



ROYAUME DU MAROC

Université Mohammed V de Rabat



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

Année : 2021

Faculté de Médecine et de
Pharmacie de Rabat

N° : MS0252021

MEMOIRE DE FIN DE SPECIALITE

ETUDE DES PERTURBATIONS BIOLOGIQUES OBSERVEES AU
COURS DU PALUDISME D'IMPORTATION A L'HOPITAL MILITAIRE
D'INSTRUCTION MOHAMED V DE RABAT : A PROPOS DE 269

Présenté et soutenu publiquement par :

Dr OUGGAGUE Kaoutar

Née le 23 septembre 1990

Pour l'Obtention du Diplôme National de Spécialité Médicale

OPTION : BIOLOGIE MEDICALE

Sous la direction de :

Pr. NAOUI Hafida

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

À Allah tout puissant, qui m'a inspiré, qui m'a guidé dans le bon chemin.

Je vous dois ce que je suis devenue. Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

*À mes chers **parents**, ma **sœur**, mes **frères**, mon **fiancé**, mes **oncles**, mes **tantes**, mes **cousins** et mes **amis**.*

Je vous remercie pour votre soutien et vos prières pour l'achèvement de ce parcours. Qu'Allah vous protège et vous bénisse.

*À Madame le Professeur **Naoui Hafida***

Professeur agrégé en Parasitologie – Mycologie au Laboratoire de Parasitologie-Mycologie de l'Hôpital Militaire d'instruction Mohamed V - Rabat.

Je vous remercie d'avoir permis la réalisation de ce travail en m'encadrant par vos précieux conseils. Je vous prie d'accepter l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance. Je vous exprime surtout ma plus sincère gratitude pour la confiance et la considération que vous m'avez accordée.

*Aux **Professeurs Membres du jury**,*

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury et pour l'intérêt que vous portez à mon mémoire. Je vous prie d'accepter mes considérations les plus respectueuses.

*À tous mes **Maitres et Enseignants**,*

Tous les mots et toutes les expressions sont insuffisants pour exprimer l'immense gratitude que je vous témoigne, pour tout le savoir que vous m'aviez transmis avec beaucoup de bienveillance, pour votre disponibilité et votre dévouement, ainsi que pour vos encouragements et votre soutien permanent grâce auquel j'ai pu avancer sur mon chemin malgré les obstacles. Je vous suis profondément reconnaissante.

Tout ce que j'espère c'est être à la hauteur de votre confiance.

*Aux **biologistes, résidents et techniciens** que j'ai côtoyés tout au long de ma spécialisation.*

J'ai énormément appris grâce à vous tout au long des journées au laboratoire.

Je vous suis profondément reconnaissante.

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|---------------|--|
| ACT | : Thérapies combinées à base d'artémisinine |
| ADP | : Adénosine diphosphate |
| Ag | : antigène |
| Ahm | : anémie hypochrome microcytaire |
| ALAT | : Alanine aminotransférase |
| An | : <i>Anopheles</i> |
| ANN | : anémie normochrome normocytaire |
| ASAT | : Aspartate aminotransférase |
| Bax | : Bcl-2-associated X protein (la protéine Bcl-2-associated X) |
| Bcl-2 | : B-cell lymphoma protein 2 (Protéine de lymphome de cellules B 2) |
| Chol-T | : Cholestérol total |
| CI | : La république de la Côte d'Ivoire |
| COFRAC | : Comité français d'accréditation |
| CR1 | : récepteur de complément 1 |
| CRP | : Protéine C-Réactive |
| CSA | : chondroïtine sulfate |
| DNS | : Différence Non Significative. |
| DS | : Différence Significative. |
| EEQ | : évaluation externe de la qualité |
| EPCR | : récepteur à la protéine C |
| FSM | : Frottis sanguin mince |
| G6PD | : Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase |
| GB | : Globule Blanc |
| GE | : Goutte épaisse |
| GR | : Globule Rouge |

| | |
|--------------------------------|---|
| Hb | : Hémoglobine |
| HDL | : High Density Lipoprotein |
| HRP2 | : Histidine Rich Protéine 2 |
| HS | : héparane sulfate |
| ICAM-1 | : Inter Cellular Adhesion Molecule-1 |
| Ig | : immunoglobuline |
| IL | : interleukine |
| LAMP | : Loop Mediated isothermal Amplification |
| LCAT | : lécithine-cholestérol-acyl-transférase |
| LDH | : lactate déshydrogénase |
| LDL | : Low Density Lipoprotein |
| Ly | : lymphocytes |
| Mono | : monocytes |
| <i>P.f</i> | : <i>P. falciparum</i> |
| <i>P.f</i> + <i>P.m</i> | : association « <i>P. falciparum</i> + <i>P. malariae</i> » |
| <i>P.f</i> + <i>P.o</i> | : association « <i>P. falciparum</i> + <i>P. ovale</i> » |
| <i>P.m</i> | : <i>P. malariae</i> |
| <i>P.o</i> | : <i>P. ovale</i> |
| PAL | : Phosphatases ALcalines |
| pLDH | : lactate déshydrogénase plasmodiale |
| PLQ | : plaquettes |
| PNN | : Polynucléaire Neutrophile |
| RCA | : La république centrafricaine |
| RDC | : République démocratique du Congo |
| RESA | : ring erythrocyte surface antigen |
| VLDL | : Very Low Density Lipoprotein |



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1: Distribution des cas impaludés en fonction du sexe et de d'âge. | 9 |
| Figure 2: Répartition géographique des cas en fonction du pays de contamination..... | 10 |
| Figure 3: Répartition des cas en fonction de la chimioprophylaxie. | 11 |
| Figure 4: Répartition des patients en fonction de l'espèce plasmodiale en cause. | 13 |
| Figure 5: Répartition des cas en fonction de la parasitémie. | 14 |
| Figure 6: distribution des cas en fonction du taux de PLQ et de l'espèce plasmodiale..... | 21 |
| Figure 7: distribution des cas en fonction du taux de PLQ, de l'espèce plasmodiale en cause et de la parasitémie..... | 22 |
| Figure 8: distribution des cas en fonction du taux de GB et de l'espèce plasmodiale..... | 23 |
| Figure 9: Répartition des cas en fonction du taux de Lymphocytes..... | 24 |
| Figure 10: distribution des cas en fonction du taux de Ly et de l'espèce plasmodiale..... | 25 |
| Figure 11: distribution des cas en fonction du taux de PNN et de l'espèce plasmodiale. | 26 |
| Figure 12: distribution des cas selon le taux de Mono et de l'espèce plasmodiale. | 28 |
| Figure 13: distribution des cas en fonction du taux de la CRP et de l'espèce plasmodiale en cause. | 30 |
| Figure 14: distribution des cas en fonction de la LDH et de l'espèce plasmodiale..... | 32 |
| Figure 15: distribution des cas selon le taux du Chol-T et l'espèce plasmodiale..... | 33 |
| Figure 16: distribution des cas selon le taux du HDLc et l'espèce plasmodiale. | 35 |
| Figure 17: distribution des cas en fonction de la triglycéridémie et de l'espèce plasmodiale..... | 37 |
| Figure 18: distribution des cas en fonction des ALAT et de l'espèce plasmodiale..... | 38 |
| Figure 19: distribution des cas en fonction des ASAT et de l'espèce plasmodiale. | 40 |

| | |
|---|----|
| Figure 20: distribution des cas selon les valeurs de l'activité enzymatique des PAL et l'espèce plasmodiale..... | 41 |
| Figure 21: distribution des cas selon la bilirubinémie totale et l'espèce plasmodiale..... | 43 |
| Figure 22: distribution des cas selon la créatininémie et l'espèce plasmodiale..... | 44 |
| Figure 23: distribution des cas en fonction de l'urémie et de l'espèce plasmodiale. | 45 |
| Figure 24: Morphologie des différents stades d'évolution de <i>P. falciparum</i> | 54 |
| Figure 25: Morphologie des différents stades d'évolution de <i>P. malariae</i> | 54 |
| Figure 26: Morphologie des différents stades d'évolution de <i>P. vivax</i> | 54 |
| Figure 27: Morphologie des différents stades d'évolution de <i>P. ovale</i> | 55 |
| Figure 28: Cycle évolutif de <i>Plasmodium spp.</i> | 59 |
| Figure 29: Répartition géographique du paludisme à <i>Plasmodium spp.</i> en 2018..... | 60 |
| Figure 30: Trophozoïtes de <i>P.f</i> sur GE au grossissement 1000..... | 72 |
| Figure 31: Trophozoïtes et gamétocytes de <i>P. f</i> sur GE au grossissement 1000 | 72 |
| Figure 32: Formule utilisée pour l'estimation de la parasitémie | 74 |
| Figure 33: Trophozoïtes de <i>P. falciparum</i> sur FSM au grossissement 1000..... | 75 |
| Figure 34: Schizonte de <i>P.falciparum</i> sur FSM au grossissement 1000 | 75 |
| Figure 35: Gamétocyte de <i>P.f</i> sur FSM au grossissement 1000 | 75 |
| Figure 36: Trophozoïte de <i>P. vivax</i> sur FSM au grossissement 1000 | 76 |
| Figure 37: Trophozoïte de <i>P. ovale</i> sur FSM au grossissement 1000. | 76 |
| Figure 38: Schizonte de <i>P. ovale</i> sur FSM au grossissement 1000..... | 76 |
| Figure 39: Logigramme du diagnostic du paludisme | 81 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : fréquence des différents signes cliniques. | 12 |
| Tableau 2 : Répartition des cas en fonction du taux d'Hb et de l'espèce plasmodiale. | 15 |
| Tableau 3 : Répartition des cas en fonction du taux d'Hb et de la parasitémie. | 16 |
| Tableau 4 : Répartition des cas en fonction du taux d'Hb et de l'âge. | 16 |
| Tableau 5 : Répartition des cas en fonction du taux d'Hb et du sexe. | 17 |
| Tableau 6 : Répartition des cas en fonction du caractère de l'anémie et de l'espèce plasmodiale en cause. | 18 |
| Tableau 7 : Répartition des cas selon le caractère de l'anémie et la parasitémie. | 18 |
| Tableau 8 : Répartition des cas selon le caractère de l'anémie et le sexe des patients. | 19 |
| Tableau 9 : Répartition des cas selon le caractère de l'anémie et l'âge des patients. | 19 |
| Tableau 10 : Répartition des patients en fonction du taux de plaquettes. | 20 |
| Tableau 11 : Répartition des cas en fonction du taux de PLQ et de la parasitémie. | 22 |
| Tableau 12 : Répartition des patients en fonction du taux de GB. | 23 |
| Tableau 13 : Répartition des cas en fonction du taux de GB et de la parasitémie. | 24 |
| Tableau 14 : Répartition des cas en fonction du taux de Ly et de la parasitémie. | 25 |
| Tableau 15 : Répartition des patients en fonction du taux de PNN. | 26 |
| Tableau 16 : Répartition des cas en fonction du taux de PNN et de la parasitémie. | 27 |
| Tableau 17 : Répartition des cas en fonction du taux de Mono et de la parasitémie. | 28 |
| Tableau 18 : Répartition des cas en fonction du taux de la CRP. | 29 |
| Tableau 19 : Répartition des cas en fonction du taux de la CRP et de la parasitémie. | 31 |
| Tableau 20 : Répartition des cas en fonction de la LDH et de la parasitémie. | 32 |

| | |
|---|-----|
| Tableau 21: Répartition des cas en fonction du taux du Chol-T et de la parasitémie. | 34 |
| Tableau 22: Répartition des cas selon le taux du cholestérol HDL et la parasitémie..... | 35 |
| Tableau 23: Répartition des cas en fonction de la triglycéridémie et de la parasitémie..... | 37 |
| Tableau 24: Répartition des cas en fonction des ALAT et de la parasitémie..... | 39 |
| Tableau 25: Répartition des cas en fonction des ASAT et de la parasitémie..... | 40 |
| Tableau 26: Répartition des cas en fonction des valeurs de l'activité enzymatique des PAL et de la parasitémie. | 42 |
| Tableau 27: Répartition des cas selon la bilirubinémie totale et la parasitémie..... | 43 |
| Tableau 28: Répartition des cas en fonction de la créatininémie et de la parasitémie. | 45 |
| Tableau 29: Répartition des cas en fonction de l'urémie et de la parasitémie. | 46 |
| Tableau 30: Récapitulatif des perturbations hématologiques observées au cours de notre étude en fonction de l'espèce plasmodiale en cause..... | 46 |
| Tableau 31: Récapitulatif des perturbations hématologiques observées au cours de notre étude en fonction de l'intensité de la parasitémie..... | 47 |
| Tableau 32: Récapitulatif des perturbations biochimiques observées au cours de notre étude en fonction de l'espèce plasmodiale en cause..... | 48 |
| Tableau 33: Récapitulatif des perturbations biochimiques observées au cours de notre étude en fonction de l'intensité de la parasitémie..... | 49 |
| Tableau 34: Stades parasitaires des espèces <i>P.f</i> , <i>P.o</i> , <i>P.v</i> et <i>P.m</i> sur GE | 73 |
| Tableau 35: Récapitulatif des caractères distinctifs permettant le diagnostic parasitologique, sur FSM coloré au MGG, des espèces plasmodiales rencontrées en pathologie humaine | 77 |
| Tableau 36: Comparaison des techniques de recherche du paludisme | 80 |
| Tableau 37: Tableau comparatif de l'élévation de l'activité des transaminases observée dans notre série et celles observées dans d'autres séries. | 111 |



Sommaire



SOMMAIRE

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION | 1 |
| PATIENTS ET METHODES | 5 |
| I. TYPE, LIEU ET PERIODE DE L'ETUDE | 6 |
| II. POPULATION DE L'ETUDE | 6 |
| 1. Critères d'inclusion | 6 |
| 2. Critères d'exclusion | 6 |
| III. METHODES | 6 |
| 1. Recueil des données | 6 |
| 2. Techniques de diagnostics utilisées | 7 |
| 3. Analyse statistique | 7 |
| RESULTATS | 8 |
| I. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES..... | 9 |
| A. Age et sexe des patients | 9 |
| B. Pays de séjour..... | 10 |
| C. Chimio prophylaxie..... | 10 |
| D. Signes cliniques..... | 12 |
| II. DONNEES PARASITOLOGIQUES | 13 |
| A. Espèces plasmodiales | 13 |
| B. Parasitémie | 13 |
| III. DONNEES HEMATOLOGIQUES | 14 |
| A. Lignée érythrocytaire | 14 |
| 1. Hémoglobine (Hb)..... | 14 |
| 2. Caractère de l'anémie..... | 17 |
| B. Lignée plaquettaire | 20 |

| | |
|---|-----------|
| C. Lignée leucocytaire | 23 |
| 1. Leucocytes..... | 23 |
| 2. Lymphocytes | 24 |
| 3. Polynucléaires neutrophiles..... | 26 |
| 4. Monocytes | 27 |
| 5. Polynucléaires éosinophiles et basophiles..... | 29 |
| IV. DONNES BIOCHIMIQUES..... | 29 |
| A. Protéine C-réactive..... | 29 |
| B. Lactate déshydrogénase..... | 31 |
| C. Bilan lipidique | 33 |
| 1. Cholestérol total..... | 33 |
| 2. Cholestérol HDL..... | 34 |
| 3. Cholestérol LDL | 36 |
| 4. Triglycérides | 36 |
| D. Bilan hépatique | 38 |
| 1. Transaminases..... | 38 |
| 2. Phosphatases alcalines (PAL)..... | 41 |
| 3. Bilirubine totale | 42 |
| E. Bilan rénal | 44 |
| 1. Créatininémie..... | 44 |
| 2. Urémie | 45 |
| DISCUSSION | 50 |
| I. DONNEES SUR LE PALUDISME..... | 51 |
| A. HISTORIQUE..... | 51 |
| B. EPIDEMIOLOGIE..... | 51 |
| 1. Agent pathogène..... | 51 |

| | |
|---|-----|
| 2. Réservoir | 55 |
| 3. Vecteur | 55 |
| 4. Modes De Transmission..... | 56 |
| 5.Cycle Evolutif | 56 |
| 6.Répartition géographique | 60 |
| C.PHYSIOPATHOLOGIE | 61 |
| D.CLINIQUE..... | 65 |
| E.DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE..... | 68 |
| F.TRAITEMENT CURATIF..... | 82 |
| G.SUIVI PARASITOLOGIQUE DU TRAITEMENT | 84 |
| H.PREVENTION..... | 85 |
| II. PERTURBATIONS BIOLOGIQUES INDUITES PAR L'INFECTION PALUSTRE..... | 88 |
| A. Perturbations hématologiques | 88 |
| 1.Anémie | 88 |
| 2.Thrombopénie | 92 |
| 3.Leucocytose et leucopénie | 94 |
| 4.Formule leucocytaire..... | 96 |
| B.Perturbations biochimiques | 100 |
| 1.Protéine C-réactive..... | 100 |
| 2.Lactate déshydrogénase..... | 101 |
| 3.Bilan lipidique | 103 |
| 4.Bilan hépatique..... | 108 |
| a.Enzymes hépatiques..... | 108 |
| b.Bilirubinémie | 113 |
| 5.Bilan rénal | 115 |

| | |
|-----------------------------|-----|
| III.LIMITES DE L'ETUDE..... | 116 |
| CONCLUSION | 118 |
| RESUMES | 121 |
| ANNEXES | 125 |
| BIBLIOGRAPHIE | 127 |



