des antipaludiques préventifs [59].

Le tableau suivant, résume les principaux antipaludiques utilisables en Chimioprophylaxie, leurs posologies et les modalités de prise. Ils sont tous soumis à une prescription médicale.

Tableau XXII : Les différentes molécules utilisées en chimioprophylaxie du paludisme [49].

Molécule et zone	Présentation	Posologies enfant et adulte	Durée, indications, précautions d'emploi et contre-indications
Chloroquine (Nivaquine®) Zone 1	Sirop à 25 mg = 5ml Cp sécable à 100mg	Enfant : 1,5 mg/kg/j >45 kg : 1 cp/j Adulte : 1 cp/j	- À prendre pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme - Peut être administré à la femme enceinte - Attention aux intoxications accidentelles
Chloroquine-Proguanil (Nivaquine®+ Paludrine®)ou (Savarine®) Zone 2	Cp à 100 mg/200 mg	Enfant : à partir de 15 ans et >50 kg : 1 cp/j Adulte : 1 cp/j	- À prendre en fin de repas, au moins 24h avant le départ, pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme - Réservé aux adultes et adolescents de 15 ans et plus et pesant au moins 50 kg. - Peut être administré à la femme enceinte.
Atovaquone-proguanil (Malarone®) Zone 2 et 3	Cp pédiatrique (cpP) à 62,5 mg/25 mg Cp adulte (cpA) à 250mg/100m)	Enfant : 5-<7 kg : 1/2cpP/j (hors AMM) 7-<11 kg : 3/2cpP/j 11-<21kg : 1cpP/j 21-<31 kg : 2cpP/j 31-<40 kg : 3cpP/j >40kg : 1 cpA/j Adulte : 1 cpA/j	- À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée Début du traitement : 24 ou 48 h avant le jour d'arrivée - À prendre pendant le séjour et 1 semaine après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme. - Peut-être envisagé, si nécessaire, chez la femme enceinte.
Doxycycline (Doxypalu® Doxy Gé®) Zone 3	Cp à 50 mg Cp à 100 mg Cp sécable à 100	≥8 ans et < 40 kg : 50 mg/j ≥ 8 ans et ≥ 40 kg : 100 mg/j Adulte : 100 mg/j	- À prendre pendant le repas du soir au moins 1 heure avant le coucher, la veille du départ, pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme. - <u>Contre-indications</u> : femme enceinte, enfant âgé de moins de 8 ans. - <u>Effets indésirables</u> : notamment photosensibilité.
Méfloquine (Lariam®) Zone 3	Cp sécable à 250 mg	Enfant: 5 mg/kg/semaine 15-19 kg : ¼ cp/sem >19-30 kg : ½ cp/sem >30-45 kg : ¾ cp/sem >45 kg: 1 cp/sem Adulte : 1 cp/sem	- À commencer 10 jours avant le départ jusqu'à 3 semaines après avoir quitté la zone de risque de transmission du paludisme. - <u>Contre-indications</u> : notamment, - convulsions, troubles neuropsychiques. - Déconseillé en cas de pratique de la plongée. - Peut-être administré à la femme enceinte.

d. Cas particuliers:

➤ **Femme enceinte:**

Dans la zone 1 : La chloroquine reste indiquée : elle est à débiter le jour du départ, et à poursuivre 4 semaines après le retour [56].

Dans la zone 2 : On doit associer chloroquine (même posologie) et proguanil. Le proguanil, s'administre à la posologie de 200 mg/jour. Ce produit est utilisé depuis de nombreuses années chez la femme enceinte, il n'est pas tératogène chez l'animal [56].

Dans la zone 3 : Il est déconseillé de voyager dans les pays de ce groupe pendant la grossesse. En cas de voyage inévitable, la méfloquine peut être prescrite à la posologie de 250 mg/semaine, à débiter 10 j avant le départ et à poursuivre 3 semaines après le retour. Seule alternative, l'atovaquone–proguanil 250 mg/100 mg est proposée à la posologie d'un comprimé/jour à débiter le jour du départ et à poursuivre jusqu'à 1 semaine après le retour. Le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire précise cependant que le suivi de grossesses exposées à cette combinaison est insuffisant pour exclure formellement un risque malformatif. [56]

L'OMS recommande un traitement préventif intermittent (TPI) chez la femme enceinte en zone endémique par sulfadoxine+pyriméthamine (Fansidar® 500mg/25mg) pendant la grossesse [50, 56,57]. On fera également une supplémentation en acide folique car la Sulfadoxine est un antagoniste de l'acide folique.

➤ **Courts séjours en zone de faible risque**

Pour un court séjour (inférieur à sept jours : durée minimum d'incubation du paludisme a *P. falciparum*) en zone de faible risque de transmission, la chimioprophylaxie n'est pas indispensable, à condition de respecter scrupuleusement les règles de protection anti-moustiques et d'être en mesure, durant les mois qui suivent le retour, de consulter en urgence en cas de fièvre, en signalant la notion de voyage en zone d'endémie palustre. [49]

➤ **Séjours de longue durée (plus de trois mois)**

La prévention du paludisme doit faire l'objet d'une information approfondie. Il est utile de remettre au patient un document rédigé. Il est nécessaire d'insister sur la protection contre les piqûres de moustiques (répulsifs, moustiquaire...). Lors du premier séjour, la chimioprophylaxie adaptée au niveau de résistance devrait être poursuivie au moins pendant les six premiers mois. Au-delà de cette durée et si la poursuite d'une prise continue pendant plusieurs années pose des problèmes d'observance, la chimioprophylaxie peut être modulée avec l'aide des médecins référents locaux. Une prise intermittente durant la saison des pluies ou lors de certains déplacements en zone rurale peut par exemple être envisagée. Dans tous les cas, il est indispensable que la prise en charge rapide d'une fièvre par le médecin référent puisse être assurée. Il convient de prévenir les intéressés de la persistance du risque d'accès grave lors des retours de zone d'endémie, surtout pendant les deux premiers mois [58].

➤ **Séjours itératifs de courte durée:**

Certains professionnels sont amenés à faire des séjours brefs et répétés pendant plusieurs années, voire toute leur carrière (navigants, ingénieurs et techniciens pétroliers ou miniers, commerciaux divers). Dans ces cas, une chimioprophylaxie antipaludique prolongée est inappropriée, voire contre-indiquée. Le médecin du travail de ces entreprises doit jouer un rôle essentiel d'information personnalisée, répétée annuellement, portant sur la prévention des piqûres de moustiques et l'incitation à consulter en urgence un médecin référent en cas de fièvre [58].

2.5. Vaccination antipaludique : Perspectives et réalités :

a. Intérêts et avantages de la vaccination en zone endémique :

Avec un enfant tué toutes les 30 secondes et plus de deux milliards d'individus exposés selon l'OMS, le bilan du paludisme est accablant [59]. La disponibilité d'un vaccin contribuerait grandement aux efforts mondiaux visant à contrôler cette menace majeure pour la santé humaine. C'est un besoin médical urgent qui constituerait un espoir immense.

Un vaccin antipaludique compléterait les moyens de lutte contre cette maladie. En zone endémique, on protégerait efficacement les femmes enceintes, les nouveau-nés et les enfants qui sont les populations les plus atteintes par la maladie ainsi que les adultes. En plus du nombre de vies sauvées, la vaccination améliorerait grandement les conditions de vie (réduction des incapacités dues à la maladie). On aurait ainsi une réduction de la mortalité, de la morbidité, des dépenses (consultation, médicaments, frais d'hospitalisation) et les pertes économiques pourraient être grandement réduites.

b. Difficultés de conception:

Une des difficultés majeures dans la mise au point d'un vaccin antipaludique est qu'au cours de sa vie le parasite passe successivement par plusieurs stades avec des phases d'intense multiplications sexuée et asexuée chez l'homme et chez l'insecte. A chaque phase du cycle, des formes parasitaires porteuses d'antigènes différents induisent ainsi des réponses immunitaires différentes, ce qui complique d'autant plus la recherche d'un vaccin. Cette complexité s'illustre également à l'échelle du génome des Plasmodium. Par exemple, le génome de *P. falciparum*, séquencé en 2002, est constitué de 23 mégabases. Il est composé de 14 chromosomes, codant pour plus de 5000 gènes soit plus de 3 à 4 fois ceux d'*Escherichia coli*. Contrairement aux Eucaryotes libres, le génome parasite est simplifié et code pour moins d'enzymes et de transporteurs mais une grande proportion de gènes sont consacrés à échapper au système immunitaire et à élaborer des interactions avec l'hôte [59].

c. Antigènes ciblés et les différents candidats vaccins :

Après plus de 50 ans de recherche intensive ayant exploré de nombreuses voies, un seul candidat vaccin « RTS, S » a progressé jusqu'à la phase III des essais cliniques [60]. Ceci reflète à la fois la complexité du cycle biologique du parasite et de la réponse immune [61]. Plusieurs stratégies

vaccinales ont été développées ciblant l'induction d'anticorps contre différents stades du cycle biologique du parasite :

➤ **Vaccins contre les stades pré-érythrocytaires :**

Doivent induire des réponses immunes visant les Sporozoïtes ou les Schizontes hépatiques. Parmi ceux contre les Sporozoïtes certains ciblent la production d'anticorps contre la protéine CSP. Le RTS, S fait partie de ce groupe [59,60] . Pour les vaccins visant les Schizontes hépatiques, ils ont pour but d'empêcher la libération des mérozoïtes du foie dans la circulation sanguine par l'induction d'une réponse cellulaire T contre les Schizontes hépatiques [59].

➤ **Vaccins contre les stades érythrocytaires asexués :**

Leur but est d'empêcher l'invasion des hématies par les mérozoïtes, elles permettent d'éviter l'évolution des infections vers les formes cliniques graves de la maladie [59,60]. Ils doivent induire des réponses immunes contre des antigènes de mérozoïtes : MSP-1, MSP-3, AMA-1, RESA et PfEMP-1. Ces antigènes sont caractérisés par une grande diversité, un taux élevé de variations antigéniques et par l'existence d'un grand nombre de copies de leurs gènes dans le génome de *P. falciparum*, ce qui rend difficile la mise au point d'un vaccin efficace [59,60].

➤ **Vaccin bloquant la transmission :**

Leur but est d'empêcher la fécondation chez l'insecte par l'induction chez l'homme d'anticorps contre les formes sexuées du Plasmodium [59,60]. L'individu recevant le vaccin n'est pas directement protégé de la maladie, mais par altruisme, il va contribuer à la diminution de la transmission du paludisme lorsqu'il va transférer ses anticorps à l'insecte qui les absorbera lors d'un repas sanguin [59,60]. PvS25 pour *P. Vivax* et PfS25 pour *P. falciparum* sont les candidats vaccins pour ce type de stratégie [44].

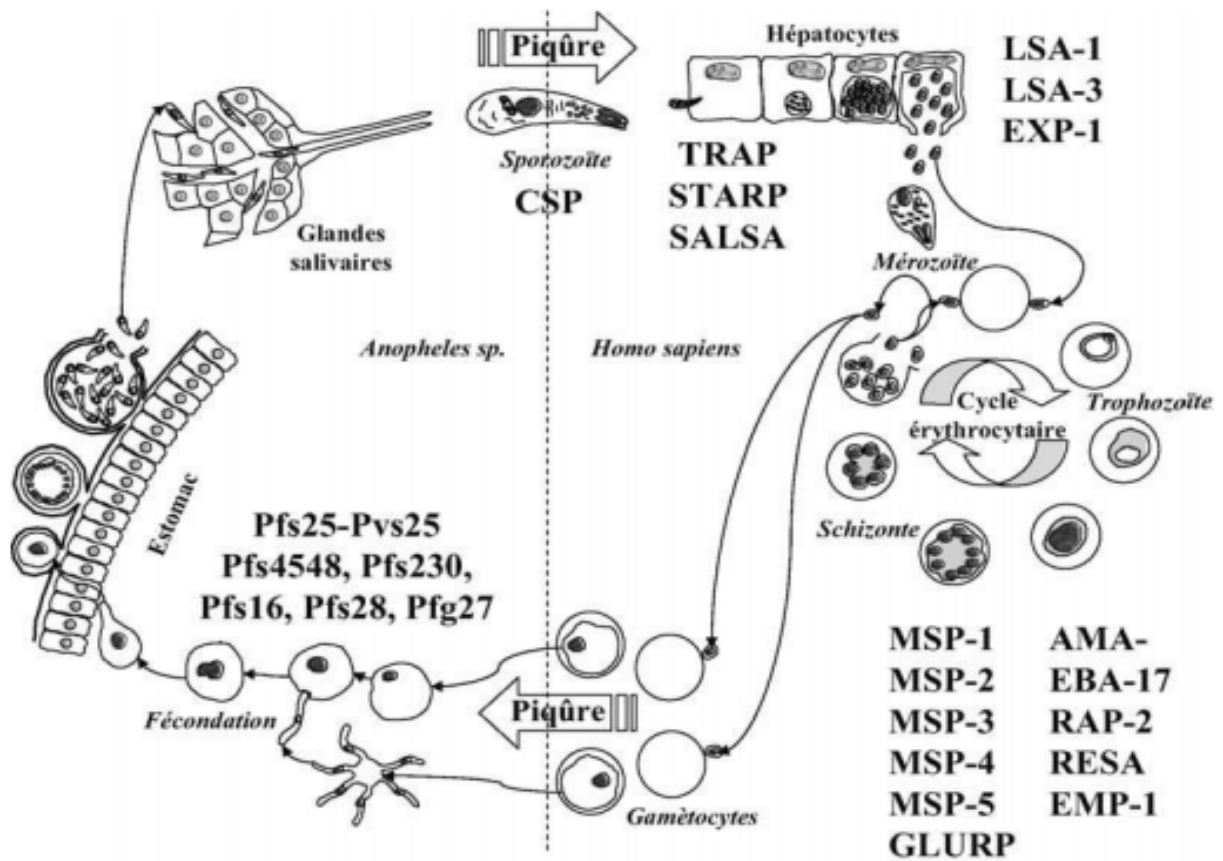


Figure 23: Cycle des Plasmodium. humains et antigènes visés [60]

3. La méfloquine :

3.1. Histoire de la malaria-thérapie [8] :

Cependant, bien que les hommes souffrent du paludisme depuis si longtemps, il faudra attendre l'année 1630 pour voir apparaître le premier traitement à base d'écorce de Quinquina découvert par Don Francisco Lopez. Les pharmaciens J. Pelletier et J.B. Caventou parviennent à isoler l'agent actif : la quinine.

En 1897, les moustiques Anophèles sont reconnus comme étant les vecteurs de la maladie et en 1922, les quatre Plasmodiums (P.) infectant l'homme sont enfin tous décrits : *P.falciparum*, *P.malariae*, *P. vivax* et *P. ovale*. Il faudra alors près de 60 ans pour comprendre entièrement le cycle parasite et ses caractéristiques. La chloroquine et l'amodiaquine, deux antipaludiques de synthèse très utilisés, font leur apparition en 1944.

En 1976, la science progresse grâce à W. Trager et J.B. Jensen qui mettent au point la culture in vitro de *P. falciparum* (Trager, 1976). Cette importante avancée ouvre la voie aux approches moléculaires et immunologiques. Elle permet ainsi de faciliter l'étude de nouvelles molécules antipaludiques et d'avancer vers la mise au point d'un vaccin.

La méfloquine a été développé par l'armée américaine, peu de temps après la guerre du Vietnam, en 1970, principalement en réponse à l'apparition de la résistance à la chloroquine par des souches de *Plasmodium falciparum* en Asie du Sud-est. Après son autorisation et son introduction dans le marché civil à la fin des années 80 et au début des années 90, et grâce à sa prise hebdomadaire, la méfloquine est devenu l'antipaludéen le plus utilisé pour la chimioprophylaxie dans les pays du groupe 3.



Quinquina



Ecorce de Quinquina



Photo 9 : Travailleuses dans une plantation de quinquina [8]

3.2. Indications :



Photo 10 : Mefloquine

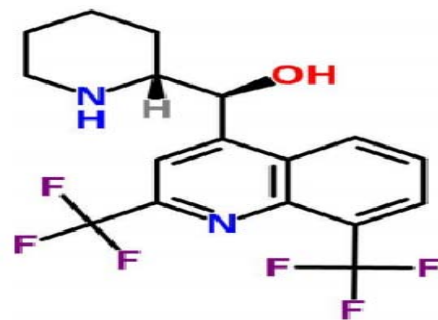


Photo 11:Structure chimique de la méfloquine [60]

La méfloquine est utilisée dans [20] :

- La chimioprophylaxie des personnes qui se rendent dans les zones où les souches poly-pharmaco-résistantes de *P. falciparum* sont très fréquentes.
- le traitement des accès palustres non compliqués provoqués par des souches poly-pharmaco-résistantes de *P. falciparum*.
- La Méfloquine est aussi utilisée à la suite du traitement par la quinine du paludisme grave et compliqué mais à un intervalle de 12 heures après l'arrêt de la quinine.
- En association avec l'artémisinine et ses dérivés pour le traitement du paludisme à *P. falciparum*.

3.3. Efficacité:

La méfloquine est un 4-quinoléine-méthanol dont la structure chimique est voisine de celle de la quinine. C'est un puissant schizonticide sanguin à l'action prolongée, qui est efficace contre les souches de *P. falciparum* résistantes aux 4- aminoquinoléines et aux combinaisons sulfamide-pyriméthamine. Elle est également très active contre *P. vivax*, *P. malariae* et très probablement contre *P. ovale*. Elle n'a pas d'activité gamétocytoïde et n'agit pas non plus contre les stades hépatiques de la plasmodie [61].

Son mode d'action reste partiellement identifié. Elle s'accumule modérément dans les hématies non parasitées et se fixe aux membranes érythrocytaires, et de façon moindre à l'hémoglobine, mais pas à l'acide Désoxyribonucléique (ADN), elle se concentre plus activement dans l'hématie parasité [62,63].

En raison de sa longue demi-vie d'élimination et de la présence prolongée de concentrations infra-thérapeutiques dans le sang, il faut s'attendre à l'apparition d'une résistance, notamment dans les zones où la transmission est intense.

Depuis la fin des années 1980, *P. falciparum* est devenu résistant à la méfloquine dans les frontières entre la Thaïlande et le Cambodge et entre la Thaïlande et le Myanmar et plus de 50 % des malades sont sujets à des recrudescences de la parasitémie dans les 28 jours qui suivent l'administration d'une dose de 15 mg/kg [63, 64,65].

La résistance de *P. falciparum* à la méfloquine s'accompagne d'une résistance croisée à l'halofantrine et d'une moindre sensibilité à la quinine. Par contre, des études en laboratoire effectuées en Thaïlande ont révélé une certaine augmentation de la sensibilité à la chloroquine, dans des isolats méfloquino-résistants [62].

La présence d'un niveau élevé de résistance n'est pas établie en dehors de l'Asie du Sud-Est, encore qu'il soit fait état d'échecs thérapeutiques sporadiques et que l'on signale une réduction de la sensibilité in vitro au Brésil ainsi que dans plusieurs pays d'Asie, d'Afrique et du Moyen-Orient [59,66].

3.4. Pharmacocinétique:

La résorption digestive de la méfloquine est rapide et importante (90%), la diffusion tissulaire est bonne, avec une concentration dans les érythrocytes (globules rouges) où se situent les Schizontes à détruire, l'élimination est essentiellement biliaire et fécale [67].

Sa demi-vie longue (d'environ 3 semaines) permet la prescription d'une dose hebdomadaire en prophylaxie. La méfloquine n'est que faiblement active sur les parasites (RRP : 10-103) et n'agit que sur la deuxième partie du cycle. Il n'est donc pas rare de voir la parasitémie augmenter dans les heures suivant la prise. De même, la clairance parasitaire peut atteindre 7 jours sans que cela indique un échec thérapeutique [67].

3.5. Mode d'utilisation [20] :

Dans la prise en charge de l'accès non compliqué, la méfloquine(comprimé sécable à 250mg) est prescrite à la dose de 25mg /Kg et délivrée en trois prises sur 24 heures. D'autres auteurs proposent un fractionnement en deux prises, avec 15mg /kg, suivies de 10 mg, 8 heures après.

La méfloquine ne doit pas être administrée, en principe, à des enfants pesant moins de 15Kg sans que cette recommandation ne repose sur des arguments scientifiques établis.

Dans le cadre prophylactique, la méfloquine, disponible en comprimés à 250 et 50mg, a l'avantage d'entraîner une meilleure compliance quant à sa prise hebdomadaire, que les autres régimes à prises quotidiennes. La chimioprophylaxie par la méfloquine est indiquée dans les zones à haut niveau de chloroquino-résistance.

3.6. Mécanisme de la neurotoxicité de la méfloquine :

Le mécanisme de la neurotoxicité de la méfloquine reste très discuté. C'est un médicament qui traverse la barrière hémato-méningée et s'accumule dans le système nerveux central [68]. Il perturbe fortement l'homéostasie du calcium dans les neurones du rat in vitro à des concentrations supérieures à 20 M/ml et inhibe l'effet pharmacologique de Thapsigargin (un inhibiteur connu de la pompe à calcium du réticulum endoplasmique), ce qui pourrait induire une élévation des concentrations du calcium intracellulaire [69].

Au niveau clinique, plusieurs études récentes ont proposé que la méfloquine exerce ses effets sur le système nerveux central par une hépatotoxicité primaire et un dysfonctionnement thyroïdien symptomatique [70]. Actuellement il est bien documenté que ce médicament provoque une hépatite transitoire chimique anictérique, avec une légère élévation des enzymes hépatiques, ce qui indique des lésions hépatocellulaires [11].

L'hypothèse proposée ici est que l'action de la méfloquine comme un inhibiteur de la déshydrogénase conduit à l'accumulation de la trétinoïne (vitamine A acide ou acide rétinoïque) dans le foie, entraînant un changement inflammatoire et une hépatite sous-clinique [71,72]. Cela est suivi par le déversement et la régurgitation des rétinoïdes stockés dans la circulation en concentration toxique et par conséquent, leur transport dans l'intestin et dans le cerveau, où ils induisent des effets indésirables gastro-intestinaux et neuropsychiatriques néfastes de la drogue

telles que des manifestations des formes endogènes d'hypervitaminose A. L'efficacité du médicament contre le paludisme peut être due à l'accumulation de rétinoïde hépatique et à l'exposition des stades de mérozoïtes des parasites à des concentrations de rétinoïdes qui dépassent leur seuil de tolérance et entraîner leur destruction. [73,74, 75, 77, 78, 79].

C'est ainsi qu'une Une maladie hépatique ou thyroïdienne antérieure et une situation de perturbation de fonctionnement hépatique (l'alcool, la déshydratation, la contraception orale, les drogues) peuvent être liées au développement de nombreuses réactions indésirables à la méfloquine.

3.7. Effets indésirables psychiatriques de la méfloquine:

a. Troubles psychiatriques

Le dosage prophylactique recommandé d'une fois par semaine a fait de la méfloquine, depuis plus de 40 ans, le traitement prophylactique de choix de la malaria chez les voyageurs en zones de chloroquinorésistance. Depuis les premières prescriptions, les effets indésirables rapportés étaient principalement gastro-intestinaux. Vers la fin des années 1980, il est apparu clairement que la méfloquine pouvait causer des effets indésirables neuropsychiatriques [80, 81,82].

La Food and Drug Administration (FDA) américaine a émis un avertissement en juillet 2013 selon lequel la méfloquine peut entraîner des symptômes psychiatriques tels qu'anxiété, obsessions, dépression, hallucinations et psychose, et que des cauchemars, des états d'anxiété, des signes de dépression, de l'agitation ou une confusion mentale peuvent être les signes avant-coureurs d'une pathologie grave. Des suicides, des pensées suicidaires, des comportements autodestructeurs, notamment des tentatives de suicide, ont été rapportés, selon la FDA [83]. Cet avertissement a amené l'Union européenne à modifier sa recommandation peu après : depuis mi-2013, la prescription de méfloquine dans les pays membres de l'Union européenne peut être

envisagée uniquement si une check-list excluant les contre-indications a été remplie au préalable et que la voyageuse ou le voyageur se soit vu délivrer une «carte de surveillance patient» [83,84].

Par ailleurs, 22 rapports relatifs à des décès sous méfloquine ont été rapportés, dont cinq suicides. Ces cas n'ont toutefois pas été replacés dans leur contexte (dénominateur: environ : 40 millions d'utilisateurs, anamnèses incomplètes) [83].

En observant les contre indications et les mises en garde, la méfloquine garde une place importante dans la prévention du paludisme chez les femmes enceintes, les enfants, les voyageuses et les voyageurs de longue durée, et les personnes ayant à maintes occasions bien toléré le médicament., elle reste pour la prophylaxie médicamenteuse une alternative financièrement avantageuse.

Outre des effets secondaires psycho-végétatifs tels que de l'anxiété ou de l'agitation intérieure, des crises d'épilepsie et des symptômes psychotiques ont été observés. Ils sont fonction du dosage du médicament et se manifestent bien moins fréquemment et moins violemment dans le cadre d'une prophylaxie conduite selon les règles que lors d'un traitement ou de l'administration d'une «dose d'attaque» avant un voyage de type last-minute

Plusieurs études suggèrent que les effets secondaires psychiatriques de la méfloquine sont dose-dépendants [17] et surviennent généralement (90 % des cas) dans les cinq premières semaines du traitement préventif [24]. Certains peuvent survenir après la sixième dose préventive, voire même quatre mois après l'arrêt du traitement [84]. La durée de ces troubles varie en général de quatre à 16 jours et parfois jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt de la méfloquine [85].

Plusieurs médicaments sont associés à des effets secondaires neuropsychiatriques de la méfloquine tels les benzodiazépines (diazépam), le valproate de sodium, l'aspirine, les contraceptifs oraux et les dérivés de quinoline (chloroquine, quinine). Cela implique le respect de l'intervalle de 12 heures minimum entre la prise de la méfloquine et ces médicaments [16].

Les femmes et les personnes d'un poids corporel inférieur à 60 kg ont d'avantage tendance à développer des effets secondaires neuropsychiatriques [82,86]. Certains spécialistes recommandent de répartir la dose hebdomadaire afin d'améliorer la tolérance (exemple pour une femme de moins de 60 kg: 2 x ½ comprimé aux jours 0 et 3 de la semaine). Il n'existe toutefois pas de données pharmacocinétiques à ce sujet.