Introduction



Le paludisme (du latin, « palus » = « marais », signifie « maladie des marécages ») ou la malaria (de l'italien, « malaria » = « mauvais air ») est une parasitose essentiellement tropicale à déclaration obligatoire, due à des protozoaires hématozoaires du genre *Plasmodium*, transmis à l'Homme par la piqûre d'un moustique femelle du genre *Anopheles* ^[1].

C'est une maladie potentiellement mortelle. Son aire de distribution intéresse environ la moitié de la population du globe, répartis essentiellement dans les régions chaudes mais aussi dans quelques foyers résiduels de pays tempérés ^[2].

Il existe cinq espèces de *Plasmodium* retrouvées en pathologie humaine, dont deux, *P. falciparum* et *P. knowlesi*, peuvent causer des accès palustres graves ^[3].

Selon l'OMS, grâce aux efforts entrepris depuis la découverte du parasite en 1880, le taux d'incidence des cas de paludisme est passé de 8 % en 2000 à 5,7 % en 2019 et le taux d'incidence de décès imputables au paludisme a diminué de 0,025 % en 2000 à 0,01 % en 2019. Cependant, malgré ce progrès remarquable, le paludisme demeure sans conteste la première endémie parasitaire mondiale, car les financements restent insuffisants pour atteindre les objectifs mondiaux ^[4, 5, 6].

En 2020, la pandémie de COVID 19 est venue s'ajouter aux obstacles de taille que la riposte contre paludisme dans le monde doit surmonter ^[6].

Bien qu'elle soit avant tout un problème de santé publique majeur pour les populations des zones d'endémie, cette maladie représente également une menace pour les voyageurs provenant des zones exemptes de paludisme pour se rendre dans les régions impaludées ^[1, 2].

Il constitue une urgence diagnostique et thérapeutique surtout quand il s'agit de sa forme grave ^[8]. Son diagnostic repose habituellement sur la conjonction de données épidémiologiques compatibles, d'une clinique évocatrice où la fièvre garde une place prépondérante mais non exclusive, et de la mise en évidence du parasite à l'examen microscopique de la goutte épaisse (GE) et du frottis sanguin mince (FSM), colorés au May-Grünwald-Giemsa (MGG), et qui reste le Gold standard. Cependant, cet examen microscopique nécessite une certaine expertise et il dépend de la qualité de la GE et/ou du FSM réalisé(e)s. De surcroît, dans les formes où la parasitémie est très basse, avec un contexte épidémiologique et clinique très évocateurs, le diagnostic reste très difficile, chose qui est souvent préjudiciable pour le patient ^[3, 9, 10].

Le recours aux autres examens biologiques courants de routine, facilement disponibles, mais non habituellement utilisés à cette fin, paraît alors susceptible de constituer un intéressant appoint. Ainsi, tout élément permettant de contribuer au diagnostic doit être pris en compte pour mettre le paludisme au rang des options diagnostiques d'un état pathologique aigu non encore étiqueté ^[9, 10].

OBJECTIF DU TRAVAIL

Au regard de la difficulté d'accès aux techniques de mise en évidence du pauci-parasitisme, nous nous sommes proposés d' :

- ✓ Etudier les caractéristiques des perturbations biologiques portant sur certains paramètres hématologiques et biochimiques, observées chez des patients ayant séjournés en différentes zones impaludées et dont l'accès palustre a été confirmé par un diagnostic parasitologique.
- ✓ Apprécier la variation de ces paramètres biologiques en fonction de l'espèce plasmodiale et la charge parasitaire.



Patients et méthodes



I. TYPE, LIEU ET PERIODE DE L'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au laboratoire de parasitologie-mycologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, s'étalant sur une période de 4 ans allant du septembre 2016 au septembre 2020.

II. POPULATION DE L'ETUDE :

1. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tous les patients ayant séjournés en zones impaludée, dont l'accès palustre a été retenu par un examen parasitologique du sang et pour lesquelles un bilan biologique comprenant un hémogramme, une CRP, un bilan lipidique, un bilan rénal, un bilan hépatique et une LDH, a été réalisé comme examen complémentaire à l'admission.

2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu tous les patients paludéens pour lesquelles le bilan précité n'a pas été réalisé.

III. METHODES

1. Recueil des données :

Les données ont été recueillies à partir du logiciel « DxLab » instauré à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat depuis septembre 2016, et des fiches préétablies de « demande de diagnostic direct de paludisme » (annexe 1) disponibles au laboratoire de parasitologie-mycologie de cet hôpital.

Les variables suivantes ont été étudiées : le sexe, l'âge, le lieu du séjour, la clinique, la chimioprophylaxie, l'espèce plasmodiale en cause, la parasitémie, les paramètres des bilans hématologique et biochimique (hémogramme, CRP, LDH, bilans lipidique, hépatique et rénal).

2. Techniques de diagnostics utilisées

Diagnostic parasitologique de sang : l'accès palustre a été retenu par l'observation du parasite sur la GE et le FSM, réalisés sur un prélèvement sanguin veineux recueilli sur tube EDTA, et colorés au MGG.

L'hémogramme a été obtenu sur automate Beckman Coulter DxH 800®.

Les paramètres biochimiques ont été réalisés sur automate de biochimie Architect Ci8200®.

3. Analyse statistique

L'analyse des données a été faite à l'aide du logiciel « EXCEL 2010 ».

La comparaison des proportions des cas avec et sans perturbations biologiques a été faite par le « test exact de Fisher ».

Le seuil de signification statistique adopté dans notre étude est de 5%.



Résultats



Durant notre période d'étude, 269 cas parmi 416 cas de paludisme d'importation diagnostiqués dans notre laboratoire ont satisfait les critères d'inclusion.

Parmi ces 269 cas, il y avait 236 (87,7%) marocains ayant séjourné en Afrique subsaharienne et 33 (12,3%) étrangers originaires de cette région et qui poursuivaient leur formation au Maroc (1 originaire du Congo-Brazzaville, 4 de la Côte d'Ivoire (CI), 1 du Cameroun, 1 du Tchad, 1 du Ghana, 2 de la Guinée équatoriale, 1 du Mali et 22 de la république centrafricaine (RCA)).

I. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES

A. Age et sexe des patients

L'âge de nos patients variait de 16 à 70 ans avec une moyenne de 37 ans. La quasi-totalité de nos patients sont de sexe masculin : 258 (95,9%) hommes vs 11 (4,1%) femmes.

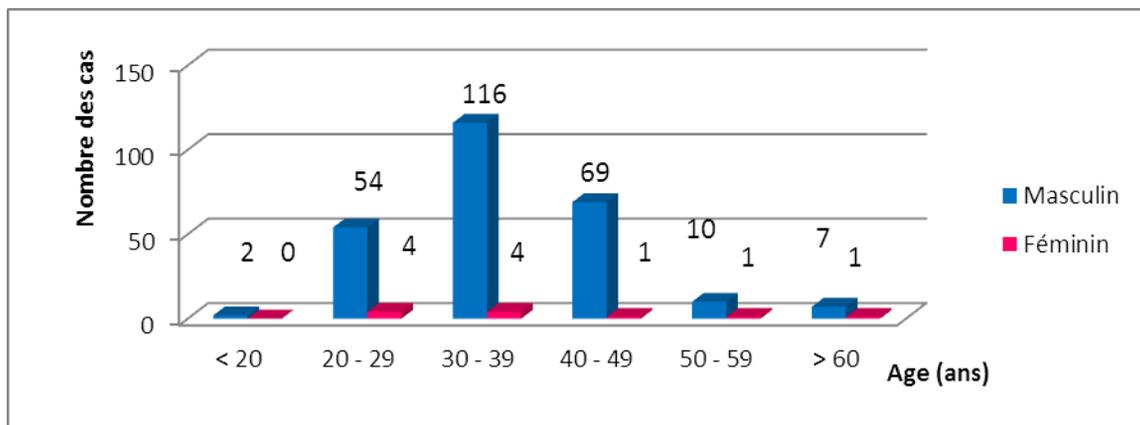


Figure 1: Distribution des cas impaludés en fonction du sexe et de d'âge.

B. Pays de séjour

Tous nos patients ont contracté la maladie en Afrique subsaharienne. La RCA et la Congo-Brazzaville représentaient les zones endémiques au niveau desquelles ont été enregistrées les incidences les plus élevées, respectivement 95 et 50 cas.

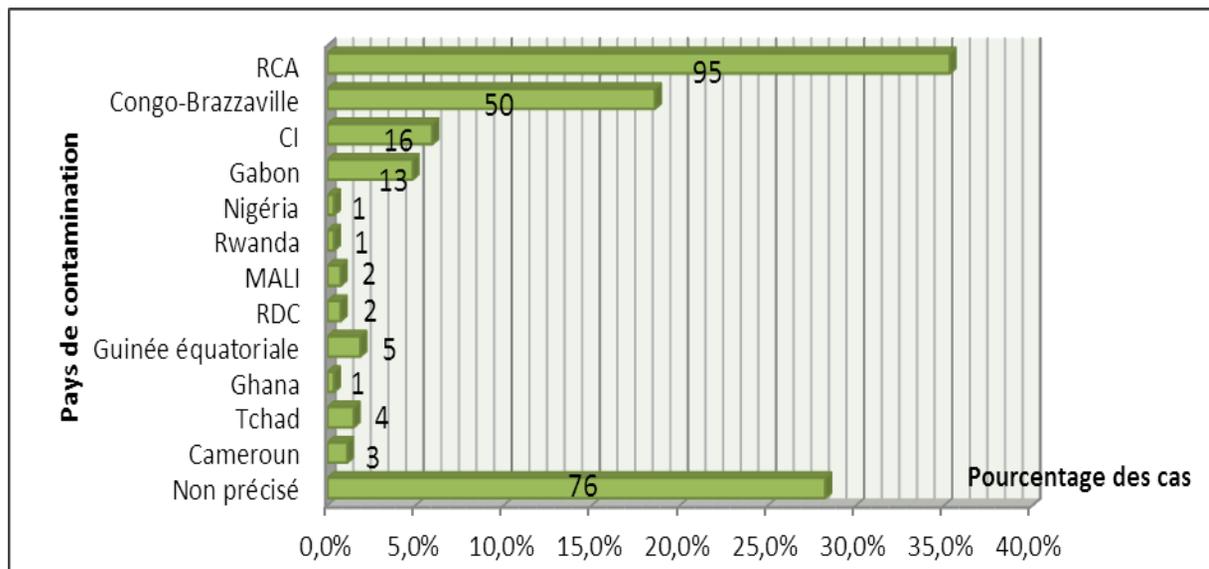


Figure 2: Répartition géographique des cas en fonction du pays de contamination.

C. Chimio prophylaxie

Tous nos patients étaient censés prendre une chimio prophylaxie adaptée aux protocoles recommandés pour les pays visités même ceux originaires des pays endémiques puisqu'ils ont passé plus d'une année dans un pays non endémique.

Parmi les patients recrutés, 17,1% ont déclaré réellement n'avoir pas pris de chimio prophylaxie.

Pour les 82,9% des cas ayant déclaré avoir pris la chimioprophylaxie (n= 223), elle était soit à base de la « Méfloquine », de la « Doxycycline » ou de l'association « Atovaquone-Proguanil ». Or, 32,7% de ces cas n'ont pas pu préciser le nom de molécule.

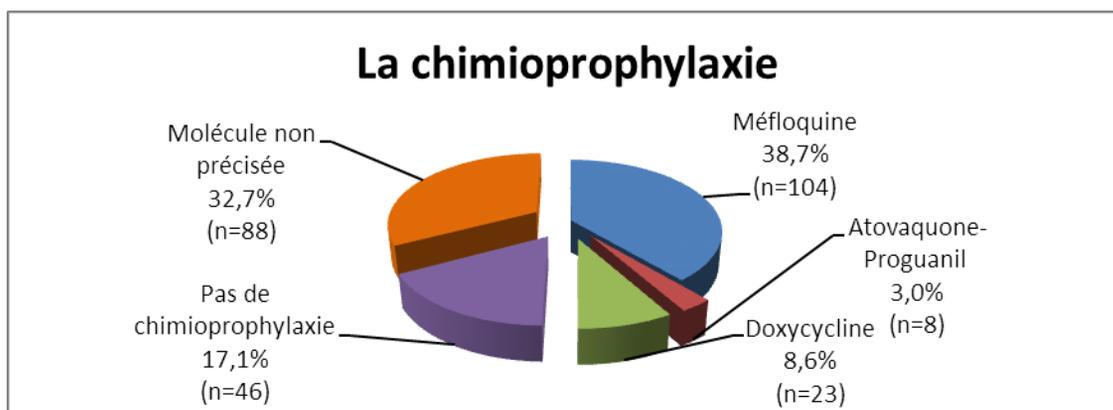


Figure 3: Répartition des cas en fonction de la chimioprophylaxie.

La chimioprophylaxie se faisait par une prise hebdomadaire d'un comprimé de 250mg de Méfloquine à commencer 10 jours avant le départ en zone d'endémie, par une prise quotidienne d'un comprimé de 100mg de Doxycycline ou par une prise quotidienne d'un comprimé de 250mg/100mg d'Atovaquone-Proguanil. Cette chimioprophylaxie a été poursuivie, après le retour, pendant 3 semaines (Méfloquine), 4 semaines (Doxycycline) ou 1 semaine (Atovaquone-proguanil).

Tous les patients ayant déclaré avoir pris la chimioprophylaxie, ont rapporté une bonne observance de cette prophylaxie pendant et après leur séjour.

D. Signes cliniques

La totalité des patients ont présenté une fièvre élevée oscillant entre 37,5 et 41°C, avec une moyenne de 39 °C.

La fréquence des différents signes cliniques est donnée par le tableau 1.

Tableau 1 : fréquence des différents signes cliniques.

| Signes cliniques | Nombre de cas | Pourcentage |
|-------------------------------|----------------------|--------------------|
| Fièvre | 269 | 100% |
| Frisson | 254 | 94,4% |
| Céphalée | 197 | 73,2% |
| Algie diffuse | 25 | 9,3% |
| Courbatures | 22 | 8,2% |
| Douleurs abdominales | 56 | 20,8% |
| Vomissements | 55 | 20,4% |
| Diarrhée | 7 | 2,6% |
| Anorexie | 9 | 3,3% |
| Sueurs | 11 | 4,1% |
| Troubles neurologiques | 3 | 1,1% |
| Vertige | 7 | 2,6% |
| Asthénie | 23 | 8,6% |
| Splénomégalie | 3 | 1,1% |

II. DONNEES PARASITOLOGIQUES

A. Espèces plasmodiales

L'espèce plasmodiale la plus fréquemment retrouvée était *P. ovale* (*P.o*) identifiée dans 48,3 % des cas, suivie de *P. falciparum* (*P.f*) dans 28,6 % des cas.

Or, dans 15,2 % des cas l'espèce plasmodiale n'a pas pu être identifiée (*P. sp*) en raison de la très faible parasitémie (GE positive avec de très rares trophozoïtes et FSM négatif), et du court délai entre la consultation et la date du retour du pays endémique.

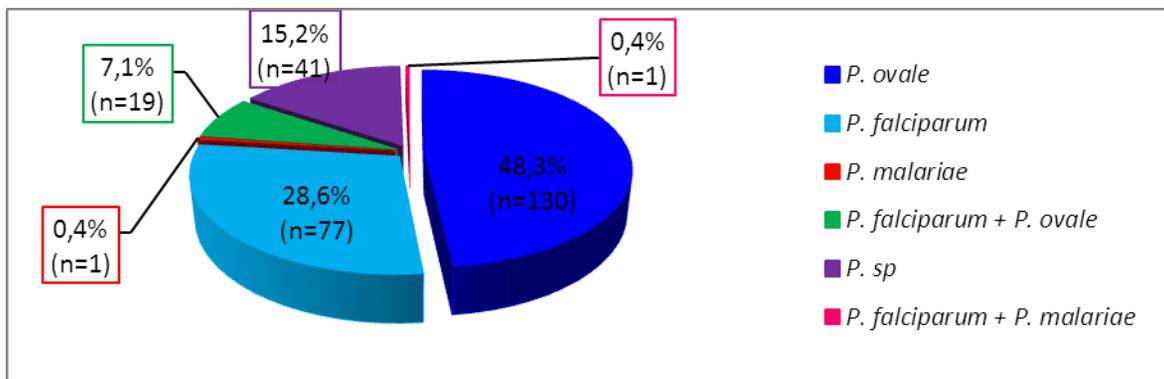


Figure 4: Répartition des patients en fonction de l'espèce plasmodiale en cause.

B. Parasitémie

La parasitémie moyenne était de 0,63% et les valeurs variaient entre 0,001 et 18%. Le taux de parasitémie maximal était de 18% pour le *P.f* et de 2,5% pour le *P.o*.

La grande majorité des cas (38,7%) avait une faible parasitémie oscillant entre 0,001 et 0,01%. Or, seulement 2,6 % des cas (n=7) avaient une parasitémie supérieure à 4%.

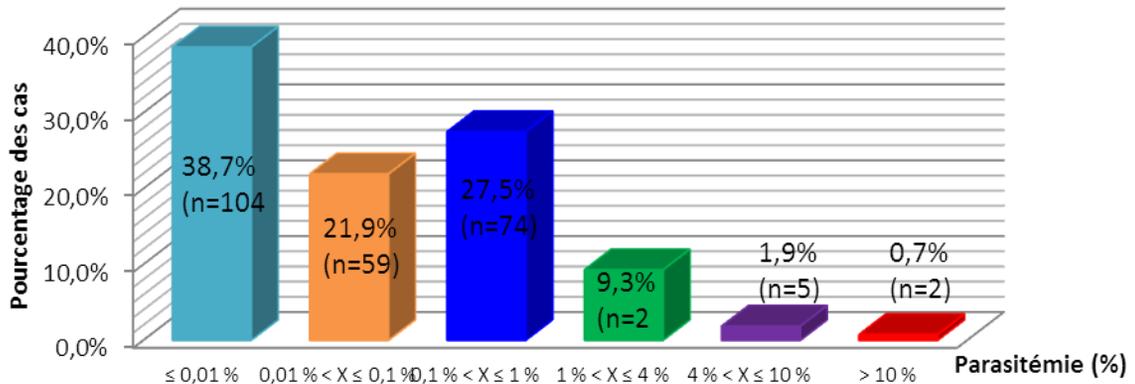


Figure 5: Répartition des cas en fonction de la parasitémie.

III. DONNEES HEMATOLOGIQUES

A. Lignée érythrocytaire

1. Hémoglobine (Hb)

Le taux d'Hb variait entre 6,8 et 17,2g/dl, avec une moyenne de 12,8g/dl.

L'anémie (taux d'Hb < 12g/dl chez la femme vs taux d'Hb < 13g/dl chez l'homme) était présente dans 24,9% des cas (n=67). En effet, cette anémie était profonde (Hb < 7g/dl chez l'adulte) chez, uniquement, un seul patient (soit 0,4% des cas) dont l'espèce n'a pas pu être identifiée.

a. Taux d'hémoglobine et l'espèce plasmodiale en cause

Tableau 2: Répartition des cas en fonction du taux d'Hb et de l'espèce plasmodiale.

| Espèce Taux d'Hb | <i>P.o</i> | <i>P.f</i> | <i>P.m</i> | <i>P.f + P.o</i> | <i>P.f + P.m</i> | Total | Test exact de Fisher p = 0,18 DNS** |
|---------------------|----------------|---------------|-------------|------------------|------------------|-------|--|
| Normal* | 102 (78,5%) | 54 (70,1%) | 1 (100%) | 12 (63,2%) | 0 | 169 | |
| Anémique | 28 (21,5%) | 23 (29,9%) | 0 | 7 (36,8%) | 1 (100%) | 59 | |
| Total | 130 | 77 | 1 | 19 | 1 | 228 | |

*Compris entre 12 et 16 g/dl pour les femmes, et entre 13 et 17 g/dl pour les hommes.

**DNS : Différence Non Significative.

⇒ L'anémie était présente chez une minorité des cas au sein de chacun des 3 groupes ayant un effectif représentatif (le groupe infecté par le *P. ovale* (*P.o*), celui infecté par le *P. falciparum* (*P.f*) et celui infecté par l'association « *P. falciparum + P. oval* » (*P.f + P.o*)), sans qu'il y'ait de différence statistiquement significative entre ces groupes.

NB : Au cours de l'évaluation de la dépendance statistique, par le test exact de Fisher, entre une perturbation biologique donnée et l'espèce plasmodiale en cause, ceux infectés par *P. malariae* (*P.m*) ou par l'association « *P. falciparum + P. malariae* » (*P.f + P.m*) n'ont pas été pris en considération, en raison de leur effectif non significatif (1 cas par groupe). La même décision a été prise pour le groupe infecté par le *P. sp* vu que l'espèce plasmodiale n'a pas pu être identifiée.

b. Le taux d'hémoglobine et la parasitémie

Tableau 3: Répartition des cas en fonction du taux d'Hb et de la parasitémie.

| Taux d'Hb | Parasitémie (%) | | | Total | Test exact de Fisher p = 0,05 DNS |
|--------------|-----------------|---------|-----|-------|---|
| | < 1 | [1 - 4] | > 4 | | |
| Normal | 159 | 36 | 7 | 202 | |
| Anémique | 47 | 20 | 0 | 67 | |
| Total | 206 | 56 | 7 | 269 | |

⇒ Il n'y a pas de lien statistiquement significatif entre la survenue de l'anémie et l'intensité de la parasitémie.

c. Le taux d'hémoglobine et l'âge des patients

Tableau 4: Répartition des cas en fonction du taux d'Hb et de l'âge.

| Age (ans) \ Taux d'Hb | 16 - 26 | 27 - 37 | 38 - 48 | 49 - 70 | Total | Test exact de Fisher p = 0,03 DS* |
|-----------------------|---------|---------|---------|---------|-------|---|
| Normal | 13 | 109 | 67 | 13 | 202 | |
| Anémique | 8 | 30 | 18 | 11 | 67 | |
| Total | 21 | 139 | 85 | 24 | 269 | |

**DS : Différence Significative.

⇒ la corrélation entre la survenue de l'anémie et l'âge des patients est statistiquement significative.

d. Le taux d'hémoglobine et le sexe des patients

Tableau 5: Répartition des cas en fonction du taux d'Hb et du sexe.

| | Taux d'Hb (g/dl) | Nombre de cas | Fréquences relatives | Fréquences cumulées | Test exact de Fisher |
|--------------|------------------|---------------|----------------------|---------------------|------------------------|
| Femme | < 7 | 0 | 0 | 0 | p = 0,02 DS |
| | 7 – 9,9 | 2 | 18,2 % | 18,2 % | |
| | 10 – 11,9 | 4 | 36,4 % | 54,6 % | |
| | ≥ 12 | 5 | 45,4 % | 100 % | |
| Homme | < 7 | 1 | 0,4 % | 0,4 % | |
| | 7 – 9,9 | 6 | 2,3 % | 2,7 % | |
| | 10 – 12,9 | 54 | 20,9 % | 23,6 % | |
| | ≥ 13 | 197 | 76,4 % | 100 % | |

⇒ la corrélation entre la survenue de l'anémie et le sexe des patients est statistiquement significative.

2. Caractère de l'anémie

Nous avons constaté : une anémie normochrome normocytaire (ANN) dans 68,7 % des cas (n = 46); une anémie hypochrome microcytaire (Ahm) dans 29,8 % (n = 20) ; et une anémie macrocytaire dans 1,5 % des cas (n = 1).

NB : Le caractère « anémie macrocytaire » n'a pas été pris en considération dans l'évaluation de la corrélation entre le caractère de l'anémie et les différents variables étudiés, vu que le nombre des cas de ce groupe n'est pas représentatif.

Valeurs normales : VGM [82 – 98 fl], TCMH [27 – 33 pg], CCMH [32 – 36 g/dl].

a. Le caractère de l'anémie et l'espèce plasmodiale en cause

Tableau 6: Répartition des cas en fonction du caractère de l'anémie et de l'espèce plasmodiale en cause.

| Caractère de l'anémie | Espèce plasmodiale | | | | total | Test exact de Fisher |
|-----------------------|--------------------|------------|----------------------|----------------------|-------|-------------------------|
| | <i>P.o</i> | <i>P.f</i> | « <i>P.f + P.o</i> » | « <i>P.f + P.m</i> » | | |
| ANN | 21 | 14 | 7 | 1 | 43 | p = 0,21 DNS |
| Ahm | 7 | 8 | 0 | 0 | 15 | |
| Total | 28 | 22 | 7 | 1 | 58 | |

⇒ Il n'y a pas de lien statistiquement significatif entre le caractère de l'anémie et l'espèce plasmodiale en cause.

b. Le caractère de l'anémie et la parasitémie

Tableau 7: Répartition des cas selon le caractère de l'anémie et la parasitémie.

| Caractère de l'anémie | Parasitémie (%) | | total | Test exact de Fisher |
|-----------------------|-----------------|-----|-------|-------------------------|
| | < 1 | ≥ 1 | | |
| ANN | 36 | 10 | 46 | p = 0,05 DNS |
| Ahm | 10 | 10 | 20 | |
| Total | 46 | 20 | 66 | |

⇒ Il n'y a pas de lien statistiquement significatif entre le caractère de l'anémie et l'intensité de la parasitémie.

c. Le caractère de l'anémie et le sexe

Tableau 8: Répartition des cas selon le caractère de l'anémie et le sexe des patients.

| Caractère de l'anémie | sexe | | total | Test exact de Fisher p = 0,01 DS |
|-----------------------|---------|----------|-------|--|
| | Féminin | Masculin | | |
| ANN | 1 | 45 | 46 | |
| Ahm | 5 | 15 | 20 | |
| Total | 6 | 60 | 66 | |

⇒ Le lien entre le caractère de l'anémie et le sexe des patients est statistiquement significatif.

d. Le caractère de l'anémie et l'âge

Tableau 9: Répartition des cas selon le caractère de l'anémie et l'âge des patients.

| Caractère de l'anémie | Age (ans) | | | | total | Test exact de Fisher p = 0,98 DNS |
|-----------------------|-----------|---------|---------|---------|-------|---|
| | 16 - 26 | 27 - 37 | 38 - 48 | 49 - 70 | | |
| ANN | 6 | 20 | 13 | 7 | 46 | |
| Ahm | 2 | 9 | 5 | 4 | 20 | |
| Total | 8 | 29 | 18 | 11 | 66 | |

⇒ Il n'y a pas de lien statistiquement significatif entre le caractère de l'anémie et l'âge des patients.

B. Lignée plaquettaire

1. Taux de plaquettes (PLQ)

Le taux de PLQ dans notre échantillon variait entre 9 et 434 G/L, avec une moyenne de 111,87 G/L.

NB : la valeur normale du taux de PLQ est comprise entre 150 et 450 G/L.

Tableau 10: Répartition des patients en fonction du taux de plaquettes.

| Taux de PLQ (G/L) | Nombre de cas | Fréquences relatives | Fréquences cumulées |
|--------------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------------|
| < 50 | 22 | 8,2 % | 8,2 % |
| 50 – 99,999 | 75 | 27,9 % | 36,1 % |
| 100 – 149,999 | 85 | 31,6 % | 67,7 % |
| ≥ 150 | 87 | 32,3 % | 100 % |

En effet, la thrombopénie (taux de PLQ < 150 G/L) a été observée chez 67,7 % des patients (n = 182), avec des taux de PLQ oscillant entre 9 et 149 G/L, et une moyenne de 91,643 G/L. Toutefois, uniquement 8,2 % de nos patients (n=22) avaient une thrombopénie profonde (taux de PLQ < 50 G/L).