La discussion actuelle porte sur le maintien de cette molécule; pendant longtemps, la méfloquine n'a pas été utilisée dans l'armée française en raison de ce risque de complications psychiatriques (contrairement aux armées anglaises, américaines espagnoles ou portugaises). Le problème est que dans les zones à haute résistance, la méfloquine est incontournable et le bénéfice qu'elle peut apporter l'emporte sur les contre-indications [87].

b. Diagnostic positif :

➤ **Clinique :**

Selon la méthode française d'imputabilité, L'association de ces troubles psychiatriques à une origine iatrogène de la chimioprophylaxie se base sur les arguments suivants [16, 89]. :

- Le rapport de proximité entre l'épisode pathologique/prise de la méfloquine.
- La régression des signes à l'arrêt du traitement.
- L'absence de prise volontaire de toxique.
- L'aspect du tableau clinique à savoir le caractère aigu, atypique et rapidement régressif des symptômes.
- L'absence de signe de gravité.

➤ **Examens Paracliniques {TDM, EEG, LCR, Méfloquine plasmatique}:**

Le plus souvent, le scanner et l'électroencéphalogramme(EEG) sont normaux .Ce dernier peut parfois montrer une encéphalopathie diffuse (avec EEG normal à distance de l'épisode) [90].un cas d'œdème cérébral diffus visualisé au scanner (normalisé à distance de l'épisode) a été observé [91].

Le dosage plasmatique de la méfloquine reste encore une technique aléatoire et peu fiable. Des cas de troubles sévères ont également été décrits sans que le taux plasmatique de méfloquine dosé ne soit anormalement élevé [92]. Le liquide céphalorachidien (LCR) est souvent normal ou montre une hyperprotéinorachie.

Les examens complémentaires doivent avant tout éliminer le diagnostic d'accès palustre et de Neuropaludisme pouvant expliquer la symptomatologie.

*c. **Diagnostic différentiel :***

Les effets psychiatriques de la méfloquine peuvent mimer plusieurs situations (stress de voyage, contraintes du théâtre opérationnel, conditions du travail...) et pathologies (lésion cérébral post traumatique, maladie organique, pathologie psychiatrique préexistante...). nous allons exposer dans notre travail les formes psychiatriques de la neuropaludisme(vu sa gravité) et l'état de stress post traumatique(vu sa fréquence chez les militaires).

➤ **Formes psychiatriques du neuropaludisme**

Malgré le nombre considérable des études consacrées aux manifestations cliniques de l'accès pernecieux, la symptomatologie psychiatrique est peu décrite. Elle s'exprime souvent par des manifestations confusionnelles contemporaines de l'épisode fébrile.

Le plus souvent, les signes psychiatriques sont ainsi intriqués. Néanmoins, on distingue:

- Les formes avec altération de la vigilance, allant de la simple obnubilation au coma agité ou calme. Les convulsions sont plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes.
- Les formes sans altération de la vigilance où les manifestations psychiques se traduisent souvent par des états d'agitation, des troubles du comportement avec hétéro-agressivité, des accès maniaques, des délires hallucinatoires, voire des bouffées délirantes aiguës [93,94]. Ces tableaux psychiatriques, et surtout les troubles du comportement qui les accompagnent, peuvent être intenses et venir gêner l'évaluation des signes cliniques de l'accès palustre.

Ces troubles psychiques apparaissent le plus souvent pendant l'accès palustre, mais ils peuvent survenir bien après, alors que la goutte épaisse est négative. Dans ce dernier cas, l'effet iatrogène de l'antipaludéen utilisé a pu être incriminé [95].

Dans les zones d'endémie, surtout en Afrique, les manifestations neuropsychiatriques du paludisme ne sont pas rares. La prévalence est située entre 6% et 10% [96].

La persistance de ces formes serait due à plusieurs facteurs: l'apparition de souches de plasmodium falciparum résistantes aux amino-quinoléines, la diminution de la résistance à l'infection lors d'un stress, d'un déséquilibre nutritionnel, la prise en charge souvent très tardive et/ou mal adaptée. Ces facteurs sont le plus souvent intriqués, favorisant non seulement la survenue du neuropaludisme, mais surtout aggravant le pronostic vital.

Plusieurs études ont montré le rôle prépondérant d'une pathologie psychiatrique sous-jacente, de l'existence d'antécédents psychiatriques ou d'une personnalité pré-morbide [97]. Dans ces cas, le paludisme peut être un facteur précipitant l'éclosion ou la rechute d'un tableau psychiatrique qui va évoluer pour son propre compte.

Les manifestations psychiatriques de l'accès pernicieux, et qui s'amendent à la fin de l'accès, ont pu être rattachées à des mécanismes physiopathologiques divers: certaines hypothèses, telles que l'effet «sludge», la coagulation intravasculaire disséminée, la thrombose veineuse cérébrale, la perméabilité capillaire accrue et l'hypertension intracrânienne semblent être abandonnées, au profit d'autres hypothèses plus récentes. La séquestration d'hématies parasitées dans les capillaires cérébraux et le rôle des cytokines seraient à l'origine de troubles de la microcirculation, aboutissant à une anoxie liée à la réduction du flux sanguin [98,99]. Les manifestations neuropsychiatriques peuvent aussi être secondaires à l'hypoglycémie, l'hyperuricémie, l'hyponatrémie, l'accès fébrile [96].

Le traitement de ces manifestations psychiatriques, très angoissantes pour le patient, au-delà du traitement antipaludéen, relève de traitements anxiolytiques ou antipsychotiques à visée sédatrice, avec toutes les précautions de rigueur. Les benzodiazépines peuvent accentuer la confusion, les neuroleptiques demandent une vigilance particulière liée au risque d'hyperthermie maligne (syndrome malin des neuroleptiques), parfois difficile à apprécier dans un contexte par ailleurs fébrile.

Malgré la rareté de ces manifestations psychiatriques du paludisme, l'investigation somatique doit être systématique chez les patients en zone d'endémie palustre qui présente un tableau d'agitation ou à des troubles du comportement.

➤ **Etat de stress post-traumatique (ESPT) : selon DSM IV [28]**

- **Définition :**

C'est ensemble d'éléments cliniques organisés et durables apparaissant à la suite d'événements objectivement traumatisants mais n'ayant pas entraîné des blessures physiques graves chez le patient concerné.

- **Critères diagnostic :** Voir annexe 3.

d. Effets psychiatriques entre la méfloquine et les autres antipaludéens :

Si cinq antipaludiques sont disponibles, trois dominent les indications : association atovaquone-proguanil, doxycycline et méfloquine. Ces trois antipaludiques ont une efficacité élevée et comparable. La demi-vie de la doxycycline étant courte une prise strictement quotidienne au même moment de la journée est indispensable. Le choix entre eux dépend en pratique essentiellement des possibilités financières des voyageurs et des contraintes de prise (tolérance et simplicité du schéma).

La chloroquine est réservée aux rares indications de CP dans la zone Amérique tropicale/Caraïbes (pas de résistance). L'association chloroquine-proguanil est réservée aux très rares situations où il y aurait une contre-indication aux trois principaux antipaludiques [84].

La tolérance de ces antipaludiques est globalement satisfaisante mais variable : l'atovaquone-proguanil et la doxycycline apparaissent globalement mieux tolérés que la méfloquine, l'association chloroquine-proguanil et la chloroquine [84].

Il est aujourd'hui classiquement décrit que tous les antipaludéens, en dehors de la doxycycline, sont susceptibles de favoriser l'émergence de troubles psychiatriques [97] : la chloroquine dans 8% des cas, la méfloquine dans 38% des cas, l'association chloroquine-Proguanil dans 54% des cas [98]. Pour cette association, les troubles sont graves dans plus de 50% des cas. Une étude randomisée en double aveugle a montré que l'association Atovaquone-Proguanil était mieux tolérée que la méfloquine sur le plan psychiatrique [99,100] cela ait été affirmé par plusieurs études [97, 98,101]. Selon certains auteurs, les effets secondaires psychiatriques sévères pourraient être aussi fréquents avec la Méfloquine qu'avec l'association Chloroquine-Proguanil [98]. Mais peu d'études sont menées sur les effets indésirables psychiatriques de l'association chloroquine-Proguanil, alors que ces effets sont souvent étudiés pour la méfloquine [26, 103, 104,105].

Tableau XXIII : Critères de choix entre les 3 principaux antipaludiques utilisables en chimioprophylaxie [84]:

	Cout	Tolérance	Particularités
Atovaquone-proguanil	Moyen	++	Adaptée aux séjours courts
Doxycycline	Faible	++	Adaptée aux voyageurs à budget limité
Méfloquine	Moyen	+	Adaptée aux séjours prolongés

3.8. Autres effets secondaires de la méfloquine :

Voir annexe 4 [106, 107, 108, 109, 110, 111,112].

III. Discussion des résultats :

1. Caractéristiques de séjours:

1.1. Pays de séjour

Toutes les études concordent sur le fait que l'Afrique subsaharienne est la région du monde la plus concernée par la chimioprophylaxie antipalustre [12, 94, 113].

Dans notre cas, il s'agit de militaires marocains opérants en zone d'endémie palustre dans le cadre des opérations de maintien de la paix.

De ce fait, la Côte d'Ivoire, la République Démocratiques du Congo et la Centrafrique sont les pays les plus visités par nos militaires.

Ce qui rejoint les données rapportées par l'étude de EL jaouidi et al sur les effets secondaire de la méfloquine en chimioprophylaxie de longue durée [12], ainsi que l'étude Carme et al au CHU d'Amiens où la totalité de la population étudiée avait comme destination l'Afrique avec 4 pays majoritairement concernés : RDC, RCA, le Kenya et le Sénégal [97].

1.2. Motif et durée du séjour :

Le motif et la durée des voyages varient également selon les auteurs. Pour la plupart, les séjours sont plutôt courts (1 à 2 mois) en cas du tourisme, de visite familiale pour les migrants et enfin de coopération et d'aide humanitaire [114, 115].

Dans notre étude, ils sont plutôt longs et professionnels (des missions militaires marocaines à l'étranger) dont les séjours durent 6 mois. Ces résultats restent semblables à ceux observés dans l'étude faite par EL jaouidi et al [12], où la majorité des patients étaient des militaires avec une durée de séjour de 180 jours.

En revanche, cette durée paraît plus longue que celle rapportée carme et al [94] qui est de 41 jours (avec des extrêmes de 15 et 90 jours).

2. Prophylaxie du paludisme:

2.1. Prophylaxie d'exposition :

La prophylaxie d'exposition joue un rôle capital dans la prévention du paludisme car la chimioprophylaxie seule, quelle que soit la molécule utilisée, ne peut pas assurer une protection totale.

Dans notre série, tous les pays de séjours étaient classés en zone III. Ceci témoigne d'abord du grand risque de contamination paludique auquel sont exposés nos patients, et ensuite de l'extrême nécessité du respect total des mesures prophylactiques, afin de se protéger au maximum du risque du paludisme, ce qui n'est pas le cas, puisque 26.47 % seulement de nos soldats avaient respecté les mesures prophylactiques d'exposition.

En effet, dans la littérature, plusieurs auteurs sont d'accord sur ce problème du non respect des mesures prophylactiques, notamment Carme et al [94] qui ont constaté le respect des moyens prophylactiques d'exposition seulement chez 22% des voyageurs.

2.2. Chimioprophylaxie :

Dans notre série, le taux de bonne observance de la chimioprophylaxie par la méfloquine était de 97.06% (soit 33 patients). Le traitement a été arrêté par un seul patient après son retour au Maroc.

En effet, ce résultat peut être expliqué essentiellement par la prise collective et hebdomadaire de la méfloquine au sein des différents contingents marocains.

Notre résultat est concordant avec ceux de la littérature :

- ✓ Les données rapportées par Carme et al [94] montrent que La chimioprophylaxie était bien respectée chez 97,3 % des cas.

- ✓ La bonne observance de la chimioprophylaxie antipaludique par la méfloquine était de 96% dans l'étude d'El Jaouidi et al [12].

Tableau XXIV : Comparaison des caractéristiques du séjours et de la prophylaxie entre les différentes études

Auteur	Année	Pays visité	Motif de séjours	Durée de séjours	Bonne observance
Crame et al [94]	1997	Sénégal, Kenya	tourisme	180 jours	97.06
El jaouidi [12]	2010	RDC, RCA	militaire	180 jours	96%
Notre étude	2018	CI, RDC, RCA	militaire	41 jours	97.06

3. Prévalence des troubles psychiatriques :

La survenue des effets indésirables psychiatriques dues à la prise de la méfloquine aux doses recommandées a été décrite dans de nombreux travaux. La dépression, l'anxiété et les troubles du sommeil sont les manifestations les plus souvent rapportées et les mieux étudiées.

L'importance de ces manifestations psychiatriques réside d'une part, dans le fait qu'ils peuvent être la source d'une souffrance psychique pour les malades pouvant aller jusqu'au suicide et également d'une souffrance pour l'entourage du malade. D'autre part, ces troubles peuvent être responsables d'une mauvaise observance de la chimioprophylaxie antipaludique, ce qui exposera les patients au risque mortel du paludisme.

3.1. Dépression :

La dépression représente la manifestation psychiatrique la plus fréquente dans notre série .Elle est retrouvée chez **44.11%** de nos patients, ce résultat est proche de celui retrouvé par Van et Ditters [116] et Carme et al [94] mais il est beaucoup plus élevé que les résultats retrouvés dans d'autres études notamment celles de Van et al. [117] et l'équipe de Roche. [118]. (Tableau 26).

Cette différence peut être due, aux instruments diagnostiques utilisés. La prévalence devient plus basse si on se base uniquement sur les critères de DSM IV. Par contre elle est plus élevée en cas d'utilisation des échelles d'évaluation.

Un autre élément qui s'ajoute dans la disparité des résultats du taux de la prévalence de la dépression réside dans le fait que certains auteurs ont retenu seulement les scores de la forme grave de la dépression alors que d'autre ont inclus toutes les dépressions quel que soit l'intensité ce qui a rendu leur résultats plus importants que les premiers.

Chez nos patients, l'asthénie, l'anorexie et les troubles du sommeil sont les symptômes les plus fréquemment retrouvés. La symptomatologie dépressive reste classique et peu spécifique : inhibition avec aboulie, asthénie, parfois ralentissement psychomoteur, tristesse, vision péjorative de l'avenir, auto-dévalorisation voire culpabilité, mais aussi irritabilité et agressivité. Les thèmes suicidaires ne sont pas fréquents et les risques de passage à l'acte restent rares (2 patients).

Tableau XXV : Comparaison de la prévalence de la dépression entre les différentes études

Auteur	Année	Prévalence de la dépression
Carme et al [94]	1997	40%
Van et Ditters [116]	2002	50%
Van et al [117]	2005	30%
Equipe de Roche [118]	2014	13%
Notre étude	2018	44.11 %

3.2. Etat maniaque :

Dans notre série, nous n'avons pas trouvé ce trouble psychiatrique chez nos patients.

L'excitation maniaque reste un effet secondaire rare de la méfloquine, peu de cas ont été décrits dans la littérature [119].

3.3. Troubles anxieux:

Les troubles anxieux représentent le second trouble psychiatrique fréquemment noté dans notre série avec une prévalence de **32.35%**. Ce résultat est concordant avec celui de van et al. [117] qui ont trouvé 38% de réactions anxieuses dans leur étude.

En revanche, notre résultat la prévalence est plus élevée que les résultats retrouvés dans d'autres études notamment celles de Carme et al [94], El jaouidi et al [12] et l'équipe de Roche. [119] qui ont trouvé respectivement des prévalences de troubles anxieux de 10%, 7% et 12%. (Tableau 27).

Cette disparité des résultats entre ces études peut être expliquée par :

- La différence de leurs lieux, date et durée de réalisation.
- La différence d'instruments diagnostiques utilisés.
- La différence des méthodes et des normes d'évaluation.
- L'hétérogénéité des critères d'inclusion et d'exclusion.

Tableau XXVI : Récapitulatif des cas d'anxiété rapportés dans la littérature.

Auteur	Année	Fréquence
Carme et al [94]	1997	10%
Van et al [117]	2005	38%
El jaouidi [12]	2010	7%
Equipe de Roche [118]	2014	12%
Notre étude	2018	32.35%

3.4. Suicide :

Dans notre série, la prévalence du risque suicidaire est estimée à **5.88%** soit 2 patients. Ces idées suicidaires ont été développées, pour les deux patients, dans le cadre d'une mélancolie sévère. Ils ont

bénéficié une prise en charge hospitalière au service de psychiatrie militaire à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

Dans la littérature, la majorité des auteurs ont confirmé l'existence et la gravité de ce genre de troubles psychiatriques malgré leur rareté :

- ✓ En 2013, cinq suicides relatifs à la méfloquine ont été rapportés par FDA (Food and Drug Administration) [83].
- ✓ Jousset et al (service de médecine légale de CHU Angers) ont publié en 2006, un cas de suicide spectaculaire lié à une prise prophylactique de la méfloquine [120].

Ces conduites suicidaires sont précédées, souvent, par plusieurs prodromes et symptômes légers notamment les troubles du sommeil (cauchemars, insomnie) et elles sont souvent encadrées dans des tableaux dépressifs sévères.

Tableau XXVII : Récapitulatif des cas de suicide et d'idéations suicidaires :

Auteur	Année	Nature du traitement	Les cas de TS/suicide
Jousset et al [120]	2006	Prophylactique	1 cas de suicide
FDA [83]	2013	Prophylactique et curatif	5 cas de suicide
Notre étude	2018	Prophylactique	2 cas de tentative de suicide

3.5. Troubles du sommeil :

Dans notre étude, 6 patients ont développé des troubles du sommeil soit **17.64 %**, ce résultat est comparable avec ceux retrouvés par El jaouidi et al [12] et Van et Ditters [116], mais il est inférieur aux résultats retrouvés dans d'autres études notamment celles de Van et al [117], Carme et al [94].et l'équipe de Roche. [118]. (Tableau 28)

Tableau XXX : Récapitulatif des troubles du sommeil :

Auteur	Année	Fréquence
Carme al [94]	1997	26%
Van et Ditters [116]	2001	21%
Van et al [117]	2005	30%
El jaoudi et al [12]	2010	18 ,3%
Equipe de Roche [118]	2014	27.2%
Notre étude	2018	17.64%.

Nous pensons que la fréquence des troubles du sommeil est souvent sous estimée par les chercheurs car :

- ✓ Ils peuvent être supportés par les patients.
- ✓ Ils sont souvent attachés aux contraintes du voyage (changement climatique changement temporaire, éloignement de la famille ...) et aux difficultés du théâtre des opérations chez les soldats.
- ✓ Ils sont, souvent, masqués par les autres troubles psychiatriques caractérisés, allant des troubles anxieux aux troubles thymiques.

3.6. Troubles psychotiques :

Dans notre étude, les troubles psychotiques ne représentent que **6%** (soit 2 patients) de nos soldats. L'accès psychotique aigu représente la forme clinique retrouvée chez les deux patients.

Dans la littérature plusieurs cas similaire ont été rapportés, leur incidence ainsi que leur prévalence restent difficiles à évaluer. Le délai séparant le début du traitement et la survenue de ces manifestations psychiatriques, ainsi que la durée de la symptomatologie, se sont avérés très variables selon les cas:

- ✓ Sowunmi et coll [121] ont décrit six observations de psychose aiguë avec hallucinations visuelles et auditives, apparues entre 8 et 24 heures après l'administration de 750 à 1500 mg de méfloquine à titre curatif [16].
- ✓ Marsepoil et coll. [26] ont observé un cas d'état psychotique aigu secondaire à la prise de méfloquine à titre curatif.
- ✓ Bjorkman [122] a également observé un épisode de psychose aiguë après sept prises hebdomadaires à posologie prophylactique.
- ✓ Lebain et al [16] ont publié, en 2000, un cas de mélancolie délirante et un autre cas de psychose aiguë secondaire à la prise prophylactique de méfloquine
- ✓ Nabih et al [128] ont aussi rapporté deux cas de troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques.

Tableau XXVIII : Récapitulatif des troubles psychotiques:

Auteur	Année	Type du traitement	Nombre de cas
Bjorkman et al [122]	1989	Prophylactique	1
Sowunmi et coll [121]	1993	Curatif	6
Marsepoil et coll [26]	1995	Curatif	1
Lebain et al ont [16]	2000	Prophylactique	2
Nabih et al [123]	2010	Prophylactique	2
Notre étude	2018	Prophylactique	2

3.7. Troubles cognitifs :

Un trouble cognitif désigne un trouble mental qui affecte plus particulièrement et principalement la mémoire, incluant la perception et la résolution de problèmes.

Dans notre série, deux de nos soldats ont rapporté des troubles transitoires et limités de la mémoire. Cependant, les troubles mnésiques semblent être plus exceptionnels dans la littérature:

- ✓ Lapras et al [124] ont rapporté un cas de trouble transitoire de la mémoire apparaissant 7 jours après le début d'un traitement par méfloquine et chloroquine, avec amnésie lacunaire de 36 heures.
- ✓ Marsepoil [26] et al ont rapporté la survenue des troubles mnésiques, chez un voyageur au cours d'un traitement prophylactique par la méfloquine à dose habituelle, sous l'aspect d'une pathologie transitoire de la mémoire. qui ne saurait correspondre ni à un ictus amnésique idiopathique, ni à une amnésie d'origine psychique. Aucun antécédent psychiatrique ni toxicophilique n'était par ailleurs retrouvé.

Tableau XXIX : Récapitulatif des troubles cognitifs:

Auteur	Année	Type du traitement	Nombre de cas
Lapras et al [124]	2000	Prophylactique	1
Marsepoil et al [26]	2010	Prophylactique	1
Notre étude	2018	Prophylactique	2

4. Facteurs de risque :

Au cours de ce travail, nous avons étudié les paramètres ci-dessous et nous les avons comparé avec les données de la littérature :

4.1. Effet psychiatrique de la méfloquine et âge :

Tableau XXXI : Effet psychiatrique de la méfloquine et âge

Etude	Année	Résultats
Smithuis et al [125]	1993	Les enfants tolèrent bien la méfloquine.
Luxemburger et al [126]	1996	
Mittelholzer et al [127]	1996	Les voyageurs âgés tolèrent mieux la méfloquine que les adultes jeunes.
Clattenburg et al [128]	1997	L'existence de ces troubles même chez les enfants.
Notre série	2018	Aucune relation statistique entre l'âge et la survenue des effets psychiatriques de la méfloquine.

En comparant ces résultats, on déduit que c'est nécessaire de mener une recherche approfondie pour bien illustrer la relation entre l'âge et la survenue des effets indésirables psychiatriques de la méfloquine.

4.2. Effet psychiatrique de la méfloquine et sexe:

Tableau XXXII : Effet psychiatrique de la méfloquine et sexe

Etude	Année	Résultats
Van et Ditters[133]	2001	Les patients de sexe féminin développent les effets psychiatriques secondaires de la méfloquine beaucoup plus par rapport au sexe masculin.
Bem et al [129]	1996	
Van et al [123]	2005	
Angles et al [98]	2003	
Notre série	2018	Nous n'avons pas pu démontrer l'existence d'un lien significatif entre le sexe et ces troubles psychiatriques car nos patients étaient, tous, de sexe masculin.

4.3. Effet psychiatrique de la méfloquine et antécédents psychiatriques personnels:

Tableau XXXIII : Effet psychiatrique de la méfloquine et antécédents psychiatriques personnels.

Etude	Année	Résultats
Barrett et Hoeb[130]	1997	La méfloquine est associée à un risque élevé d'effets secondaires neuropsychiatriques chez les patients ayant des antécédents personnels psychiatriques.
Wooltorton et <i>a</i> /[131]	2002	
L'équipe de Roche [123]	2014	
Notre série	2018	La prise de méfloquine augmente le risque d'apparition des troubles anxieux (P=0.002) chez les patients qui présentent des antécédents psychiatriques personnels.

4.4. Effet psychiatrique de la méfloquine et antécédents psychiatriques familiaux:

Tableau XXXIV : Effet psychiatrique de la méfloquine et antécédents psychiatriques familiaux.

Etude	Année	Résultats
Bem et <i>a</i> /[129]	1996	L'antécédent psychiatrique familial est un facteur de risque pour la survenue des troubles psychiatriques secondaires à la prise prophylactique de la méfloquine.
Wooltorton[131]	2002	
Notre série	2018	L'antécédent psychiatrique familial est un facteur de risque pour la survenue des troubles psychotiques (p= 0.000), et le risque suicidaire (p=0.000) au cours de la prophylaxie antipaludique par la méfloquine.

4.5. Effet psychiatrique de la méfloquine et habitudes toxiques :

Tableau XXXV : Effet psychiatrique de la méfloquine et habitudes toxiques.

Etude	Année	Résultats
Wittes et al [132]	1995	L'alcool et le tabac augmente le risque des troubles psychiatriques chez les patients sous la dose prophylactique de la méfloquine.
Potasman et al [133]	1995	Le risque de développement des réactions psychiatriques secondaires à la méfloquine est plus important chez les alcooliques.
Van et Ditters [116]	2001	Les utilisateurs de la méfloquine qui prennent des drogues récréatives peuvent être prédisposés aux problèmes psychiatriques.
Notre série	2018	Les habitudes toxiques augmentent le risque d'apparition des troubles anxieux secondaires à la méfloquine (P=0.045).

La combinaison de la méfloquine et l'alcool sont soupçonnés de causer des troubles neuropsychiatriques soit parce que l'alcool augmente le niveau de la concentration sanguine de méfloquine ou parce que la méfloquine interfère avec le métabolisme de l'alcool [13, 14, 37, 60,61].Le fabricant impose un intervalle de 24H entre l'ingestion d'alcool et la prise hebdomadaire de la méfloquine.

4.6. Effet psychiatrique de la méfloquine et médicament hépatotoxique:

Tableau XXXVI : Effet psychiatrique de la méfloquine et médicament hépatotoxique.

Etude	Année	Résultats
Croft et Garner [92]	2001	La chloroquine, la quinine, le contraceptif oral, la valproate de sodium, le diazépam, l'aspirine et le sulfaméthoxazole triméthoprime augmentent le risque de développement des troubles psychiatriques chez les patients qui utilisent la méfloquine en chimioprophylaxie antipalustre.
Gullahorn et al [134]	-	l'isoflurane augmente le risque de développement des troubles psychiatriques chez les patients qui utilisent la méfloquine en chimioprophylaxie antipalustre.
Notre série	2018	La prise, concomitante à la méfloquine, d'un médicament hépatotoxique représente un facteur de risque de survenue des idéations suicidaires (p=0.034).

4.7. Effet psychiatrique de la méfloquine et pathologie hépatique :

Tableau XXXVII : Effet psychiatrique de la méfloquine et pathologie hépatique

Etude	Année	Résultats
Takeshima [135]	1994	Le risque des troubles psychiatriques, secondaire à la prise prophylactique de la méfloquine, augmente en cas de pathologie hépatique associée.
Jaspers et al [136]	1996	
Notre série	2018	Nous n'avons pas trouvé de pathologie hépatique chez nos patients.