2. Taux de plaquettes et espèce plasmodiale en cause

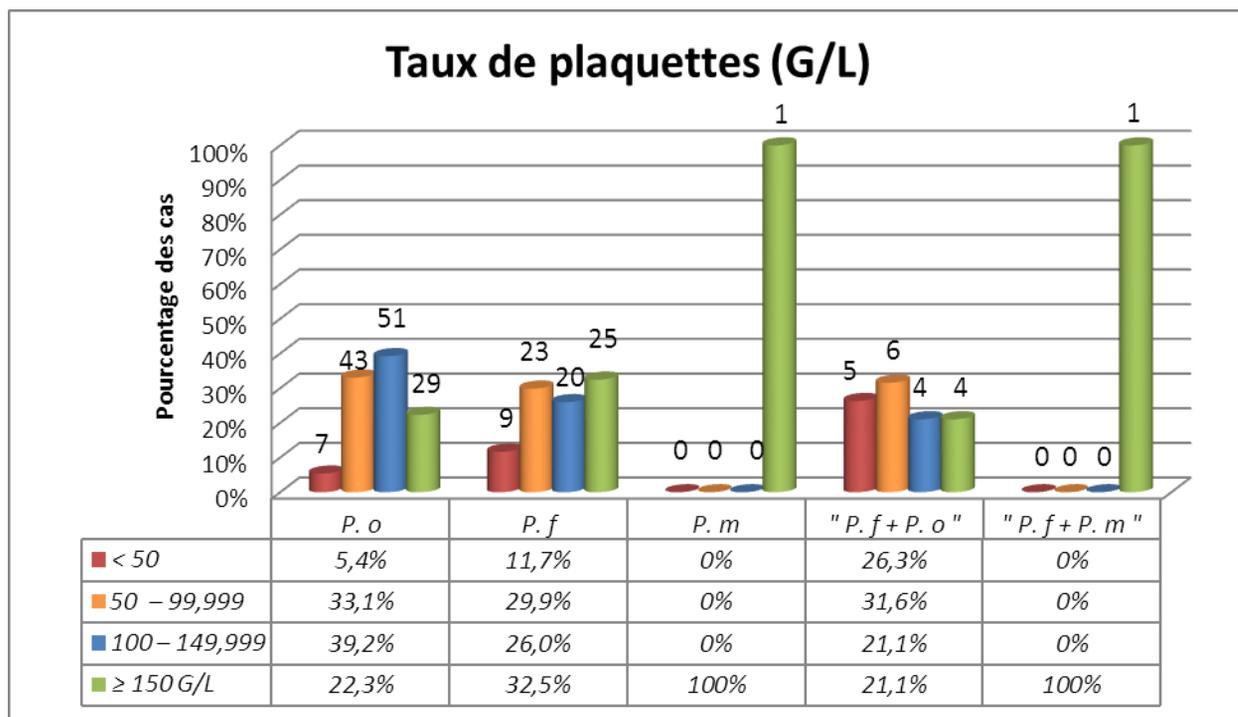


Figure 6: distribution des cas en fonction du taux de PLQ et de l'espèce plasmodiale.

En effet, la thrombopénie était présente dans 77,7% des cas infectés par le *P. o*, dans 67,6% de ceux infectés par le *P. f* et dans 79% de ceux infectés par l'association « *P. f + P. o* », avec une différence statistiquement significative entre ces trois groupes d'étude ($p = 0,04$).

3. Taux de plaquettes et parasitémie

Tableau 11: Répartition des cas en fonction du taux de PLQ et de la parasitémie.

| Taux de PLQ (G/L) | Parasitémie (%) | | | Total | Test exact de Fisher p = 0,005 DS |
|-------------------|-----------------|---------|-----|-------|---|
| | < 1 | [1 - 4] | > 4 | | |
| < 50 | 15 | 5 | 2 | 22 | |
| 50 – 99,999 | 52 | 18 | 5 | 75 | |
| 100 – 149,999 | 64 | 21 | 0 | 85 | |
| ≥ 150 | 75 | 12 | 0 | 87 | |
| Total | 206 | 56 | 7 | 269 | |

⇒ la corrélation entre l'intensité de la thrombopénie et celle de la parasitémie est statistiquement significative.

4. Taux de plaquettes et couple « espèce plasmodiale – parasitémie »

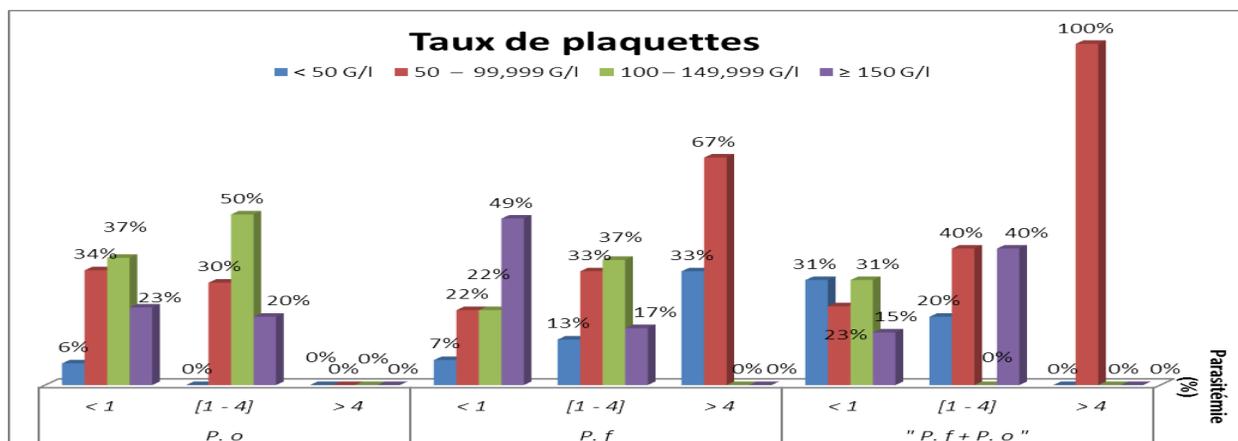


Figure 7: distribution des cas en fonction du taux de PLQ, de l'espèce plasmodiale en cause et de la parasitémie.

Un lien inversement proportionnel entre le taux de plaquettes et l'intensité de la parasitémie a été conformément respecté au sein du groupe infecté par le *P.f* contrairement à ceux infectés par le *P.o* et par l'association « *P.f* + *P.o* ».

C. Lignée leucocytaire

1. Leucocytes

a. Taux de globules blancs

Dans notre échantillon d'étude le taux de globules blancs (GB) variait entre $1,3 \times 10^3$ et $24,3 \times 10^3/\mu\text{l}$, avec une moyenne de $6,7 \times 10^3$ GB/ μl .

Une leucopénie (taux de GB $< 4 \times 10^3/\mu\text{l}$) n'a été observée que chez 10,8 % des patients et une leucocytose (taux de GB $> 10 \times 10^3/\mu\text{l}$) que chez 7,1 % des patients.

Tableau 12: Répartition des patients en fonction du taux de GB.

| Taux de GB ($\times 10^3/\mu\text{l}$) | Nombre de cas | Fréquences relatives | Fréquences cumulées |
|--|---------------|----------------------|---------------------|
| < 4 | 29 | 10,8 % | 10,8 % |
| [4 - 10] | 221 | 82,1 % | 92,9 % |
| > 10 | 19 | 7,1 % | 100 % |

b. Taux de globules blancs et espèce plasmodiale

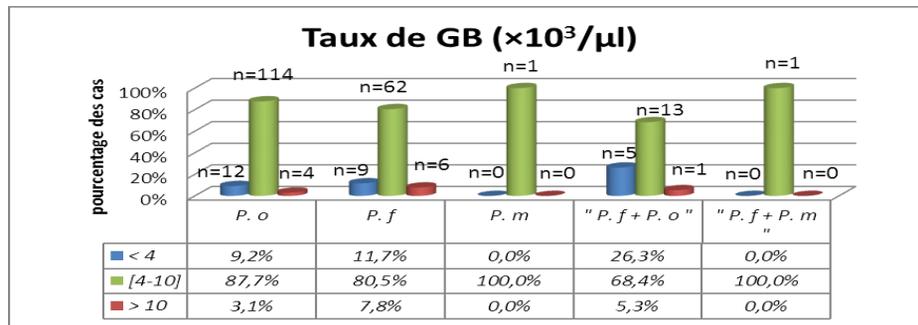


Figure 8: distribution des cas en fonction du taux de GB et de l'espèce plasmodiale.

⇒ Il n'y a pas de lien statistiquement significatif entre le taux de GB et l'espèce plasmodiale en cause ($p = 0,10$).

c. Taux de globules blancs et parasitémie

Tableau 13: Répartition des cas en fonction du taux de GB et de la parasitémie.

| Taux de GB ($\times 10^3/\mu\text{l}$) | Parasitémie (%) | | | Total | Test exact de Fisher p = 0,08 DNS |
|---|-----------------|---------|-----|-------|---|
| | < 1 | [1 - 4] | > 4 | | |
| < 4 | 22 | 5 | 2 | 29 | |
| [4 - 10] | 171 | 47 | 3 | 221 | |
| > 10 | 13 | 4 | 2 | 19 | |
| Total | 206 | 56 | 7 | 269 | |

⇒ Il n'y a pas de lien statistiquement significatif.

2. Lymphocytes

a. Taux de lymphocytes

Dans notre échantillon d'étude, le taux de lymphocytes (Ly) variait entre $0,2 \times 10^3$ et $4 \times 10^3/\mu\text{l}$, avec une moyenne de $0,9 \times 10^3$ Ly/ μl .

La majorité des cas (69,1 %, soit 186 patients) avaient une lymphopénie (taux de Ly $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$) oscillant entre $0,2 \times 10^3$ et $1,4 \times 10^3$ Ly/ μl , avec une moyenne de $0,8 \times 10^3$ Ly/ μl . En revanche, aucun cas d'hyperlymphocytose n'a été observé.

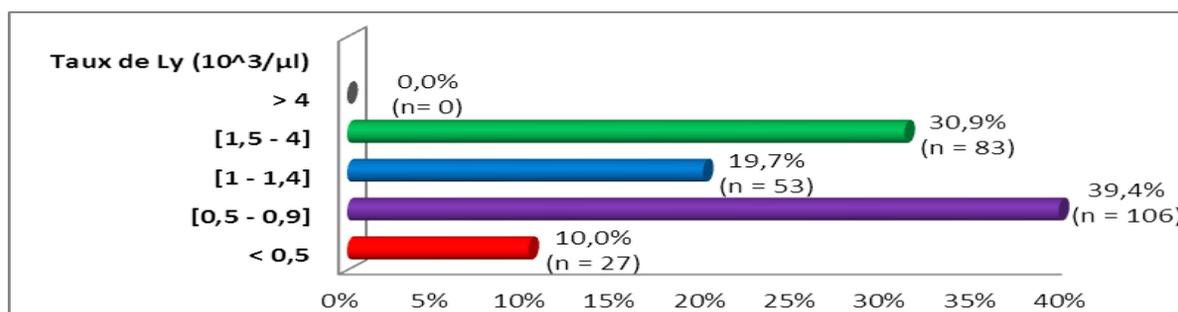


Figure 9: Répartition des cas en fonction du taux de Lymphocytes.

b. Taux de lymphocytes et espèce plasmodiale

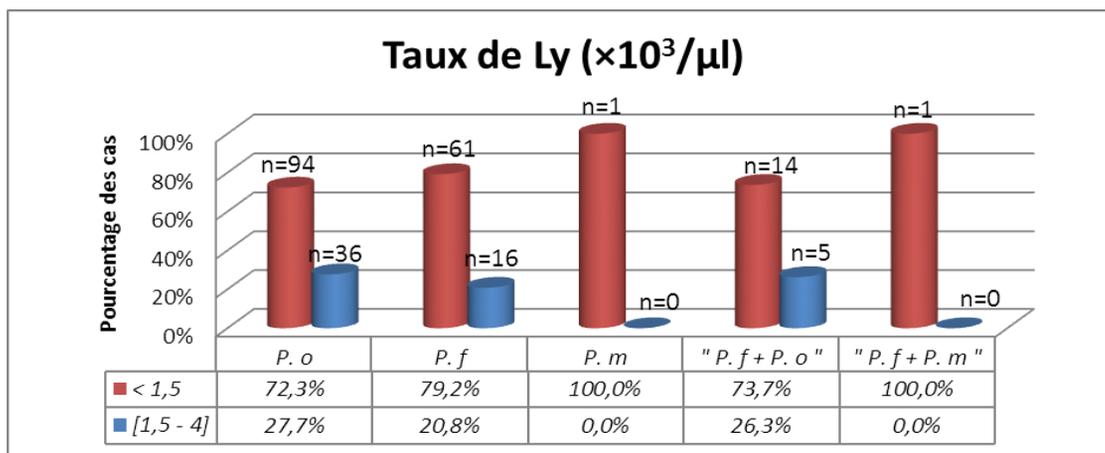


Figure 10: distribution des cas en fonction du taux de Ly et de l'espèce plasmodiale.

En effet, la grande majorité des patients au sein de chacun des groupes ci-dessus présentait une lymphopénie, sans qu'il y est de différence statistiquement significative entre ces groupes ($p = 0,55$).

c. Taux de lymphocytes et parasitémie

Tableau 14: Répartition des cas en fonction du taux de Ly et de la parasitémie.

| Taux de Ly ($\times 10^3/\mu\text{l}$) | Parasitémie (%) | | | Total | Test exact de Fisher $p =$ 0,0002 DS |
|---|-----------------|-----------|-------|-------|--|
| | < 1 | $[1 - 4]$ | > 4 | | |
| $< 1,5$ | 130 | 49 | 7 | 186 | |
| $[1,5 - 4]$ | 76 | 7 | 0 | 83 | |
| Total | 206 | 56 | 7 | 269 | |

⇒ la corrélation entre la survenue de la lymphopénie et l'intensité de la parasitémie est statistiquement significative.

3. Polynucléaires neutrophiles

a. Taux de polynucléaires neutrophiles

Dans notre échantillon de patients, le taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) variait entre $0,8 \times 10^3$ et $18,2 \times 10^3/\mu\text{l}$, avec une moyenne de $5,4 \times 10^3 \text{ Ly}/\mu\text{l}$.

Une neutropénie (taux $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$) et une polynucléose neutrophile (taux $> 7,5 \times 10^3/\mu\text{L}$) ont été observées dans, respectivement, 2,2 % et 8,6 % des cas.

Tableau 15: Répartition des patients en fonction du taux de PNN.

| Taux de PNN ($\times 10^3/\mu\text{L}$) | Nombre de cas | Fréquences relatives | Fréquences cumulées |
|--|---------------|----------------------|---------------------|
| $< 1,5$ | 6 | 2,2 % | 2,2 % |
| $[1,5 - 7,5]$ | 240 | 89,2 % | 91,4 % |
| $> 7,5$ | 23 | 8,6 % | 100 % |

b. Taux de polynucléaires neutrophiles et espèce plasmodiale

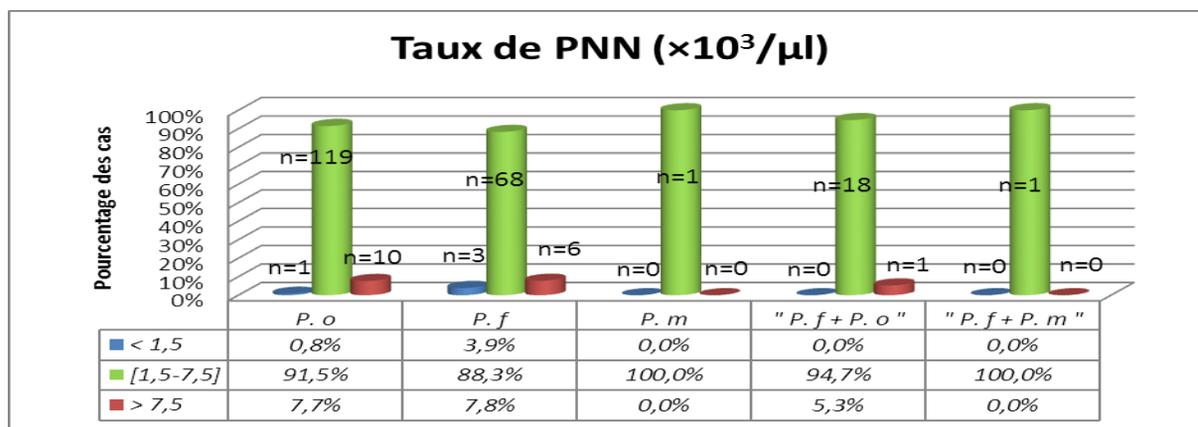


Figure 11: distribution des cas en fonction du taux de PNN et de l'espèce plasmodiale.