4.8. Effet psychiatrique de la méfloquine et pathologie thyroïdienne :

Tableau XXXVIII : Effet psychiatrique de la méfloquine et pathologie thyroïdienne

Etude	Année	Résultats
Bem et al [129]	1996	Le risque des troubles psychiatriques, secondaire à la prise prophylactique de la méfloquine, augmente en cas de pathologie thyroïdienne associée.
Croft et Garner[92]	2001	Aucune relation entre la pathologie thyroïdienne et les effets psychiatriques de la méfloquine.
Notre série	2018	Nous n'avons pas trouvé de pathologie thyroïdienne chez nos patients.

Tableau XXXIX : Récapitulatif des facteurs de risque dans les différentes séries :

Les séries \ Les facteurs	Age	Sexe	ATCD per psy	ATCD Fam Psy	Hab toxique	P. hépatique	P. thyroïdienne	Médicament hépatotoxique
Mittelholzer et <i>al.</i> (1993) [127]	+							
Clattenburg et <i>al.</i> (1996) [128]	+							
Van et ditters (2001) [116]		+			+			
Bem et al (1996) [129]		+		+			+	
Van et al. (2005) [117]		+		+				
Angles et <i>al.</i> (2003) [98]		+						
Barrett et Hoeb (1997) [130]			+					
Wooltorton et <i>al.</i> (2002) [131]			+	+				
Roche (2014) [123]			+	+	+			
Wittes et <i>al.</i> 1995) [132]					+			
Potasman et <i>al.</i> (2000) [133]					+			
Croft et Garner (2001) [92]							+	+
Gullahorn et <i>al.</i> [134]								+
Takeshima (1994) [135]							+	
Jaspers et <i>al.</i> (1996)[136]							+	
Notre série			+	+	+			+

5. Facteurs de protection :

➤ Dans notre série :

Dans notre étude, Le soutien familial représente le facteur protecteur le plus retrouvé, il est présent chez 61.76% de nos patients ceci peut être expliqué par notre culture et nos traditions marocaines qui valorisent les relations socio-familiales.

La participation aux activités sociales ne représente que 5,88% du moyen de protection socio-psychiatriques chez nos soldats, ce résultat peut être expliqué par la discipline, l'esprit, mais aussi les règlements militaires qui limitent ce genre d'activités.

➤ Dans la littérature :

A notre connaissance, aucune étude n'a été faite pour rechercher une relation entre les moyens de protection socio-psychiatriques et la survenue de ces troubles psychiatriques secondaire à la chimioprophylaxie par la méfloquine.

6. Prise en charge :

➤ Dans notre série :

- Le traitement ambulatoire est la modalité thérapeutique la plus adoptée.
- Les antidépresseurs représentent la classe thérapeutique la plus utilisés dans le traitement de ces troubles psychiatrique, ceci est du à la prédominance de la dépression dans notre série.

➤ Dans la littérature :

On n'a pas trouvé dans la littérature des articles qui étudient cette notion.

7. Evolution:

➤ Dans notre série :

Nous avons observé une évolution favorable, à court et à long terme (deux ans de suivi), chez 97.04% de nos soldats. Ceci est due probablement à :

- La présence des moyens de protection socio-psychiatriques notamment le soutien familial qui couvre 61.76 % de nos patients.
- La durée limitée des troubles.
- La réversibilité de ces troubles.
- La prise en charge rapide, efficace et multidisciplinaire.

➤ Dans la littérature :

Notre résultat rejoint ceux de la littérature :

- La plupart des observations présentant ces effets indésirables ont rapporté une bonne évolution chez la majorité de leurs patients notamment à court et à moyen terme, c'est ainsi que Howard et Kuile ont trouvé uniquement 2% de séquelles psychiatriques à long terme, essentiellement chez les patients ayant développés des réactions dépressives[138].

Cependant, une étude américaine de Ronn et al a rapporté que les effets psychiatriques de la méfloquine pourraient durer des années [139].

8. Retentissement socioprofessionnel :

➤ Dans notre série :

Le retentissement socioprofessionnel de ces effets psychiatriques sur les patients était très faible :

- 8.82% pour le travail et les loisirs.
- 5.88% pour la sexualité et la vie du couple.
- 2.94% pour la vie familiale et l'entourage.

Ces résultats peuvent être expliqués, essentiellement, par le taux élevé de l'évolution favorable qui a franchi 97%

➤ Dans la littérature :

A notre connaissance, aucune étude n'a évalué le retentissement socioprofessionnel des troubles psychiatriques, secondaire à la prise de la méfloquine en chimioprophylaxie antipaludique.



RECOMMANDATIONS

I. Médecin prescripteur :

Le médecin doit insister sur la nécessité de l'observance simultanée d'une protection contre les piqûres de moustiques associée à la chimioprophylaxie. Aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale.

Il est nécessaire, pour les médecins traitants, de connaître ces complications graves de la méfloquine et d'y penser devant des troubles psychiatriques soudains et atypiques ou lors de tentative de suicide. Il doit aussi souligner aux patients que ces effets peuvent survenir et persister jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du médicament (en raison de sa longue demi-vie).

L'investigation somatique (à la recherche du paludisme) doit être systématique chez les voyageurs en zone d'endémie palustre qui présentent un tableau d'agitation ou des troubles du comportement.

La prescription de ce traitement nécessite donc de bien interroger le patient au préalable et de le prévenir du risque des effets indésirables psychiatriques, ce qui lui permettrait de consulter dès le début des troubles et d'en maîtriser ainsi l'évolution.

Il faut réserver l'utilisation de la méfloquine, en chimioprophylaxie, pour des séjours de moins de 3 mois et dans des zones de forte chloroquino-résistance.

En cas d'intolérance ou de séjour en zone d'endémie de plus de 3 mois, ce médicament doit être remplacé par l'association atovaquone-proguanil.

Le traitement doit être débuté au moins 10 jours avant le départ, afin de s'assurer de la tolérance de ce médicament, ce qui permettrait de dépister environ 80% des troubles(16).

Il est bien sûr indispensable de respecter les contre-indications signalées par l'OMS :

- La prescription de la méfloquine est contre-indiquée chez les sujets ayant des antécédents psychiatriques personnels ou familiaux.
- Nous croyons que les personnes atteintes d'une hépatopathie ou maladie thyroïdienne ne doivent pas prendre la méfloquine.
- Les utilisateurs de la méfloquine devraient éviter l'alcool, les drogues récréatives, la contraception, les autres antipaludéens et les autres médicaments hépatotoxiques.
- Mise en garde concernant l'utilisation de méfloquine lors de la conduite de véhicule, de l'utilisation de machine, et chez les pilotes d'avion.

Devant des suicides ambigus, une recherche de méfloquine par analyse toxicologique s'avère nécessaire. La méfloquine ayant une forte fixation cardiaque lors de la redistribution post-mortem, cette recherche doit être effectuée sur un prélèvement de sang périphérique mais également d'urine.

Il est également indispensable que ces effets indésirables soient signalés, par exemple près des services de pharmacovigilance, afin que ces complications soient comptabilisées et influentes sur les décisions ultérieures et les conférences de consensus.

II. A l'échelle hospitalière :

Il faut :

Créer une unité sanitaire commune entre le service des maladies infectieuses tropicales et le service de psychiatrie afin d'assurer une prise en charge rapide et adaptée des patients et pour garantir une formation continue aux différents personnels de santé.

Introduire le dosage plasmatique de la méfloquine dans les laboratoires de garde afin de garantir une prise en charge diagnostique et thérapeutiques dans les meilleures conditions.

Améliorer les délais d'accès aux soins en évoquant le diagnostic du trouble psychiatrique iatrogène, secondaire la prise de la méfloquine, le plus rapidement possible quand c'est justifié.

III. A l'échelle nationale :

Renforcer et promouvoir le rôle du centre national et des centres régionaux de pharmacovigilance.

Elaborer des politiques et des procédures nationales pour améliorer l'utilisation de la chimioprophylaxie à base de la méfloquine.

Le paludisme, sa thérapie et sa chimioprophylaxie doivent figurer dans les programmes de formation destinés aux personnels de santé.

Les médecins généralistes ne doivent pas être la seule cible des programmes de lutte contre le paludisme d'importation. Des campagnes d'information auprès de tous les professionnels de santé et des voyages sont indispensables et, peut-être plus encore, auprès du voyageur lui-même.

Mettre dans les aéroports et les agences de voyages des dépliants rédigés d'une manière simple, attractive et vulgarisée, comportant toute l'information nécessaire à propos du paludisme, à la disposition des voyageurs dont la destination est située en zone d'endémie palustre, et précisant les données épidémiologiques et les moyens de lutte antipaludéenne, notamment les traitements recommandés par zone de chimiorésistance et leurs effets indésirables, les lieux de consultation, les numéros d'appels et les sites Internet à consulter.



CONCLUSION

Les troupes marocaines en OPEX, dans les régions tropicales, doivent bénéficier d'une prévention efficace contre les dangers du paludisme. Le service de santé des FAR définit, évalue et adapte, d'une façon permanente la chimioprophylaxie antipaludique en fonction du lieu, de la durée et du contexte de la mission, prenant en compte d'éventuelles contre-indications médicales individuelles, conformément aux recommandations internationales.

Cet effort de prévention se heurte, pourtant, aux effets secondaires psychiatriques des antipaludéens utilisés en chimioprophylaxie, notamment ceux de la méfloquine, ce médicament dont l'utilisation continue, toujours, à s'élargir face à l'augmentation des résistances aux autres antipaludéens notamment la chloroquine.

Les cas rapportés dans notre travail illustrent les différentes complications psychiatriques qui peuvent être observées sous la méfloquine. L'apparition de tels troubles contre-indique formellement la prescription de ce produit chez ces patients.

Par ailleurs, plusieurs facteurs de risque ont pu être identifiés à savoir : l'origine des patients, les antécédents psychiatriques personnels et familiaux, les médicaments hépatotoxiques, la consommation des drogues.

Il faut donc sensibiliser les praticiens à la recherche des facteurs de risque chez leurs patients, notamment les antécédents personnels ou familiaux de troubles psychiatriques. Il serait également utile de prévenir les patients de ces effets secondaires potentiels, ce qui leur permettrait de consulter dès le début des troubles et d'en maîtriser ainsi l'évolution.



ANNEXES

Annexe 1:

Fiche d'exploitation :

Numéro d'ordre :

Identité :

Nom et Prénom :

Age :ans

Sexe : ♂ Masculins ♀ Féminin

Fratricité : frères :..... sœurs..... total.....

Parents : père : vivant décédé mère : vivante décédée

Origine : rural urbain

Grade :

Niveau Socio-économique : bas moyen bon

Scolarité : non scolarisé primaire secondaire bac

bac+

Nationalité :

Religion :

Statut civil : marié célibataire divorcé

veuf

Enfants : sans avec nombre :

Couverture médicale : Oui Non

Antécédents:

1. Personnels :

a. Psychiatriques : oui non

Si oui précisé :

	Trouble	Date	Durée	Traitement	Evolution
Hospitalisation					
Consultation					

Tentative de suicide : non

Oui

La méfloquine (Lariam®) et les troubles psychiatriques (à propos de 34 cas) au niveau de l'Hôpital militaire

Si oui : nombre: date :..... moyen :

-Habitudes toxiques :

Tabac : non

Oui Paquet année

Alcool : non

Oui Occasionnel Abus Dépendance

Autres drogues :

Substance	Occasionnel	Dépendance	Abus

b. Médicaux :

- Prise médicamenteuse : non oui

Si oui:

Médicament	Posologie	Durée

-infectieuse : tuberculose paludisme autre :.....

- non infectieuse : HTA Diabète autres

c. Chirurgicaux : non oui si oui :.....

d. Judiciaires : non oui précision

2. Familiaux :

Psychiatriques: non oui

si oui

Membre de famille	Trouble

Médicaux chirurgicaux :.....