En effet, au sein de chaque groupe la majorité des patients avait un taux normal de PNN, sans qu'il y'ait de différence statistiquement significative entre les différents groupes ($p = 0,64$).

c. Taux de polynucléaires neutrophiles et parasitémie

Tableau 16: Répartition des cas en fonction du taux de PNN et de la parasitémie.

| Taux de PNN ($\times 10^3/\mu\text{l}$) | Parasitémie (%) | | | Total | Test exact de Fisher $p = 0,08$ DNS |
|--|-----------------|---------|-----|-------|---|
| | < 1 | [1 – 4] | > 4 | | |
| < 1,5 | 5 | 1 | 0 | 6 | |
| [1,5 – 7,5] | 186 | 50 | 4 | 240 | |
| > 7,5 | 15 | 5 | 3 | 23 | |
| Total | 206 | 56 | 7 | 269 | |

⇒ Il n'y a pas de lien statistiquement significatif entre la survenue de la neutropénie ou de la polynucléose neutrophile et l'intensité de la parasitémie.

4. Monocytes

a. Taux de monocytes

Dans notre échantillon de patients, le taux de monocytes (Mono) variait entre $0,1 \times 10^3$ et $2,9 \times 10^3/\mu\text{l}$, avec une moyenne de $0,8 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Une monocytose (taux de Mono $> 1 \times 10^3/\mu\text{l}$) a été observée uniquement dans 11,2 % des cas ($n = 30$), alors que la grande majorité des cas (88,8 %, soit 239 patients) avait un taux normal de Mono.

b. Taux de monocytes et espèce plasmodiale

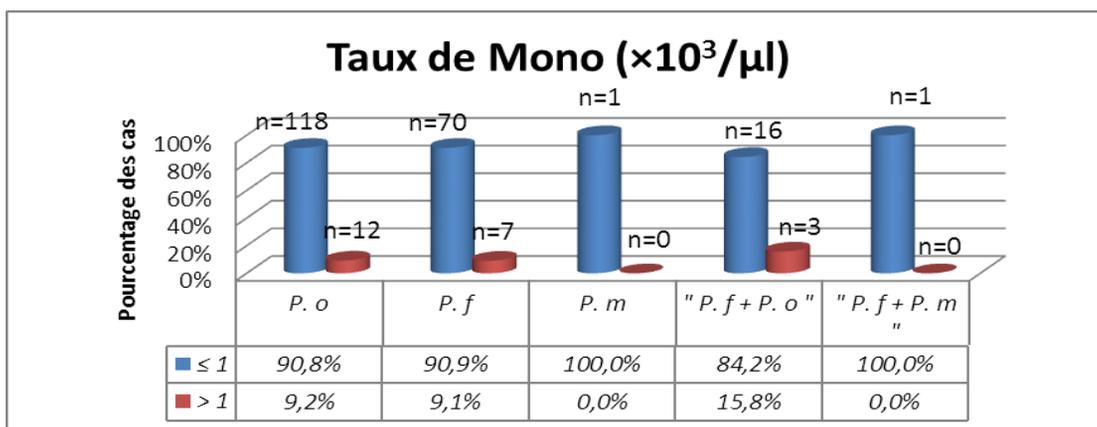


Figure 12: distribution des cas selon le taux de Mono et de l'espèce plasmodiale. En effet, au sein de chacun des groupes illustrés sur la figure ci-dessus, la majorité des patients présentait un taux normal des monocytes sans qu'il y est de différence statistiquement significative entre ces groupes ($p = 0,61$).

c. Taux de monocytes et parasitémie

Tableau 17: Répartition des cas en fonction du taux de Mono et de la parasitémie.

| Taux de Mono ($\times 10^3/\mu\text{l}$) | Parasitémie (%) | | | Total | Test exact de Fisher $p = 0,51$ DNS |
|--|-----------------|---------|-------|-------|---|
| | < 1 | [1 – 4] | > 4 | | |
| ≤ 1 | 185 | 48 | 6 | 239 | |
| > 1 | 21 | 8 | 1 | 30 | |
| Total | 206 | 56 | 7 | 269 | |

⇒ Il n'y a pas de lien statistiquement significatif entre la survenue de monocytose et l'intensité de la parasitémie.

5. Polynucléaires éosinophiles et basophiles

Le taux des polynucléaires éosinophiles (PNE) ainsi que celui des polynucléaires basophiles (PNB) étaient normaux chez la totalité de nos patients, respectivement $\leq 0,5 \times 10^3$ PNE/ μ l et $\leq 0,1 \times 10^3$ PNB/ μ l.

IV. DONNES BIOCHIMIQUES

A. Protéine C-réactive

Parmi les 239 patients impaludés pour lesquels un dosage de la protéine C-réactive (CRP) a été réalisé, 94,1 % (n = 225) présentaient un taux augmenté de la CRP (le seuil de positivité est strictement supérieur à 5 mg/l), avec des valeurs oscillant entre 5,5 et 361,6 mg/l et une moyenne de 85,7 mg/l.

En tenant compte de la variabilité intra-individuelle de la CRP, nous avons considéré comme augmentation significative un taux de CRP supérieur à 10 mg/l. Par conséquent, une augmentation significative de la CRP était présente chez 91,2% (n = 218) de nos patients, avec des valeurs oscillant entre 10,2 et 361,6 mg/l et une moyenne de 83,4 mg/l.

Tableau 18: Répartition des cas en fonction du taux de la CRP.

| CRP (mg/l) | Nombre de cas | Fréquences relatives | Fréquences cumulées |
|------------------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------------|
| ≤ 5 | 14 | 5,9 % | 5,9 % |
| 5,1 – 9,9 | 7 | 2,9 % | 8,8 % |
| 10 – 99,9 | 138 | 57,7 % | 66,5 % |
| 100 – 199,9 | 64 | 26,8 % | 93,3 % |
| ≥ 200 | 16 | 6,7 % | 100 % |

1. Taux de CRP et espèce plasmodiale

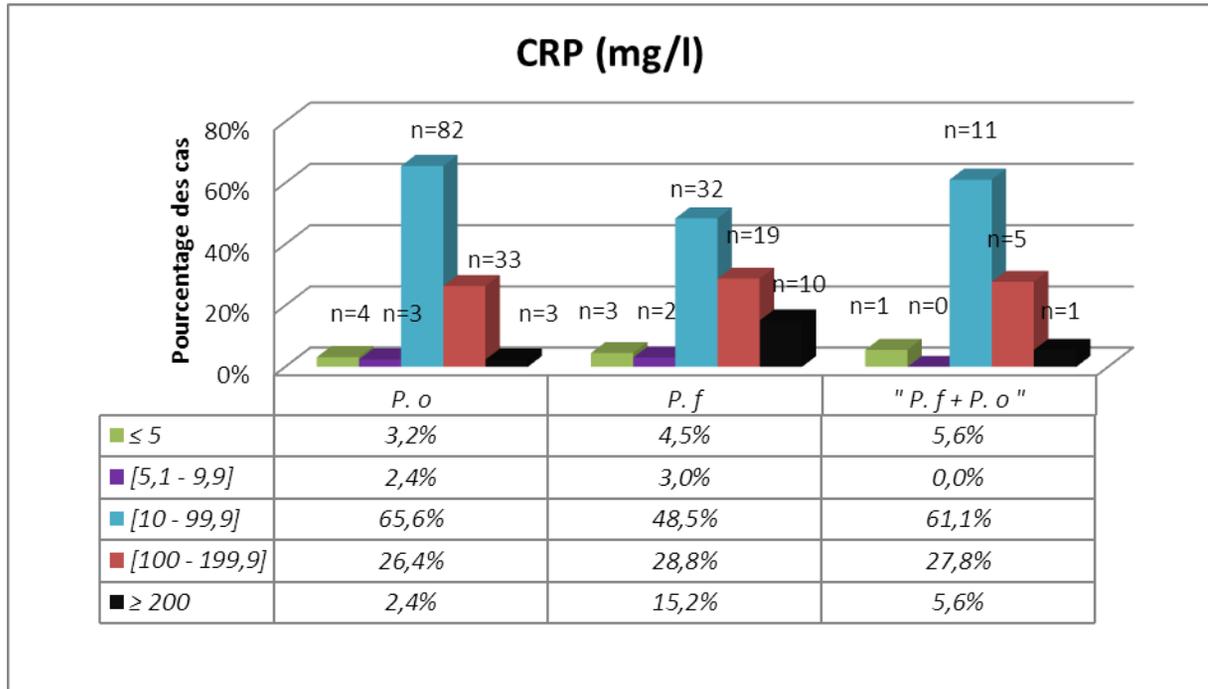


Figure 13: distribution des cas en fonction du taux de la CRP et de l'espèce plasmodiale en cause.

NB : le patient infecté par le P.m et celui infecté par l'association « P.f + P.m » n'ont pas bénéficié d'un dosage de la CRP au cours de leur prise en charge.

⇒ En effet, au sein de chacun des groupes illustrés sur la figure ci-dessus, la grande majorité des patients avait une CRP ≥ 10 mg/l, sans qu'il y'ait de différence statistiquement significative entre ces groupes ($p = 0,07$).

2. Taux de CRP et parasitémie

Tableau 19: Répartition des cas en fonction du taux de la CRP et de la parasitémie.

| CRP (mg/l) | Parasitémie (%) | | | Total | Test exact de Fisher p = 0,02 DS |
|--------------|-----------------|---------|-----|-------|---|
| | < 1 | [1 – 4] | > 4 | | |
| ≤ 5 | 14 | 0 | 0 | 14 | |
| 5,1 – 9,9 | 6 | 1 | 0 | 7 | |
| 10 – 99,9 | 109 | 26 | 3 | 138 | |
| 100 – 199,9 | 41 | 20 | 3 | 64 | |
| ≥ 200 | 8 | 8 | 1 | 16 | |
| Total | 178 | 54 | 7 | 239 | |

⇒ Un lien statistiquement significatif a été constaté entre le taux de la CRP et l'intensité de la parasitémie.

B. Lactate déshydrogénase

Uniquement 29 patients impaludés ont bénéficiés d'une détermination de l'activité enzymatique de lactate déshydrogénase (LDH) au cours de leur prise en charge, dont les valeurs variaient entre 172 et 1750 UI/l et la moyenne était de 440,1 UI/l.

Parmi ces patients, 86,2 % des cas (n = 25) avaient une activité enzymatique élevée (> 243 UI/l), alors que seulement 13,8 % des cas (n = 4) avaient une activité enzymatique normale comprise entre 125 et 243 UI/l.

NB : les patients infectés par le P.m et par l'association « P.f + P.m » n'ont pas bénéficié d'une détermination de l'activité de la LDH au cours de leur prise en charge.

1. Activité enzymatique de la LDH et espèce plasmodiale

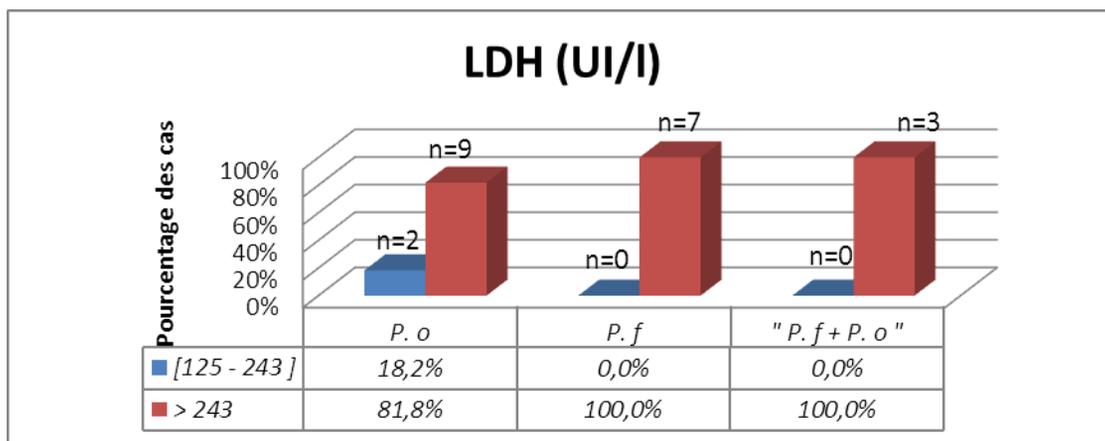


Figure 14: distribution des cas en fonction de la LDH et de l'espèce plasmodiale.

⇒ D'après la figure ci-dessus, la grande majorité des patients au sein de chaque groupe avait une activité de la LDH élevée, sans qu'il y est de différence statistiquement significative entre ces groupes ($p = 0,63$).

2. Activité enzymatique de la LDH et parasitémie

Tableau 20: Répartition des cas en fonction de la LDH et de la parasitémie.

| LDH (UI/l) | Parasitémie (%) | | | Total | Test exact de Fisher $p = 1$ DNS |
|--------------|-----------------|---------|-----|-------|--|
| | < 1 | [1 - 4] | > 4 | | |
| [125 - 243] | 3 | 1 | 0 | 4 | |
| > 243 | 18 | 6 | 1 | 25 | |
| Total | 21 | 7 | 1 | 29 | |

⇒ Il n'y a pas de lien statistiquement significatif entre l'élévation de l'activité enzymatique de la LDH et l'intensité de la parasitémie.

C. Bilan lipidique

Parmi les 269 patients impaludés, uniquement 38 cas disposaient d'un bilan lipidique.

NB : Le patient infecté par le P.m et celui infecté par l'association « P.f + P.m » n'ont pas bénéficié du dosage du bilan lipidique au cours de leur prise en charge.

1. Cholestérol total

Le taux moyen de la cholestérolémie (Chol-T) chez ces patients était de 1,74 g/l avec des valeurs oscillant entre 0,65 et 4,23 g/l.

La grande majorité des patients avait une hypocholestérolémie (71 % des cas, soit 27 patients), alors que uniquement 13,2 % des cas (n = 5) avaient une hypercholestérolémie et 15,8 % des cas (n= 6) avaient un taux compris dans la fourchette normale (1,5-2 g/l).

a. Cholestérol total et espèce plasmodiale

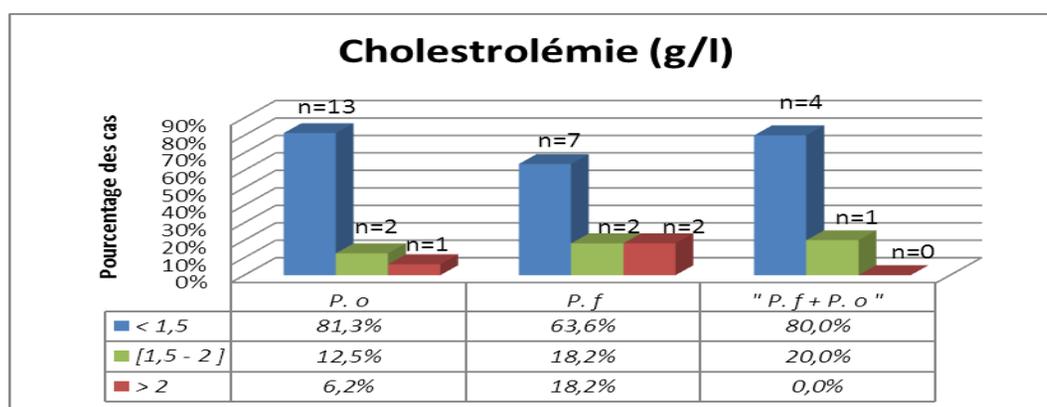


Figure 15: distribution des cas selon le taux du Chol-T et l'espèce plasmodiale.

Au sein de chaque groupe, la grande majorité des patients présentait une hypocholestérolémie sans qu'il y'ait de différence statistiquement significative entre les différents groupes ($p = 0,82$).

b. Cholestérol total et parasitémie

Tableau 21: Répartition des cas en fonction du taux du Chol-T et de la parasitémie.

| Chol-T (g/l) | Parasitémie (%) | | Total | Test exact de Fisher p = 0,5 DNS |
|--------------|-----------------|-----|-------|--|
| | < 1 | ≥ 1 | | |
| < 1,5 | 26 | 1 | 27 | |
| [1,5 - 2] | 5 | 1 | 6 | |
| > 2 | 5 | 0 | 5 | |
| Total | 36 | 2 | 38 | |

⇒ Il n'y a pas de lien statistiquement significatif entre le taux de la cholestérolémie et l'intensité de la parasitémie.

2. Cholestérol HDL

Le taux moyen du cholestérol HDL chez les 38 patients impaludés était de 0,35 g/l avec des valeurs oscillant entre 0,05 et 1,24 g/l.

La grande majorité de ces patients avait une hypoHDLémie (86,9 % des cas, soit 33 patients), alors que seulement 2,6 % des cas ($n = 1$) avaient une hyperHDLémie et 10,5 % des cas ($n = 4$) avaient un taux normal (0,4-0,6 g/l).

a. Cholestérol HDL et espèce plasmodiale

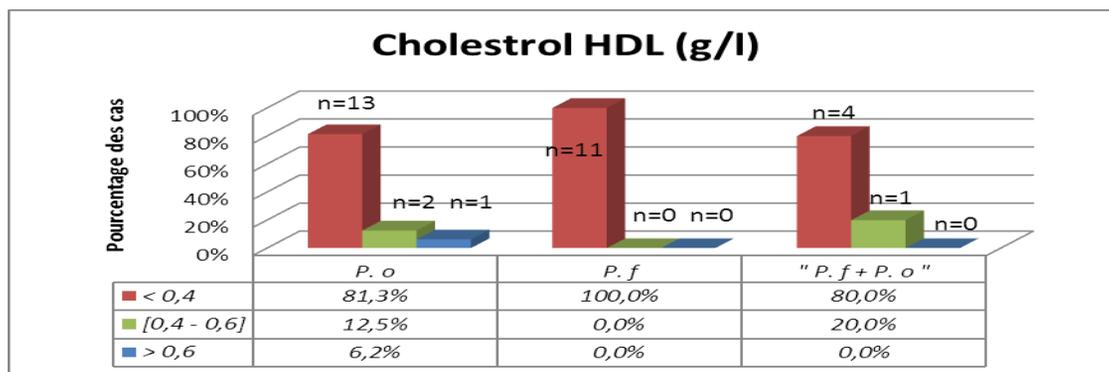


Figure 16: distribution des cas selon le taux du HDLc et l'espèce plasmodiale.

En effet, au sein de chaque groupe, la grande majorité des patients présentait une hypoHDLémie sans qu'il y'ait de différence statistiquement significative ($p = 0,54$).

b. Cholestérol HDL et parasitémie

Tableau 22: Répartition des cas selon le taux du cholestérol HDL et la parasitémie.

| HDL (g/l) | Parasitémie (%) | | Total | Test exact de Fisher |
|--------------|-----------------|-----|-------|----------------------|
| | < 1 | ≥ 1 | | |
| < 0,4 | 32 | 1 | 33 | p = 0,25 DNS |
| [0,4 - 0,6] | 3 | 1 | 4 | |
| > 0,6 | 1 | 0 | 1 | |
| Total | 36 | 2 | 38 | |

⇒ Il n'y a pas de lien statistiquement significatif entre le taux du cholestérol HDL et l'intensité de la parasitémie.

3. Cholestérol LDL

Le taux moyen du cholestérol LDL chez les 38 patients impaludés était de 1,21 g/l avec des valeurs oscillant entre 0,33 et 2,22 g/l.

La grande majorité de ces patients (94,7 %, soit 36 cas) présentait un taux du cholestérol LDL inférieur à 1,55 g/l et seulement 5,3 % des cas (n = 2) avaient un taux dépassant ce seuil. Or, l'absence de données sur l'existence ou non de facteurs de risque cardiovasculaire chez ces patients rend très difficile voire impossible l'interprétation de ce paramètre.

4. Triglycérides

Le taux moyen des triglycérides chez les 38 patients impaludés était de 1,92 g/l avec des valeurs oscillant entre 0,76 et 4,08 g/l.

En effet, presque les deux tiers de ces patients (65,8 %, soit 25 cas) avait une hypertriglycéridémie (taux de triglycérides > 1,5 g/l), alors que le tiers restant (34,2 % des cas (n = 13) présentait une triglycéridémie normale (0,6 - 1,5 g/l).

a. Triglycérides et espèce plasmodiale

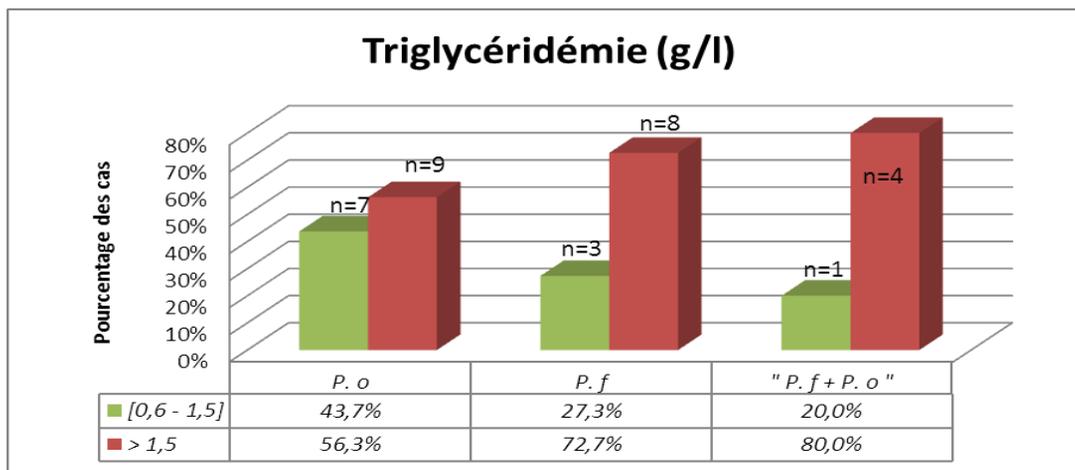


Figure 17: distribution des cas en fonction de la triglycéridémie et de l'espèce plasmodiale.

En effet, une hypertriglycéridémie était observée chez la grande majorité des cas au sein de chacun des 3 groupes, sans qu'il y'ait de différence statistiquement significative entre ces groupes ($p = 0,61$).

b. Triglycérides et parasitémie

Tableau 23: Répartition des cas en fonction de la triglycéridémie et de la parasitémie.

| Triglycéridémie (g/l) | Parasitémie (%) | | Total | Test exact de Fisher |
|-----------------------|-----------------|-----|-------|----------------------------|
| | < 1 | ≥ 1 | | |
| [0,6 – 1,5] | 12 | 1 | 13 | p = 1 DNS |
| > 1,5 | 24 | 1 | 25 | |
| Total | 36 | 2 | 38 | |

⇒ Il n'y a pas de lien statistiquement significatif.

D. Bilan hépatique

1. Transaminases

Parmi les 269 patients impaludés, 251 disposaient d'un bilan biochimique comprenant la détermination de l'activité enzymatique des transaminases (ALAT et ASAT).

a. Alanine aminotransférase (ALAT)

Les valeurs de l'activité enzymatique des ALAT variaient entre 6 et 173 UI/l, avec une moyenne de 32,6 UI/l.

La grande majorité des patients (76,5 % des cas, soit 192 patients) avait une activité enzymatique normale des ALAT (≤ 40 UI/l), alors que uniquement 23,5 % des cas (n = 59) avaient des valeurs dépassant la limite de la normale.

➤ ALAT et espèce plasmodiale

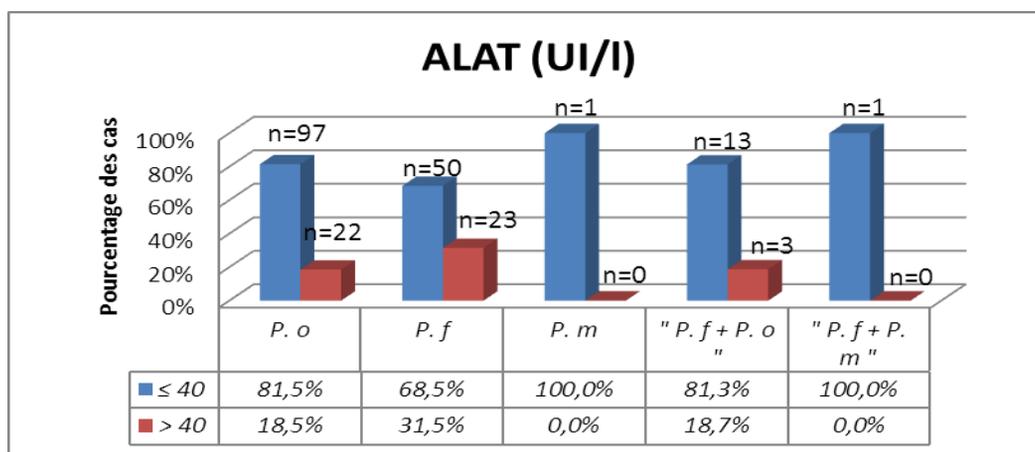


Figure 18: distribution des cas en fonction des ALAT et de l'espèce plasmodiale.

⇒ En effet, la grande majorité des patients au sein de chacun des groupes avait une activité enzymatique des ALAT normale, sans qu'il y'ait de différence statistiquement significative entre les différents groupes ($p = 0,11$).

➤ **ALAT et parasitémie**

Tableau 24: Répartition des cas en fonction des ALAT et de la parasitémie.

| ALAT (UI/l) | Parasitémie (%) | | | Total | Test exact de Fisher p =0,03 DS |
|--------------|-----------------|---------|-----|-------|--|
| | < 1 | [1 – 4] | > 4 | | |
| ≤ 40 | 155 | 35 | 2 | 192 | |
| > 40 | 42 | 13 | 4 | 59 | |
| Total | 197 | 48 | 6 | 251 | |

⇒ Le lien entre la valeur de l'activité enzymatique des ALAT et l'intensité de la parasitémie est statistiquement significatif.

b. Aspartate aminotransférase (ASAT)

Les valeurs de l'activité enzymatique des ASAT variaient entre 12 et 182 UI/l, avec une moyenne de 44,6 UI/l .

La grande majorité des patients (74,5 % des cas, soit 187 patients) avait une activité enzymatique normale des ASAT (≤ 35 UI/l), alors que uniquement 25,5 % des cas ($n = 64$) avaient des valeurs dépassant la limite de la normale.

➤ ASAT et espèce plasmodiale

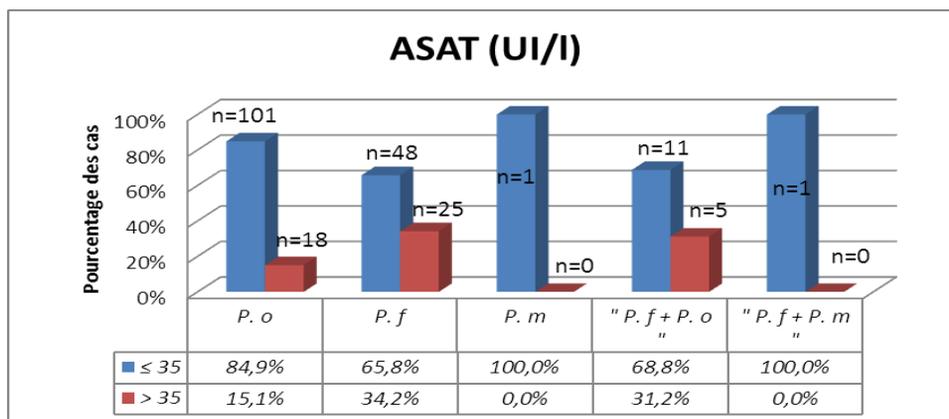


Figure 19: distribution des cas en fonction des ASAT et de l'espèce plasmodiale.

⇒ D'après la figure ci-dessus, la grande majorité des patients au sein de chaque groupe avait une activité enzymatique normale des ASAT, avec une différence statistiquement significative entre les 3 groupes qui ont réunis les conditions d'applications du test de Fisher ($p = 0,005$).

➤ ASAT et parasitémie

Tableau 25: Répartition des cas en fonction des ASAT et de la parasitémie.

| ASAT (UI/l) | Parasitémie (%) | | | Total | Test exact de Fisher $p = 0,11$ DNS |
|--------------|-----------------|---------|-----|-------|---|
| | < 1 | [1 – 4] | > 4 | | |
| ≤ 35 | 152 | 32 | 3 | 187 | |
| > 35 | 45 | 16 | 3 | 64 | |
| Total | 197 | 48 | 6 | 251 | |

⇒ Il n'y a pas de lien statistiquement significatif entre l'augmentation de l'activité enzymatique des ASAT et l'intensité de la parasitémie.

2. Phosphatases alcalines (PAL)

Dans notre série d'étude, 143 patients impaludés disposaient d'un bilan biochimique comprenant la détermination de l'activité enzymatique des Phosphatases alcalines, dont les valeurs variaient entre 37 et 584 U/l avec une moyenne de 86,9 U/l.

La grande majorité des patients (83,2 % des cas, soit 119 patients) avait une activité enzymatique normale des PAL (32-91 U/l), alors que uniquement 16,8 % des cas (n = 24) avaient des valeurs dépassant la limite de la normale.

a. PAL et espèce plasmodiale

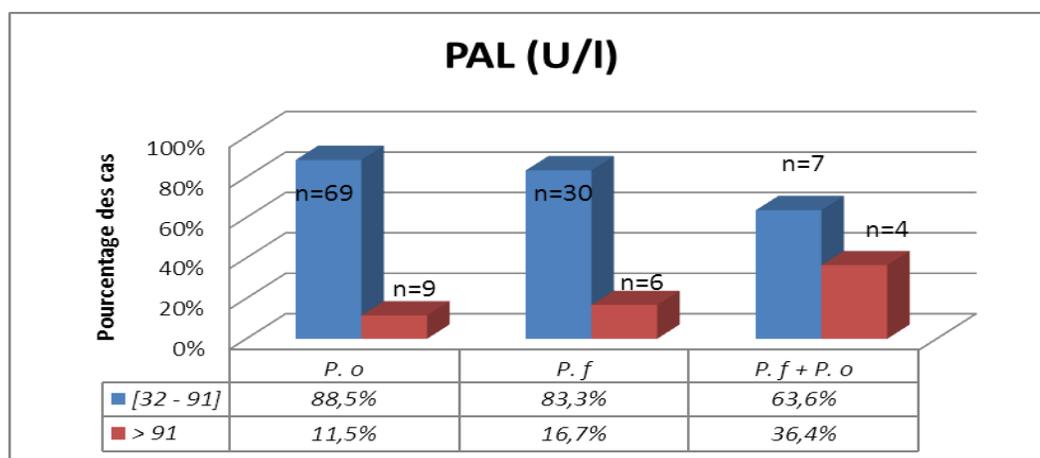


Figure 20: distribution des cas selon les valeurs de l'activité enzymatique des PAL et l'espèce plasmodiale.