Opération extérieure :

1. chimioprophylaxie

Lieu : _____ Date : _____ durée : _____
 Zone endémique : non oui classification OMS : _____
 Molécule : _____
 Durée : -avant voyage : _____ -durant voyage : _____ -après voyage : _____
 Posologie : mg _____ rythme : /semaine
 Observance : régulière irrégulière

-Protection antivectorielle:

Vêtements longs: moustiquaire répulsive

2. Trouble psychiatrique :

Trouble	Type	Délai d'apparition	Durée	Gravité

3. Prise en charge :

	Chimique	Psychologique	Durée	Evolution
Hospitalisation				
Consultation				

Les facteurs de protection :

- Soutien psychologique de la famille : Oui Non
Appui financier : Oui Non
Associations ou site internet Oui Non
Autre moyen :

Le retentissement socio familial :

- La vie du couple : Oui Non
Etudes : Oui Non
Travail : Oui Non
Loisirs : Oui Non
Sexualité : Oui Non
Si oui : rapports non protégé rapports protégé
Absents occasionnels Fréquents

Examen somatique :

1. Examen général :

TA : T : FC : FR :

2. Examen neurologique :

3. Reste de l Examen somatique :

Les examens paracliniques :

1. Hémogramme : Anémie : oui non
Thrombopénie : oui non
Leucopénie : oui non
2. Goutte épaisse :
Positif à : P. falciparum P. vivax P. ovale P. malariae
3. TDM cérébrale :
4. EEG :

Annexe 2 :

Répartition géographique des zones de chloroquinorésistance pour le traitement prophylactique (selon l'OMS) [6] :

ZONE I Pas de Chloroquinorésistance	Algérie, Argentine(Nord), Arménie, Azerbaïdjan, Belize, Iles du cap vert, Chine(Nord-est), Corée du sud, Costa Rica, Egypte(Fayoum), Guatemala, Haïti, Honduras, Irak, Mexique, Nicaragua, Panama , Paraguay(Est), Nouvelle-Guinée, Pérou, République dominicaine, El Salvador, Syrie, Tadjikistan, Turquie, Venezuela
ZONE II Chloroquinorésistance présente	Burkina-Faso, Colombie (Hors Amazonie), Emirats arabes unis, Gambie, Inde, Indonésie, Iran, Madagascar, Mali, Mauritanie, Népal, Niger, Oman, Iles salamon, Sri Lanka, Tadjikistan, Tchad, Vanuatu
ZONE III Chloroquinorésistance	Afghanistan, Afrique du sud (Nord), Angola, Arabie saoudite, Bangladesh, Benin, Bhoutan, Bolivie(Amazonie), Botswana, Brésil (Amazone), Burundi, Cameroun, Chine (yunnan, hainan), Colombie (Amazonie), Comores, Congo, Cote d'ivoire, Djibouti, Equateur, Erythrée, Ethiopie, Gabon, Ghana, Guinée, Guinée-Bissau, GuinéeEquatorial, Guyana, Guyana française, Inde (Assam), Indonésie (Irian jaya) , Kenya, Laos, Liberia, Malaisie, Malawi , Mayotte, Mozambique Myanmar, Namibie, Nigeria, Ouganda, Pakistan, Papouasie, Nouvelle – Guinée, Pérou (Amazonie), Philippines, République centrafricaine, République démocratique du Congo (ex Zaïre), Rwanda, Sao Tomé et Príncipe, Sénégal, Sierra Léone, Somalie, Soudan, Surinam, Swaziland, Tanzanie, Thaïlande, Timor oriental, Togo, Venezuela, Vietnam, Yémen, Zambie, Zimbabwe

Annexe 3 :

Critère diagnostique de l'état de stress post-traumatique (ESPT) selon DSM IV [28] :

A) Le sujet a été exposé à un événement traumatique dans lequel les deux éléments suivants étaient présents :

(1) le sujet a vécu, a été témoin ou a été confronté à un événement ou à des événements durant lesquels des individus ont pu mourir ou être très gravement blessés ou bien ont été menacés de mort ou de grave blessure ou bien durant lesquels son intégrité physique ou celle d'autrui a pu être menacée

(2) la réaction du sujet à l'événement s'est traduite par une peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur. N.-B. : Chez les enfants, un comportement désorganisé ou agité peut se substituer à ces manifestations.

B) L'événement traumatique est constamment revécu, de l'une (ou de plusieurs) des façons suivantes:

(1) souvenirs répétitifs et envahissants de l'événement provoquant un sentiment de détresse et comprenant des images, des pensées ou des perceptions. N.-B. : Chez les jeunes enfants peut survenir un jeu répétitif exprimant des thèmes ou des aspects du traumatisme

(2) rêves répétitifs de l'événement provoquant un sentiment de détresse. N.-B. : Chez les enfants, il peut y avoir des rêves effrayants sans contenu reconnaissable

(3) l'impression ou agissements soudains « comme si » l'événement traumatique allait se reproduire (incluant le sentiment de revivre l'événement, des illusions, (les hallucinations, et des épisodes dissociatifs (flash-back), y compris ceux qui surviennent au réveil ou au cours d'une intoxication). N.-B. : Chez les jeunes enfants, des reconstitutions spécifiques du traumatisme peuvent survenir

(4) sentiment intense de détresse psychique lors de l'exposition à des indices internes ou externes évoquant ou ressemblant à un aspect de l'événement traumatique en cause

(5) réactivité physiologique lors de l'exposition à des indices internes ou externes pouvant évoquer ou ressembler à un aspect de l'événement traumatique en cause.

C) Évitement persistant des stimuli associés au traumatisme et émoussement de la réactivité générale (ne préexistant pas au traumatisme), comme en témoigne la présence d'au moins trois des manifestations suivantes :

(1) efforts pour éviter les pensées, les sentiments ou les conversations associés au traumatisme

(2) efforts pour éviter les activités, les endroits ou les gens qui éveillent des souvenirs du traumatisme. (3) incapacité de se rappeler d'un aspect important du traumatisme

(4) réduction nette de l'intérêt pour des activités importantes ou bien réduction de la participation à ces mêmes activités

(5) sentiment de détachement d'autrui ou bien de devenir étranger par rapport aux autres .

(6) restriction des affects (p. ex., incapacité à éprouver des sentiments tendres)

(7) sentiment d'avenir « bouché » (p. ex., pense ne pas pouvoir faire carrière, se marier, avoir des enfants, ou avoir un cours normal de la vie

D) Présence de symptômes persistants traduisant une activation neurovégétative (ne préexistant pas au traumatisme) comme en témoigne la présence d'au moins deux des manifestations suivantes:

(1) Difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu

(2) Irritabilité Ou Accès De Colère

(3) Difficultés De Concentration

(4) Hyper Vigilance

(5) Réaction de sursaut exagérée

E) La perturbation (symptômes des critères B, C et D) dure plus d'un mois.

F) La perturbation entraîne une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

Annexe 4 :

Les effets secondaires de la méfloquine [106, 107, 108, 109, 110, 111,112]:

Les réactions indésirables sont listées selon la classification MeDRA des classes de systèmes d'organes et les catégories de fréquence. Les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.	
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquence indéterminée	Agranulocytose, anémie aplasique, leucopénie, leucocytose, thrombocytopenie
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Hypersensibilité allant de troubles cutanés modérés à une réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	Anorexie
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Cauchemars, insomnies
fréquent	Anxiété, dépression
Fréquence indéterminée	Agitation, nervosité, fluctuations de l'humeur, attaques de panique, confusion mentale, hallucinations, agressivité, réaction psychotique ou paranoïde, troubles de l'attention, suicide, tentative de suicide, idée suicidaire et comportement de mise en danger de soi-même
Affections du système nerveux	
fréquent	Vertiges, céphalées
Fréquence indéterminée	Troubles de l'équilibre, somnolence, syncopes, convulsions, pertes de mémoire, amnésie (pouvant parfois durer plus de 3 mois), neuropathie périphérique sensitive, neuropathie motrice périphérique (y compris paresthésies, tremblements et ataxie), encéphalopathie, troubles du langage
Affections oculaires	
fréquent	Troubles visuels
Fréquence indéterminée	Vision floue, cataracte, troubles rétinien et neuropathie optique pouvant

La méfloquine (Lariam®) et les troubles psychiatriques (à propos de 34 cas) au niveau de l'Hôpital militaire

	survenir avec un temps de latence pendant ou après le traitement
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
fréquent	vertiges
Fréquence indéterminée	Troubles vestibulaires y compris acouphènes, surdité partielle (parfois prolongée), baisse de l'acuité auditive
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Tachycardie, palpitations bradycardie, fréquence cardiaque irrégulière, extrasystoles, autres modifications transitoires de la conduction cardiaque, bloc auriculoventriculaire
Affections vasculaires	
Fréquence indéterminée	Troubles cardiovasculaires (hypotension, hypertension, bouffées de chaleur)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquence indéterminée	Dyspnée, pneumonie, pneumopathie potentiellement d'origine allergique
Affections gastro-intestinales	
fréquent	Nausées, diarrhée, douleur abdominale, vomissements
Fréquence indéterminée	dyspepsie
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Augmentation asymptomatique et transitoire des transaminases (ALT, AST, GGT), hépatite, insuffisance hépatique, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
fréquent	prurit
Fréquence indéterminée	Rash, exanthème, érythème, urticaire, alopecie, prurit, hyperhidrose, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson
Affections musculo-squelettiques	
Fréquence indéterminée	Faiblesse musculaire, crampes, myalgies, arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquence indéterminée	Œdème, douleur thoracique, asthénie, malaise, fatigue, frissons, fièvre



RESUMES

Résumé

Le dosage prophylactique recommandé d'une fois par semaine a fait de la méfloquine le traitement prophylactique de choix du paludisme en zones de chloroquinorésistance. Vers la fin des années quatre-vingt, il est apparu clairement que ce médicament pouvait causer des effets indésirables psychiatriques.

Ces troubles psychiatriques secondaires à la prise de la méfloquine ont fait l'objet de plusieurs études vu leurs conséquences sur les performances, psychiques et physiques, des voyageurs civils et militaires en zone d'endémie palustre. Jusqu'à ce jour, aucune étude n'a été menée sur l'échelle nationale, d'où l'idée de réaliser ce travail au sein de notre formation.

Objectifs: Le but de notre étude est de préciser la prévalence et les caractéristiques de ces effets psychiatriques ainsi que les facteurs de risque de leur survenue.

Méthodologie: Nous avons mené une étude rétrospective et analytique sur un échantillon de 34 soldats marocains, recrutés au niveau du service de psychiatrie militaire à l'hôpital Avicenne de Marrakech.

Résultats :

- Les fréquences des troubles psychiatriques retrouvés dans notre série sont :
 - 44.11% pour la dépression.
 - 32.35% pour l'anxiété.
 - 5.88% pour la tentative de suicide.
 - 17.64% pour les troubles du sommeil.
 - 5.88% pour les troubles cognitifs.
 - 5.88% pour les troubles psychotiques.

- L'analyse bivariée de nos données nous a montré une corrélation, statistiquement, significative entre la survenue de ces réactions psychiatriques iatrogènes et :
- L'origine des patients.
 - Les antécédents psychiatriques personnels et familiaux.
 - Les médicaments hépatotoxiques.
 - La consommation des drogues.

Conclusion: Les effets secondaires psychiatriques de la méfloquine peuvent être graves. Il faut donc sensibiliser les praticiens quant à la recherche des facteurs de risque chez leurs patients, notamment les antécédents de troubles psychiatriques. Il serait également utile de prévenir les patients de ces effets secondaires potentiels, ce qui leur permettrait de consulter dès le début des troubles et d'en maîtriser ainsi l'évolution.

Summary

The prophylactic dosing recommended once a week has made mefloquine the prophylactic treatment of choice for malaria in chloroquine-resistant zones. In the late 1980s, it became clear that this drug could cause psychiatric side effects.

These psychiatric disorders following the taking of mefloquine have been the subject of several studies given their frequency and their consequences on the psychological and physical performance of civilian and military travelers in malaria-endemic areas. We have decided to work on this subject because no study has been conducted on the national scale.

Objective: The purpose of this study is to specify the prevalence and characteristics of these psychiatric effects as well as the risk factors for their occurrence.

Methodology: We conducted a retrospective and analytical study on a sample of 34 Moroccan soldiers, recruited at the level of the psychiatric service at Avicenna Hospital in Marrakech.

Results:

- The frequencies of the psychiatric disorders found in our series are:
 - 44.11% for depression.
 - 32.35% for anxiety.
 - 5.88% for suicide attempt.
 - 17.64% for sleep disorders.
 - 5.88% for cognitive disorders.
 - 5.88% for psychotic disorders.

- The bivariate analysis of our data has showed us a statistically significant correlation between the occurrence of these iatrogenic psychiatric reactions and:
 - The origin of the patients

- Personal and family psychiatric history
- Hepatotoxic drugs
- Drug use

Conclusion:

The psychiatric side effects of mefloquine can be serious. Practitioners need to be sensitized while looking for patients' risk factors, including personal or family history of psychiatric disorders. Moreover, it would be useful to warn patients of these potential side effects, which would allow them to see the disorders from the beginning and thus control their evolution.

ملخص

يعتبر الميفلوكين العلاج الوقائي الأمثل للملاريا في المناطق المصنفة مقاومة للكلوروكين وذلك لسهولة استعماله, حيث تأخذ منه حبة واحدة كل أسبوع. منذ نهاية الثمانينات ظهر جليا أن هذا الدواء يمكنه أن يتسبب في أعراض جانبية نفسية.

لقد خضعت هذه الاضطرابات الثانوية النفسية لمجموعة من الدراسات العلمية وذلك نظرا لأثرها الجسماني والنفسي على المسافرين العسكريين والمدنيين في المناطق الموبوءة بالملا ريا لكن و إلى يومنا هذا لم ينجز أي بحث من هذا النوع على الصعيد الوطني الشيء الذي دفعنا إلى القيام بهذا البحث في مصلحتنا النفسية الاستشفائية.

الأهداف: الغرض من هذا العمل هو تحديد تردد وخصائص هذه الآثار النفسية الجانبية فضلا عن العوامل المتسببة في ظهورها.

المنهجية: لقد أنجزنا دراسة رجعية وصفية وتحليلية على عينة من 34 جندي مغربي تم انتقاؤهم في قسم الطب النفسي العسكري بمستشفى ابن سينا بمراكش وذلك على امتداد 13 سنة

النتائج:

✓ نسب تردد الأعراض النفسية في دراستنا هي:

- 44,11 للاكتئاب.
- 35,32% للقلق.
- 5.88 % لمحاولات الانتحار.
- 17.64% لاضطرابات النوم.
- 5,88% للاضطرابات الإدراكية.

- 5,88% للاضطرابات الذهانية.
- ✓ أظهر التحليل ثنائي المتغير لبياناتنا علاقة ارتباط ذات دلالة إحصائية بين هذه المضاعفات النفسية و:
 - الأصل الجغرافي للمرضى.
 - السوابق النفسية الشخصية.
 - السوابق العائلية النفسية.
 - الأدوية ذات السمية الكبدية.
 - تناول المخدرات.

خاتمة: يمكن للآثار الجانبية النفسية للمفلوكين أن تكون خطيرة لذلك يجب تحسيس الأطباء الممارسين للبحث عن العوامل المسببة لها من جهة و تحذير مرضاهم من هذه المضاعفات ا من جهة أخرى مما سيسمح لهم بعيادة الطبيب منذ ظهور العلامات الأولى لهذه الأعراض وبالتالي التحكم في تطورها.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Discours du Feu Hassan II, le 03 mars 1986.**
L'observateur du Maroc le 24 Avril 2014.
<https://www.maghress.com/fr/lobservateur/23421>

2. **Discours prononcé par SM le Roi Mohammed devant le 28ème sommet de l'Union Africaine (UA) à Addis-Abeba le 31 janvier 2017.**
Ministère de la culture et de la communication. Les discours du Roi.
<http://www.maroc.ma/fr/discours-du-roi>

3. **Ministère de l'économie et des finances.**
Direction des Etudes et des Prévisions Financières.
Relations Maroc-Afrique. Juillet 2015.
https://www.finances.gov.ma/depf/SitePages/publications/en_catalogue/etudes/2015/Relations_Maroc_Afrique.pdf

4. **Andrew J et al**
The geography of imported malaria to non-endemic countries: a meta-analysis of nationally reported statistics
The Lancet Infectious Diseases. October 21, 2016.

5. **OMS.**
Paludisme. Aide-mémoire n°94.
Décembre 2016.

6. **WHO.**
2016 World Malaria Report
<http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/en/>

7. **Ministère de la Santé.**
Santé en chiffres. Bilan des maladies parasitaires 2005- 2007.
Rabat : DPRF, 2007.
www.santé.gov.ma

8. **Afriyie F.**
Le Paludisme Etude DE 26 Observations.
Thèse de médecine, Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, 2013, N° / 028 13.
9. **World Health Organization.**
Regional Office for the Eastern Mediterranean Morocco. Ministry of Health.
Malaria in Morocco: a relentless struggle, an elimination perspective.
<http://www.who.int/iris/handle/10665/116539>
10. **Daudin M, Syllat, Guillaume C, Boisseaux H, Vallet D**
Paludisme et psychiatrie : Aspects actuels en milieu militaire.
Médecine et Armées, 2007, 35, 5, 429-434.
11. **Le Bras J, Durand R, Di Piazza JP, et al.**
Prise en compte des disparités de résistance de Plasmodium falciparum en Afrique dans la décision chimioprophylactique.
Presse Med 1998, 27: 1419-23.
12. **El Jaoudi R, Benziane H, Khabbal Y, Elomri N, Lamsaouri J, Cherrah Y.**
Longterm malaria prophylaxis with mefloquine: a study of adverse drug reactions.
Therapie 2010; 65(5):439-45.
13. **Malvy D, Djossou F, Receveur MC et al.**
Plasmodies : traitement, prévention.
EMC 2000; 8-507-A-25.
14. **Ashley M Croft, Herxheimer A.**
Adverse effects of the antimalaria drug, mefloquine: due to primary liver damage with secondary thyroid involvement.
BMC Public Health 2002; 2: 1-8.
15. **Wells TS, Smith TC, Smith B, et al.**
Mefloquine use and hospitalizations among us service members, 2002-2004.
Am J Trop Med Hyg 2006, 74: 744-9.

- 16. Lebain P, Juliard C, Davy JP, et al.**
Manifestations neuropsychiatriques sous prophylaxie antipaludique par méfloquine : à propos de deux observations.
L'Encéphale 2000; 26: 67-70.
- 17. Tran TM, Browning J, Dell ML.**
Psychosis with paranoid delusions after a therapeutic dose of mefloquine: a case report.
Malar J 2006, 5: 74.
- 18. Le Bras J, Ringwald P, Monsérié C, et al.**
Méloquine et halofantrine, nouvelle thérapeutique contre le paludisme.
Rev Med Interne 1991,12: 68-74.
- 19. Rouveix B.**
Effets indésirables des antimalariques, cardiotoxicité exclue.
Med Mal Infect 1999; 29: 326-32.
- 20. Vidal.**
Monographie de la méfloquine.
2016.
- 21. Gentilini M, Caumes E, Danis M.**
Prophylaxie du paludisme.
RevMedInterne 1992, 13: 233-7.
- 22. Bern JL, Kerr L, Stuerchler D.**
Mefloquine prophylaxis : an overview of spontaneous reports of severe psychiatric reactions and convulsions.
J Trop Med Hyg 95, 167-179. (1992)
- 23. Harinasuta T, Bunnag D, Lasserre R, Leimer R, Vini- janont S.**
Trials of mefloquine in vivax and of mefloquine plus "fansidar" in Falciparum malaria.
Lancet ii, 885-888. (1985)

24. **Weinke T, Trautmann M, Held T et al.**
Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine.
Am J Trop Med Hyg 45, 86–91. (1991)
25. **Patchen LC, Campbell CC, Williams SB.**
Neurologic reactions after a therapeutic dose of mefloquine.
N Engl J Med 321, 1415–1416. (1991)
26. **Marsepoil T, Petithory J, Faucher JM, Ho P.**
Encéphalopathie et troubles amnésiques au cours des traitements par la méfloquine.
Rev Méd Interne 1993, 14: 788–91.
27. **American Psychiatric Association**
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition Arlington, American Psychiatric Publishing, p. 20, 2013.
28. **American Psychiatric Association**
DSM IV –TR Manuel Diagnostique Et Statistique Des Troubles Mentaux.
29. **Anonyme.**
Paludisme : du terrain au laboratoire.
La Lettre de l'Institut Pasteur. 2010:70, 1–6
30. **Corbellini G.**
Paludisme. In : Dictionnaire de la pensée médicale.
Lecourt D, eds. Paris:Puf,2004.p. 833–37.
31. **Capasso L, D'Anastasio R, Pierfelice L, Di Fabrizio A et Gallenga PE.**
Roman conquest, lifespan, and diseases in ancient Italy.
Lancet 2003;362 (9384) : 668.
32. **Ziskind B.**
Le paludisme : Un fléau de l'ancienne Egypte.
Rev Prat 2009; 59: 586.

- 33. Odika M.**
Paludisme: Maladie parasitaire au très lourd passé militaire.
2008. <http://fr.calameo.com/read/0000216942b9ca2b8cf81>.
- 34. La Grèce (Les Inventaires d'Universalis).**
Encyclopaedia Universalis e-Book 2014.
- 35. Irissou L.**
Le rôle du paludisme dans l'histoire : Ployé.
Revue du Paludisme, 1951. In: Revue d'histoire de la pharmacie, 40e année, N. 134, 1952. p. 402.
- 36. Wery M, Janssens PG.**
Paludisme in : Hygiène et Médecine tropicale en Afrique Centrale de 1885 à nos jours.
Bruxelles : Fondation Roi Baudouin; 1992 p.1239.
- 37. Ross R.**
Mosquitos and malaria.
BMJ 1897:1786-88.
- 38. Binet J et al.**
Journée Alphonse Laveran : Centenaire du premier Prix Nobel français de médecine.
Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine 2007;191:1225-26.
- 39. Rhem PL.**
Le Paludisme dans Nouvelle Encyclopédie Pratique de Médecine et d'Hygiène.
Paris : Quillet ;1931:272-76.
- 40. Kotwal RS, Wenzel RB, Sterling RA, Porter WD, Jordan NN, Petruccelli BP.**
An Outbreak of Malaria in US Army Rangers Returning From Afghanistan.
JAMA 2005;293:212-16.

41. **Nevin RL, Pietrusiak PP, Caci JB.**
Mal J 2000;7:30.
42. **Migliani R , Meynard J, Milleliri J, Verret C, Rapp C.**
Histoire de la lutte contre le paludisme dans l'armée française.
Médecine et Santé Tropicales 2014 ; 24 : 349-361.
43. **Mekkaoui A.**
La participation des FAR aux missions de maintien de la paix dans le monde. 21 Jul, 2014.
<http://www.oujdacity.net/national-article-93403-fr/la-participation-des-far-aux-missions-de-maintien-de-la-paix-dans-le-monde.html>
44. **Rebbani H.**
Le paludisme d'importation dans les armées à propos de cas ayant séjourné en Ex-Zaire et en Côte d'Ivoire.
Thèse de médecine, Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, 2014, N° 133-14.
45. **Anouti A**
Le Paludisme d'Importation : Expérience de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.
Thèse de médecine, Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech, 2017, N° 211-17.
46. **Imwong M et al.**
Relapses of Plasmodium vivax infection usually result from activation of heterologous hypnozoites. *J Infect Dis 2007;19:919-33.*
47. **Samy J, Aigle L, Chinelatto M, Woloch A.**
Paludisme d'importation au retour de l'opération « Licorne » : à propos de 32 cas survenus au 2e Régiment étranger de parachutistes.
Médecine et armées 2010;38:83-87.
48. **Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF).**
Prise en charge et prévention du paludisme d'importation Recommandations pour la pratique clinique 2007, Mise à jour 2017.

49. **Recommandations sanitaires pour les voyageurs.**
2016 BEH | 31 mai 2016 |
50. **P. Bourée**
Enfant voyageur.
EMC – Traité de Médecine Akos 1 Volume 7- n°3-juillet 2012.
51. **Garcia A, Marquet S, Bucheton B, et al.**
Linkage analysis of blood Plasmodium falciparum level: interest of the 5q31-q33 chromosome region.
Am J Trop Med Hyg, 1988, 58 : 705-9.
52. **Le Bras J.**
Chimiorésistance de Plasmodium falciparum.
Méd Mal Infect 1999, 29 Suppl 3: 274-81.
53. **Nanoj T, Duraisingh , Cowman and Alan F.**
Contribution of the pfmdr1 gene to antimalarial drug-resistance.
Acta. Tropical, 2005, 94: 181-190.
54. **Minodier P, Noël G, Blanc P. et al.**
La chimioprophylaxie antipaludéenne de l'enfant voyageur.
Arch Pediatr 2005;12: 53-8.
55. **Bayoudh F, Barrak S, BenZahra J, et al.**
Le paludisme dans les troupes onusiennes en Somalie lors des opérations humanitaires.
Médecine du Maghreb 1995; 54: 19-22.
56. **Charlier C, Consigny P-H.**
La femme enceinte voyageuse.
Presse Med. (2015).

57. **Genty S et al**
Problèmes de santé des migrants africains qui voyagent au pays.
BEH 2006;2324:168170.
58. **OMS.**
Chimioprévention du paludisme saisonnier par administration de sulfadoxinepriméthamine et d'amodiaquine aux enfants.
Guide de terrain, 2013.
59. **Abinan K.**
Le paludisme aujourd'hui : thérapeutiques et perspectives vaccinales.
Thèse de médecine, Université de Lille 2, 15 Octobre 2012.
60. **Institute of medicine of the national academies.**
Saving Lives, Buying Time: Economics of Malaria Drugs in an Age of Resistance,
National,2004.
61. **Eva FM.**
Thèse de Pharmacie, Faculté de Pharmacie de Bamako, 2013.
62. **Rieckman KH**
Monitoring the response of malaria infections to treatment.
Bulletin of the World Health Organization, 1990, 68:759-760.
63. **Fontan et al.**
High prevalence of mefloquine-resistant falciparum malaria in eastern Thailand.
Bulletin of the World Health Organization, 1993, 71:377-383.
64. **Thaithong S, Beale GH, Chutmongkonkul M.**
Variability in drug susceptibility amongst clones and isolates of Plasmodium falciparum.
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1988, 82(1):33-36.

65. **Ter Kuile FO et al.**
Mefloquine treatment of acute falciparum malaria: a prospective study of non-serious adverse effects in 3673 patients.
Bulletin of the World Health Organization, 1995, 73(5):631-642.
66. **White NJ.**
Drug resistance in malaria.
British Medical Bulletin, 1998, 54(3):703-715.
67. **Swartz DE et al.**
Mefloquine absorption half-life from the commercial tablet Ro 21-5998/603.
Solubility of the hydrochloride considered as a possible limiting factor to influence the rate and extent of absorption.
1986 (Roche research report, No. 8-153'133).
68. **OMS.**
Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques – Guide pratique.
Geneva: Organisation mondiale de la Santé; 2004.
69. **Efferth T, Kaina B.**
Toxicity of the antimalarial artemisinin and its derivatives.
Crit Rev Toxicol 2010; 40(5):405-21.
70. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).**
Médicaments et grossesse.
*[http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/(offset)/1),
consulté le 2 novembre 2013*
71. **Russell RM.**
The enigma of beta-carotene in carcinogenesis: what can be learned from animal studies.
J Nutr 2004; 134(1):262S-8S.