*NB : les patients infectés par le *P.m* et l'association « *P.f* + *P.m* » n'ont pas bénéficié de la détermination de cette activité enzymatique au cours de leur prise en charge.*

⇒ En effet, la grande majorité des patients au sein de chaque groupe avait une activité enzymatique normale des PAL, sans qu'il y'ait de différence statistiquement significative entre ces groupes ($p = 0,07$).

b. PAL et parasitémie

Tableau 26: Répartition des cas en fonction des valeurs de l'activité enzymatique des PAL et de la parasitémie.

| PAL (U/l) | Parasitémie (%) | | | Total | Test exact de Fisher |
|--------------|-----------------|---------|-----|-------|------------------------------|
| | < 1 | [1 – 4] | > 4 | | |
| [32 - 91] | 93 | 24 | 2 | 119 | p =0,42 DNS |
| > 91 | 20 | 3 | 1 | 24 | |
| Total | 113 | 27 | 3 | 143 | |

⇒ Il n'y a pas de lien statistiquement significatif entre le taux des PAL et l'intensité de la parasitémie.

3. Bilirubine totale

Dans notre série d'étude, la bilirubinémie a été dosée pour 187 patients.

NB : le patient infecté par le P.m et celui infecté par l'association «P.f + P.m» n'ont pas bénéficié de ce dosage au cours de leur prise en charge.

Le taux moyen de la bilirubine totale chez ces patients était de 18,3 mg/l, avec des valeurs oscillant entre 3 et 139 mg/l : 50,8 % des cas (n=95) avaient un taux normal (3-12 mg/l) et 49,2 % des cas (n= 92) avaient une hyperbilirubinémie (> 12mg/l) essentiellement non conjuguée (hyperbilirubinémie indirecte chez 43,9% des cas et hyperbilirubinémie directe chez 33,7% des cas).

➤ Bilirubine totale et espèce plasmodiale

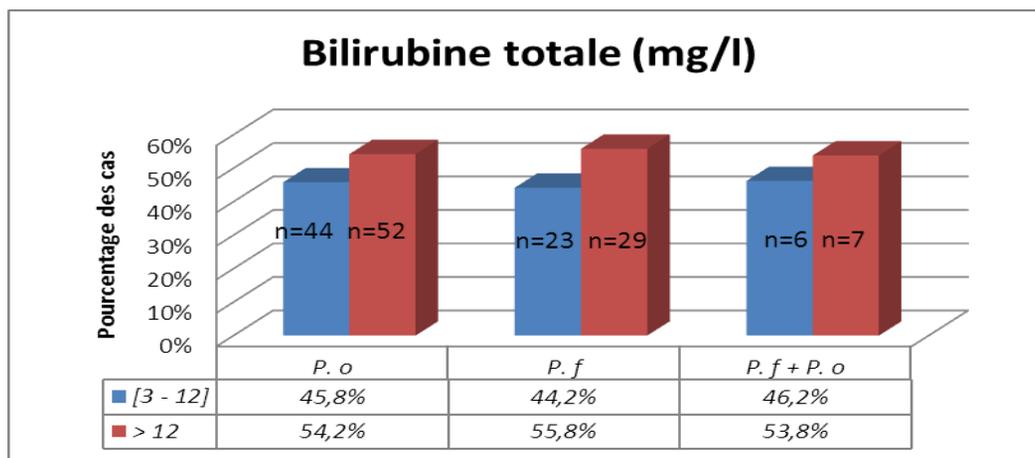


Figure 21: distribution des cas selon la bilirubinémie totale et l'espèce plasmodiale.

⇒ Au sein de chacun de ces 3 groupes, la moitié des cas avait une bilirubinémie totale normale, alors que l'autre moitié présentait une hyperbilirubinémie totale, sans qu'il y'ait de différence statistiquement significative entre ces groupes ($p = 0,97$).

➤ Bilirubine totale et parasitémie

Tableau 27: Répartition des cas selon la bilirubinémie totale et la parasitémie.

| Bilirubine totale (mg/l) | Parasitémie (%) | | | Total | Test exact de Fisher $p = 0,0004$ DS |
|--------------------------|-----------------|---------|-----|-------|--|
| | < 1 | [1 - 4] | > 4 | | |
| [3 - 12] | 83 | 12 | 0 | 95 | |
| > 12 | 60 | 27 | 5 | 92 | |
| Total | 143 | 39 | 5 | 187 | |

⇒ Le lien entre le taux de la bilirubinémie totale et l'intensité de la parasitémie est statistiquement significatif.

E. Bilan rénal

L'évaluation du lien de causalité entre le taux du couple « créatininémie-urémie » et les deux variants (espèce plasmodiale, parasitémie) demeure peu fiable, en raison de l'absence de données sur l'état de la fonction rénale des patients avant l'infection par le *Plasmodium*. Pour cette raison l'analyse statistique par le teste exact de Fisher n'a pas été réalisée.

1. Créatininémie

Dans notre échantillon de patients, le taux de la créatininémie variait entre 6 et 42 mg/l, avec une moyenne de 15,4 mg/l.

La majorité des patients (95,9 % des cas, soit 258 patients) avait une créatininémie normale (6-13 mg/l), alors que uniquement 4,1 % des cas (n = 11) présentaient une hypercréatininémie (> 13 mg/l).

a. Créatininémie et espèce plasmodiale

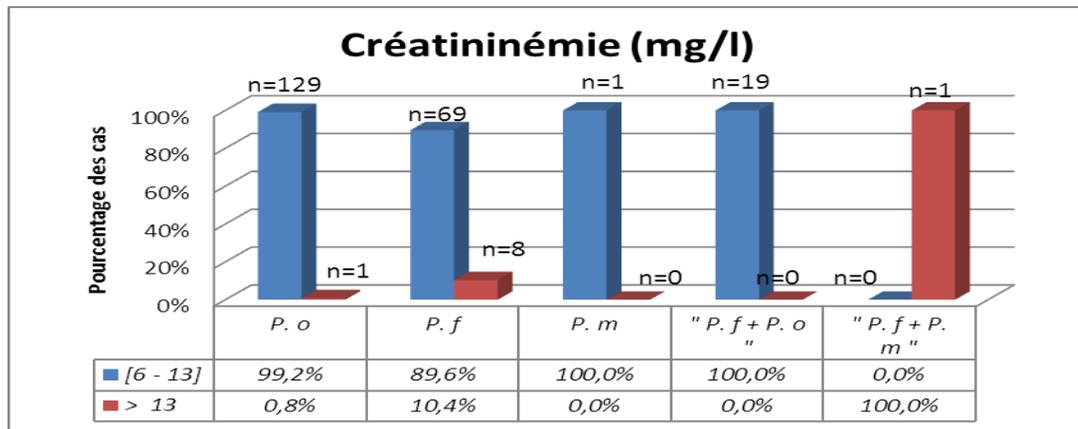


Figure 22: distribution des cas selon la créatininémie et l'espèce plasmodiale.

b. Créatininémie et parasitémie

Tableau 28: Répartition des cas en fonction de la créatininémie et de la parasitémie.

| Créatinine (mg/l) | Parasitémie (%) | | | Total |
|----------------------|-----------------|---------|-----|-------|
| | < 1 | [1 – 4] | > 4 | |
| [6 - 13] | 201 | 52 | 5 | 258 |
| > 13 | 5 | 4 | 2 | 11 |
| Total | 206 | 56 | 7 | 269 |

2. Urémie

Le taux de l'urémie variait entre 0,1 et 1,42 g/l, avec une moyenne de 0,45 g/l.

La majorité des patients (82,6 % des cas, soit 222 patients) avait un taux normal (0,15-0,38 g/l), alors que uniquement 1,5% des cas (n = 4) avaient un taux effondré (< 0,15 g/l) et 15,9% des cas (n=43) avaient un taux dépassant la limite du normal (> 0,38 g/l).

a. Urémie et espèce plasmodiale

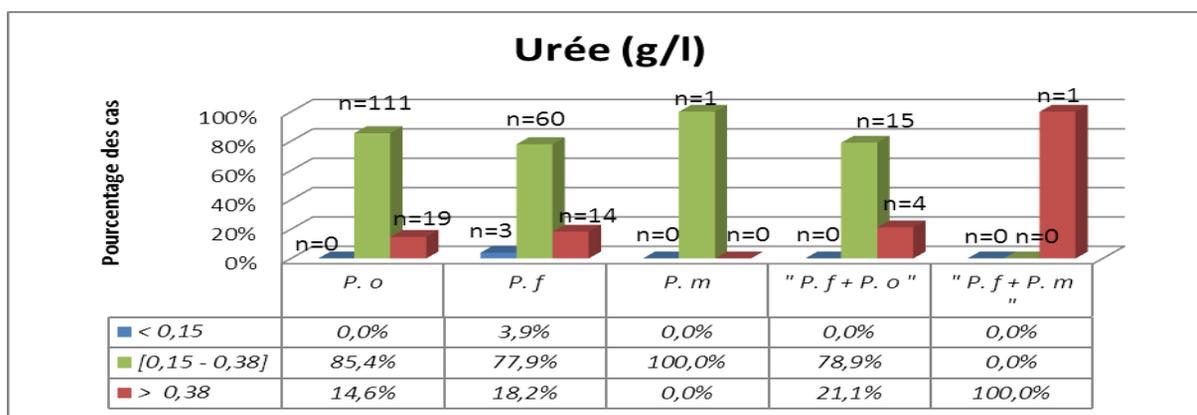


Figure 23: distribution des cas en fonction de l'urémie et de l'espèce plasmodiale.

b. Urémie et parasitémie

Tableau 29: Répartition des cas en fonction de l'urémie et de la parasitémie.

| Urée (g/l) | Parasitémie (%) | | | Total |
|---------------|-----------------|---------|-----|-------|
| | < 1 | [1 – 4] | > 4 | |
| < 0,15 | 1 | 3 | 0 | 4 |
| [0,15 – 0,38] | 186 | 33 | 3 | 222 |
| > 0,38 | 19 | 20 | 4 | 43 |
| Total | 206 | 56 | 7 | 269 |

Tableau 30: Récapitulatif des perturbations hématologiques observées au cours de notre étude en fonction de l'espèce plasmodiale en cause.

| Perturbations hématologiques | <i>P.o</i> | | <i>P.f</i> | | <i>P.m</i> | | « <i>P.f</i> + <i>P.o</i> » | | « <i>P.f</i> + <i>P.m</i> » | | <i>P.sp</i> | | Total | | p |
|---|------------|------|------------|------|------------|-----|-----------------------------|------|-----------------------------|-----|-------------|------|-------|------|----------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Thrombopénie (PLQ < 150 G/L) | 101 | 77,7 | 53 | 68,8 | 0 | 0 | 15 | 78,9 | 0 | 0 | 14 | 34,1 | 182 | 67,7 | 0,04 DS |
| Anémie (Hb (F) <12 g/dl – Hb (M) < 13 g/dl) | 28 | 21,5 | 23 | 29,9 | 0 | 0 | 7 | 36,8 | 1 | 100 | 8 | 19,5 | 67 | 24,9 | 0,18 DNS |
| Leucopénie (GB < 4000/μl) | 12 | 9,2 | 9 | 11,7 | 0 | 0 | 5 | 26,3 | 0 | 0 | 3 | 7,3 | 29 | 10,8 | 0,10 DNS |
| Leucocytose (GB > 10000/μl) | 4 | 3,1 | 6 | 7,8 | 0 | 0 | 1 | 5,3 | 0 | 0 | 8 | 19,5 | 19 | 7,1 | |
| Lymphopénie (Ly < 1500/μl) | 94 | 72,3 | 61 | 79,2 | 1 | 100 | 14 | 73,7 | 1 | 100 | 15 | 36,6 | 186 | 69,1 | 0,55 DNS |
| Neutropénie (PNN < 1500/μl) | 1 | 0,8 | 3 | 3,9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4,9 | 6 | 2,2 | 0,64 DNS |
| Polynucléose neutrophile (PNN > 7500/μl) | 10 | 7,7 | 6 | 7,8 | 0 | 0 | 1 | 5,3 | 0 | 0 | 6 | 14,6 | 23 | 8,6 | |
| Monocytose (> 1000/μl) | 12 | 9,2 | 7 | 9,1 | 0 | 0 | 3 | 15,8 | 0 | 0 | 8 | 19,5 | 30 | 11,2 | 0,61 DNS |

* n = nombre de cas

* % = pourcentage des cas

* DNS : Différence Non Significative

*DS: Différence Significative

NB : une corrélation statistiquement significative a été constaté entre la survenue de l'anémie (majoritairement normochrome normocytaire) et le sexe (p = 0,02) et l'âge (p = 0,03) des patients.

Tableau 31: Récapitulatif des perturbations hématologiques observées au cours de notre étude en fonction de l'intensité de la parasitémie.

| Perturbations hématologiques | Parasitémie (%) | | | | | | | | p |
|---|-----------------|------|---------|------|-----|------------|-------|-------------|---------------------------|
| | < 1 | | [1 - 4] | | > 4 | | Total | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Thrombopénie (PLQ < 150 G/L) | 131 | 63,6 | 44 | 78,6 | 7 | 100 | 182 | 67,7 | 0,005 DS |
| Anémie (Hb (F) <12 g/dl – Hb (M) < 13 g/dl) | 47 | 22,8 | 20 | 35,7 | 0 | 0 | 67 | 24,9 | 0,05 DNS |
| Leucopénie (GB < 4000/μl) | 22 | 10,7 | 5 | 8,9 | 2 | 28,6 | 29 | 10,8 | 0,08 DNS |
| Leucocytose (GB> 10000/μl) | 13 | 6,3 | 4 | 7,1 | 2 | 28,6 | 19 | 7,1 | |
| Lymphopénie (Ly < 1500/μl) | 130 | 63,1 | 49 | 87,5 | 7 | 100 | 186 | 69,1 | 0,002 DS |
| Neutropénie (PNN < 1500/μl) | 5 | 2,4 | 1 | 1,8 | 0 | 0 | 6 | 2,2 | 0,08 DNS |
| Polynucléose neutrophile (PNN > 7500/μl) | 15 | 7,3 | 5 | 8,9 | 3 | 42,8 | 23 | 8,6 | |
| Monocytose (> 1000/μl) | 21 | 10,2 | 8 | 14,3 | 1 | 14,3 | 30 | 11,2 | 0,51 DNS |

Tableau 32: Récapitulatif des perturbations biochimiques observées au cours de notre étude en fonction de l'espèce plasmodiale en cause.

| Perturbations biochimiques | P.o | | P.f | | P.m | | « P.f + P.o » | | « P.f + P.m » | | P.sp | | Total | | P |
|---|-----|------|-----|------|-------------|---|---------------|------|---------------|-----|------|------|-------|-------------|-----------------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Elévation significative de la CRP (>10mg/l) | 118 | 94,4 | 61 | 92,4 | Non réalisé | | 17 | 94,4 | Non réalisé | | 22 | 73,3 | 218 | 91,2 | 0,07 DNS |
| Elévation de l'AE des LDH (> 243 UI/l) | 9 | 81,8 | 7 | 100 | Non réalisé | | 3 | 100 | Non réalisé | | 6 | 75 | 25 | 86,2 | 0,63 DNS |
| Hypocholestérolémie (<1,5 g/l) | 13 | 81,3 | 7 | 63,6 | Non réalisé | | 4 | 80 | Non réalisé | | 3 | 50 | 27 | 71 | 0,82 DNS |
| HypoHDLémie (<0,4 g/l) | 13 | 81,3 | 11 | 100 | Non réalisé | | 8 | 80 | Non réalisé | | 5 | 83,3 | 33 | 86,9 | 0,54 DNS |
| Hypertriglycéridémie (>1,5 g/l) | 9 | 56,3 | 8 | 72,7 | Non réalisé | | 4 | 80 | Non réalisé | | 4 | 66,7 | 25 | 65,8 | 0,61 DNS |
| Elévation de l'AE des ALAT (>40UI/l) | 22 | 18,5 | 23 | 31,5 | 0 | 0 | 3 | 18,7 | 0 | 0 | 11 | 26,8 | 59 | 23,5 | 0,11 DNS |
| Elévation de l'AE des ASAT (>35UI/l) | 18 | 15,1 | 25 | 34,2 | 0 | 0 | 5 | 31,2 | 0 | 0 | 16 | 39 | 64 | 25,5 | 0,005 DS |
| Elévation de l'AE des PAL (> 91U/l) | 9 | 11,5 | 6 | 16,7 | Non réalisé | | 4 | 36,4 | Non réalisé | | 5 | 27,8 | 24 | 16,8 | 0,07 DNS |
| Hyperbilirubinémie totale (>12 mg/l) | 52 | 54,2 | 29 | 55,8 | Non réalisé | | 7 | 53,8 | Non réalisé | | 4 | 15,4 | 92 | 49,2 | 0,97 DNS |
| Hypercréatininémie (> 13 mg/l) | 1 | 0,8 | 8 | 10,4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 100 | 1 | 2,4 | 11 | 4,1 | Peu fiable* |
| Taux élevé de l'urée (> 0,38 g/l) | 19 | 14,6 | 14 | 18,2 | 0 | 0 | 4 | 21,1 | 1 | 100 | 5 | 12,2 | 43 | 15,9 | |
| Taux bas de l'urée (< 0,15 g/l) | 0 | 0 | 3 | 3,9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2,4 | 4 | 1,5 | |

* Absence de données sur l'état de la fonction rénale des patients avant l'infection par le *Plasmodium*.