72. **Penniston KL, Tanumihardjo SA.**
The acute and chronic toxic effects of vitamin A.
Am J Clin Nutr 2006; 83(2):191–201.
73. **Alarcon–Corredor OM, Alfonso R.**
Clinical and biochemical alterations in rats treated with high doses of vitamin A.
Arch Latinoam Nutr 2007; 57(3):224–30.
74. **Popper H, Acs G.**
Regulatory factors in pathologic processes of the liver modulators and interacting metabolic networks.
Semin Liver Dis 1985; 5(2):191–208.
75. **Ramanathan VS, Hensley G, French S, Eysselein V, Chung D, Reicher S, et al.**
Hypervitaminosis A inducing intra–hepatic cholestasis—a rare case report.
Exp Mol Pathol 2010, 88(2):324–5.
76. **Leo MA, Lieber CS.**
New pathway for retinol metabolism in liver microsomes.
J Biol Chem 1985; 260(9):5228–31.
77. **Lin HS, Barua AB, Olson JA, Low KS, Chan SY, Shoon ML, et al.**
Pharmacokinetic study of all–trans–retinoyl–beta–D–glucuronide in Sprague–Dawley rats after single and multiple intravenous administration(s).
J Pharm Sci 2001; 90(12):2023– 31.
78. **Schlagenhauf P.**
Mefloquine for malaria chemoprophylaxis 1992–1998: a review.
J Travel Med 1999; 6(2):122–33.
79. **Adam I, Ali DA, Alwaseila A, Kheir MM, Elbashir MI.**
Mefloquine in the treatment of falciparum malaria during pregnancy in Eastern Sudan.
Med J 2004; 25(10):1400–2.

- 80. De Silva, Prathiba M, Marshall JM.**
Factors contributing to urban malaria transmission in sub-saharan Africa: a systematic review.
J Trop Med 2012; 2012: 819563.
- 81. Schneider C, Adamcova M, Jick SS et al.**
Antimalarial chemoprophylaxis and the risk of neuropsychiatric disorders.
Travel Med Infect Dis 2013; 11(2): 71-80.
- 82. Schlagenhauf P, Adamcova M, Regep L et al.**
The position of mefloquine as a 21st century malaria chemoprophylaxis.
Malar. J. 2010; 9: 357.
- 83. Food and Drug Administration (FDA)**
www.cdc.gov/malaria/features/mefloquinelabeling.html
- 84. Graf S, Bourquin C.**
Prophylaxie antipaludique pour les séjours à l'étranger de courte durée (séjours jusqu'à 3 mois)
Office fédéral de la santé publique, Suisse ;2016 :9-22.
- 85. Toovey S.**
Mefloquine neurotoxicity: a literature review.
Voyage Med Infect Dis 2009;7(1):2-6.
- 86. Murai Z, Baran B, Tolna J, et al.**
Neuropsychiatric symptoms caused by mefloquine (report of several cases).
Orv Hetil 2005;146(3):133-6.
- 87. Genton B, D'Acremont V.**
Paludisme: de maladie négligée à maladie négligeable.
Med Suisse 2011; 11: 775-81.

- 88. Calleri G, Castelli F, El Hamad I et al.**
New Italian guidelines for malaria prophylaxis in travellers to endemic areas.
Infection 2014; 42(1): 239-50.
- 89. Recasens C, Zittoun C, Feline A.**
Un épisode psychotique au retour d'un voyage en Afrique: implication possible de la méfloquine.
Ann Psychiatrie 1993; 8 (2): 100-3.
- 90. Vincent-huguel B.**
Effets secondaires de la méfloquine, revue de la littérature à propos de trois observations.
Thèse médecine université Paris XI, paris-sud, 1991.
- 91. Bernard J, Lecamus J, Sarrouy J, et al.**
Encéphalopathie toxique à la méfloquine :à propos de trois observations .
Med Armees. 1989, 17, 209-11.
- 92. Croft A, World M.**
Neuropsychiatric reactions with mefloquine chemoprophylaxis.
Lancet 1996, 347: 326.
- 93. Kodjoh N, Hountondji A.**
Aspects neuropsychiatriques du paludisme de l'adulte en zone endémique à propos de 30 observations colligées au CNHU de Cotonou.
Médecine d'Afrique noire 1991; 38 (12): 817-22.
- 94. Ey H.**
Affections parasitaires.
Manuel de psychiatrie. 6em édition. Paris: Masson; 1989 : 792-3.
- 95. Nicolas X, Granier H, Adam E, Laborde JP, Talarmin F, Klotz F.**
Psychose aiguë après traitement par chloroquine d'un accès palustre de primo-invasion à plasmodium vivax.
Presse méd 2003; 32: 117.

96. **Bruneel F, Hocqueloux L, Wolff M, Bedos JP, Regnier B, Vachon F.**
Neuropaludisme.
Paludisme grave 2001; 57-75.
97. **Carme B, Peguet , Nevez G.**
Malaria chemoprophylaxis: tolerance and compliance with méfloquine and proguanil/chloroquino combination in French tourists.
Bull Soc Pathol Exot 1997,90:273-6.
98. **Angles A, Bagheri H, Montastruc JL, Magnaval JF.**
Pharmacovigilance des médicaments antipaludiques: analyse de la notification spontanée en France (1996-2000).
Presse Méd 2003; 32: 106-13.
99. **Van Riemsdijk M, Ditters JM et al.**
Atovaquone plus chloroguanide versus mefloquine for malaria prophylaxis: a focus on neuropsychiatric events.
Clin Pharmacol ther 2002; 72: 294-301.
100. **Ter Kuile F et al.**
Mefloquine treatment of acute falciparum malaria: a prospective study of non-serious adverse effects in 3673 patients.
Bulletin of the World Health Organization, 1995, 73(5):631-642.
101. **Ekue JMK et al.**
A double blind comparative clinical trial of mefloquine and chloroquine in symptomatic falciparum malaria.
Bulletin of the World Health Organization, 1983, 61:713-718.
102. **Karbwang J et al.**
Comparison of oral artesunate and quinine plus tetracycline in acute uncomplicated falciparum malaria. Bulletin of the World Health Organization, 1994, 72(2):233-238.

- 103. Davis TME.**
Safety of mefloquine in healthy volunteers: a double blind, placebo-controlled trial. In: Mefloquine (Lariam) in special situations: New data.
Fourth International Conference on Travel Medicine, Acapulco, Mexico, 23-27 April, 1995:4.
- 104. Nosten F et al.**
Cardiac effects of antimalarial treatment with halofantrine.
Lancet, 1993, 341:1054-1056.
- 105. International travel and health.**
Vaccination requirements and health advice.
Geneva, World Health Organization, 1996:104.
- 106. International travel and health.**
Vaccination requirements and health advice.
Geneva, World Health Organization, 2000.
- 107. Schlagenhauf P et al.**
Tolerance of mefloquine by SwissAir trainee pilots.
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 1997, 56(2):235-240.
- 108. Hessen-Soderman AC et al.**
Hearing, postural control and vestibular functions during mefloquine prophylaxis.
In: Programs and abstracts of the Fourth International Conference on Travel Medicine.
Acapulco, Mexico, April 23-27, 1995. 1995:87.
- 109. Vuurman E et al.**
Effects of mefloquine, alone and with alcohol on psychomotor and driving performance.
European Journal of Clinical Pharmacology, 1996, 50(6):475-485.
- 110. Danis M et al.**
Blackwater fever after ingestion of mefloquine. Three cases.
Presse médicale, 1993, 22(2):80.

- 111. McBride S et al.**
Fatal toxic epidermal necrolysis associated with mefloquine antimalarial prophylaxis.
Lancet, 1997, 349: 101.
- 112. Scerri L, Pace JL.**
Mefloquine-associated cutaneous vasculitis.
International Journal of Dermatology, 1993, 32(7):517-518.
- 113. OMS.**
La lutte contre le paludisme s'améliore pour les personnes vulnérables en Afrique, mais les progrès stagnent à l'échelon mondial.
REH 2016 ; 91 : 622-624.
- 114. Andrew J et al.**
The geography of imported malaria to non-endemic countries: a meta-analysis of nationally reported statistics.
Lancet Infectious Diseases, October 21, 2016.
- 115. Pilot D et al.**
Cent quinze cas de paludisme d'importation à Plasmodium falciparum admis en service d'urgence au CHU de Bordeaux.
Medmal. 2009 ; 2931: 6
- 116. Van Riemsdijk M et Ditters JM.**
Atovaquone plus chloroguanide versus mefloquine for malaria prophylaxis: a focus on neuropsychiatric events.
Clin Pharmacol ther 2002; 72: 294-301.
- 117. Van Riemsdijk M et al.**
Mefloquine increases the risk of serious psychiatric events during travel abroad: a nationwide case-control study in the Netherlands.
J Clin Psychiatry 2005; 66: 199-204.

118. Roche Product.

Lariam Product Information 141107, Roche Products, Dee Why, Australia, 2014.

<http://www.roche-australia.com/content/dam/internet/corporate/roche/en/AU/files/miscellaneous/lariam-pi.pdf>

119. Tor Phern C, Lee Hon Y, Tan Chay H.

Mefloquine induced mania in a 22-year-old chinese man.

Singapore Med J 2006, 47(5): 549.

120. Jousset N et al.

Suicide spectaculaire lié à une prise de méfloquine.

Presse Med, 2006, 35 :789-92

121. Sowunmi A et al.

Neuropsychiatric side effects of mefloquine in Africans.

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1993, 87(4):462-463.

122. Bjorkman A.

Acute psychosis following mefloquine prophylaxis.

Lancet ii, 865. (1989)

123. Nabih et al.

Troubles de l'humeur et prophylaxie antipaludique (mefloquine) : à propos de deux cas

L'Encéphale (2011) 37, 393-396.

124. Lapras J, Vighetto A, Trillet M, Garin JP (1989)

Trouble transitoire de la mémoire au décours d'un accès palustre.

Presse Mdd 18,776. (1989)

125. Smithuis Smithuis F, van Woensel J, Nordlander E, Vantha W, ter Kuile F:

Comparison of two mefloquine regimens for treatment of plasmodium falciparum malaria on the northeastern ThaiCambodian border.

Antimicrob Agents Chemother 1993, 37:1977-81.

126. **Luxemburger C, Price RN, Nosten F, ter Kuile FO, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ.**
Mefloquine in infants and young children.
Ann Trop Paediatr 1996, 16:281-6.
127. **Mittelholzer ML, Wall M, Steffen R, Stürchler D.**
Malaria prophylaxis in different age groups.
J Travel Med 1996, 4:219-23.
128. **Clattenburg RN, Dommely CL.**
Case study: neuropsychiatric symptoms associated with the antimalarial agent mefloquine.
J Am Child Psychiatric. 1997; 36: 1606-8
129. **Bem JL et al.**
Mefloquine prophylaxis: an overview of spontaneous reports of severe psychiatric reactions and convulsions.
Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 1992, 95(3):167-179.
130. **Barrett PJ, Emmins PD, Clarke PD.**
Comparaison of adverse events associated with use of mefloquine and combinaison of chloroquine and proguanil as antimalarial prophylaxis: postal and telephone survey of travellers.
Br Med J 1996, 313: 525-8.
131. **Wooltorton E.**
Mefloquine: contra-indicated in patients with mood, psychotic or seizure disorders.
CMAJ 2002;167(10): 1147.
132. **Wittes RC, Saginur R.**
Adverse reaction to mefloquine associated with ethanol ingestion.
Can Med Assoc J 1995, 152:515-7.
133. **Potasman I, Berry A, Seligmann H:**
Neuropsychiatric problems in 2,500 long-term young travellers to the tropics.
J Travel Med 2000, 7:5-9.

- 134. Gullahorn GM, Bohman HR, Wallace MR.**
Anaesthesia emergence delirium after mefloquine prophylaxis.
Lancet 1993, 341:632
- 135. Takeshima S**
Side effects with mefloquin for long-term malaria prophylaxis.
Jpn J Trop Med Hyg 1994, 22:193-8.
- 136. Jaspers et al.**
Compliance with malaria chemoprophylaxis and preventative measures against mosquito bites among Dutch travellers.
Trop Med Int Health. 1997 Jul,2(7):70513.
- 137. Jaspers CAJJ, Hopperus Buma APCC, van Thiel PPAM, van Hulst RA, Kager PA.**
Tolerance of mefloquine chemoprophylaxis in Dutch military personnel.
Am J Trop Med Hyg 1996, 55:230-4.
- 138. Kuile FO et al.**
Mefloquine treatment of acute falciparum malaria: a prospective study of non-serious adverse effects in 3673 patients.
Bulletin of the World Health Organization, 1995, 73(5):631-642.
- 139. Rønn AM, Rønne-Rasmussen J, Gøtzsche PC, Bygbjerg IC.**
Neuropsychiatric manifestations after mefloquine therapy for Plasmodium falciparum malaria: comparing a retrospective and a prospective study.
Trop Med Inter Health. 1998; 3: 83-8.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بأدلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، مسخرة كل رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم المسخر لنفع الإنسان.. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل

في المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد.



كلية الطب
و الصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

أطروحة رقم 064

سنة 2018

الميفلوكين (لاريام®) والإضطرابات النفسية (بصدد 34 حالة) على مستوى المستشفى العسكري

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/05/08

من طرف

السيد وليد عاصم

المزداد في 06 يناير 1988 بدمنات

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

ملاريا - ميفلوكين - علاج وقائي - اضطرابات نفسية

اللجنة

الرئيس

م. الزياني

السيد

أستاذ في الطب الباطني

المشرف

ع. بنعلي

السيد

أستاذ مبرز في الطب النفسي

ن. الطاسي

السيدة

أستاذة في طب الأمراض التعفنية

ف. منودي

السيدة

أستاذة في الطب النفسي

ن. رضى

السيد

أستاذ مبرز في طب الأطفال

الحكام