Tableau 33: Récapitulatif des perturbations biochimiques observées au cours de notre étude en fonction de l'intensité de la parasitémie.

| Perturbations biochimiques | Parasitémie (%) | | | | | | | | p |
|---|-----------------|------|---------|------|-----|------------|-------|-------------|------------------|
| | < 1 | | [1 - 4] | | > 4 | | Total | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | |
| Elévation significative de la CRP (>10mg/l) | 158 | 88,8 | 53 | 98,1 | 7 | 100 | 218 | 91,2 | 0,02 DS |
| Elévation de l'AE de la LDH (> 243 UI/l) | 18 | 85,7 | 6 | 85,7 | 1 | 100 | 25 | 86,2 | 1 DNS |
| Hypocholestérolémie (<1,5 g/l) | 26 | 72,2 | 1 | 50 | 0 | 0 | 27 | 71 | 0,5 DNS |
| HypoHDLémie (<0,4 g/l) | 32 | 88,9 | 1 | 50 | 0 | 0 | 33 | 86,9 | 0,25 DNS |
| Hypertriglycéridémie (>1,5 g/l) | 24 | 66,7 | 1 | 50 | 0 | 0 | 25 | 65,8 | 1 DNS |
| Elévation de l'AE des ALAT (>40UI/l) | 42 | 21,3 | 13 | 27,1 | 4 | 66,7 | 59 | 23,5 | 0,03 DS |
| Elévation de l'AE des ASAT (>35UI/l) | 45 | 22,8 | 16 | 33,3 | 3 | 50 | 64 | 25,5 | 0,11 DNS |
| Elévation de l'AE des PAL (> 91U/l) | 20 | 17,7 | 3 | 11,1 | 1 | 33,3 | 24 | 16,8 | 0,42 DNS |
| Hyperbilirubinémie totale (>12 mg/l) | 60 | 41,9 | 27 | 69,2 | 5 | 100 | 92 | 49,2 | 0,0004 DS |
| Hypercréatininémie (> 13 mg/l) | 5 | 2,4 | 4 | 7,1 | 2 | 28,6 | 11 | 4,1 | Peu fiable* |
| Taux élevé de l'urée (> 0,38 g/l) | 19 | 9,2 | 20 | 35,7 | 4 | 57,1 | 43 | 15,9 | |
| Taux bas de l'urée (< 0,15 g/l) | 1 | 0,5 | 3 | 5,4 | 0 | 0 | 4 | 1,5 | |

* Absence de données sur l'état de la fonction rénale des patients avant l'infection par le *Plasmodium*.



Discussion



I. DONNEES SUR LE PALUDISME

A.HISTORIQUE

Les principaux événements ayant marqué l'évolution du paludisme sont :

- 1880 : Découverte du parasite en Algérie par Alphonse Laveran qu'il nommait *Oscillaria malariae* (prix Nobel 1907) ;
- 1885 : Découverte des trois premières espèces plasmodial parasitant l'Homme (*P.vivax*, *P.falciparum* et *P.malariae*) par Marchiafava, Celli et Golgi ;
- 1895-1898 : Confirmation du rôle des anophèles dans la transmission du paludisme par Ronald Ross (prix Nobel 1902) ;
- 1922 : Découverte de *P.ovale*, longtemps confondu avec *P.vivax*, par Stephens;
- 1932 : Découverte d'une cinquième espèce plasmodiale « *P. knowlesi* » chez les singes d'Asie des genres *Presbytis* et *Macaca*, par Knowles. Cependant, il fallait attendre 2004 pour que cette espèce soit reconnu responsable de paludisme chez l'Homme ^[11, 12, 13, 14, 15].

B.EPIDEMIOLOGIE

1. Agent pathogène

a. Taxonomie

Les agents pathogènes du paludisme sont des protozoaires eucaryotes. Leur classification a longtemps reposé sur des critères morpho-anatomiques, puis

immunologiques et biochimiques. Or, l'évolution de la biologie moléculaire a permis de mieux les classer en fonction de leur patrimoine génétique. Ils appartiennent au :

- Règne : Protistes ;
 - Embranchement : Protozoaires ;
 - Phylum : *Apicomplexa* ;
 - Classe : *Aconoidasida* ;
 - Sous-Classe : Coccidies ;
 - Ordre : *Eucoccidiidia* ;
 - Sous-ordre : *Haemosporida* ;
 - Famille : *Plasmodiidae* ;
 - Genre : *Plasmodium* ^[16].

On dénombre plus de 140 espèces, touchant diverses espèces animales, dont cinq sont retrouvées en pathologie humaine. Elles diffèrent par des critères biologiques et cliniques, par leur répartition géographique liée aux exigences des vecteurs et par leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques ^[1] :

- *P. falciparum* (sous genre « *Laverania* ») : le plus répandu à travers le monde, caractérisé par les accès palustres graves potentiellement mortels et le développement des résistances aux antipaludiques ^[1, 16] ;
- *P. vivax* et *P. ovale* (sous genre « *Plasmodium* ») : caractérisés par une infection bénigne et par des accès de reviviscence, trois à cinq ans après la contamination, responsables des rechutes ;

- *P. malariae* (sous genre « *Plasmodium* ») : l'infection est bénigne. Caractérisé par sa capacité à entraîner, en l'absence de traitement initial, des recrudescences très tardives (jusqu'à 20 ans après l'infection) ;
- *P. knowlesi* (sous genre « *Plasmodium* ») : l'infection est souvent simple, mais de rares formes graves voire mortelles ont été observées ^[1].

b. Morphologie

Le *Plasmodium* se présente, chez l'Homme, sous forme d'un très petit protozoaire intra-érythrocytaire de quelques micromètres de diamètre et de morphologie variable selon l'espèce et le stade d'évolution parasitaire :

- **Trophozoïte** : Il se présente généralement sous forme d'une « bague à chaton » de un à deux micromètres de diamètre selon l'espèce et l'âge du trophozoïte. Il est constitué, après coloration au MGG, d'un noyau rouge repoussé en périphérique et d'un cytoplasme bleu pâle entourant une vacuole nutritive claire, avec parfois présence d'un pigment brun-doré ou noirâtre appelé « pigment malarique » ou « hémozoïne ».
- **Schizonte** : Il prend la forme de « rosace » avec les noyaux en périphérique et l'hémozoïne au centre.
- **Gamétocyte** : Formation ronde ou en croissant rose (gamétocyte mâle) ou bleu (gamétocyte femelle), avec un gros noyau rouge et des pigments noirâtres de positions différentes selon l'espèce et le potentiel sexuel du gamétocyte ^[17, 18].

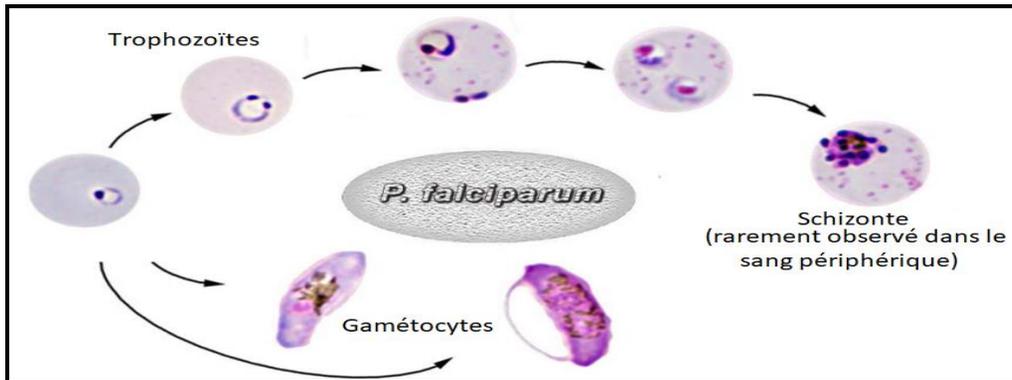


Figure 24: Morphologie des différents stades d'évolution de *P. falciparum* ^[18].

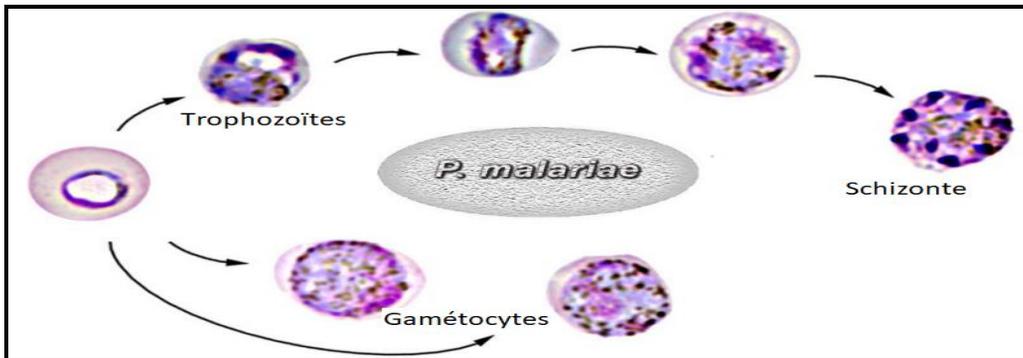


Figure 25: Morphologie des différents stades d'évolution de *P. malariae* ^[18].

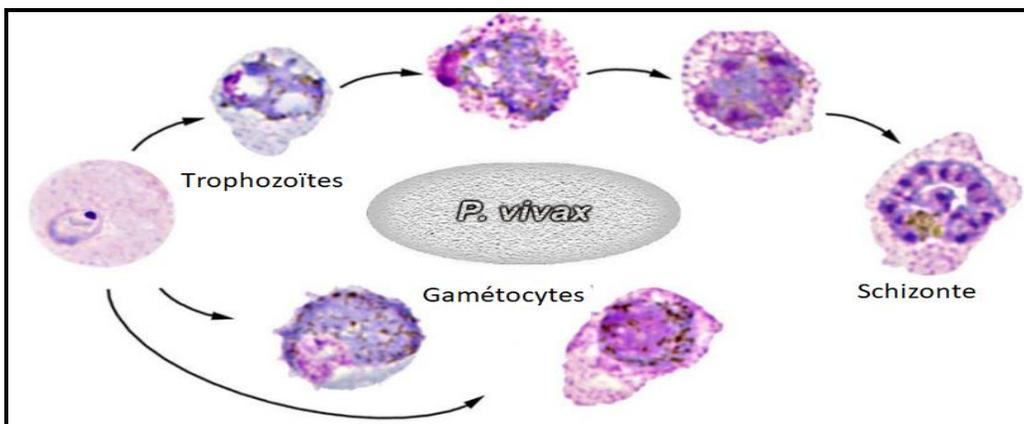


Figure 26: Morphologie des différents stades d'évolution de *P. vivax* ^[18].

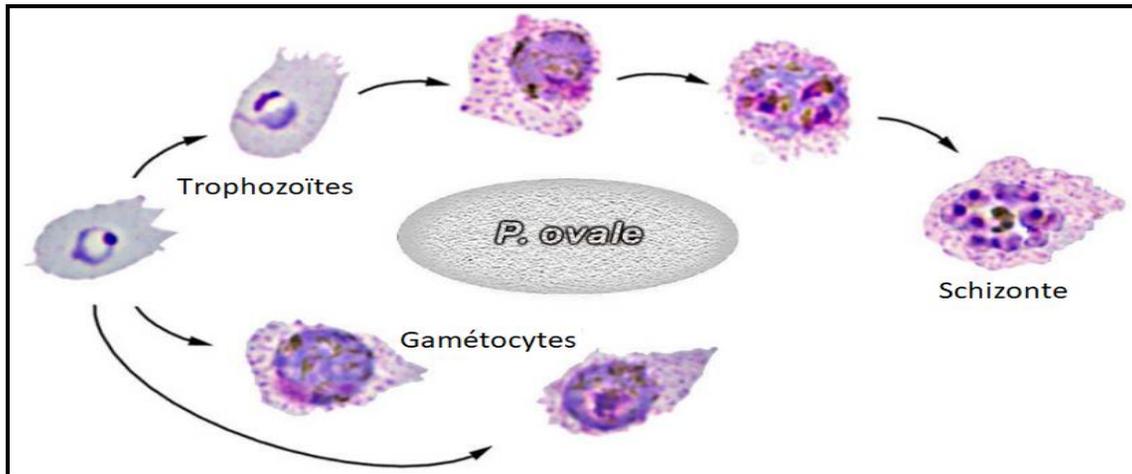


Figure 27: Morphologie des différents stades d'évolution de *P. ovale* ^[18].

2. Réservoir

Le réservoir des différentes espèces décrites ci-dessus est l'Homme ^[1, 17]. Cependant, le *P. knowlesi* a comme hôte habituel le singe macaque des forêts de l'Asie du Sud-Est, dont le principal facteur responsable de sa transmission à l'Homme est la déforestation ^[1, 21].

3. Vecteur

Le paludisme est transmis à l'Homme par la piqûre d'un moustique culicidé du genre *Anopheles* (*An.*), à vol silencieux et à piqûre indolore non prurigineuse, au moment de son repas sanguin effectué toutes les 48 heures. Seule la femelle est hématophage et capable de transmettre la maladie. Elle ne pique classiquement qu'à partir du coucher du soleil, avec un maximum d'activité entre 23 et 6 heures ^[1, 17].

Il existe plus de 400 espèces différentes de moustique *Anopheles*, dont une trentaine sont des vecteurs très importants du paludisme ^[2].

La principale espèce vectrice de paludisme localisée en Afrique subsaharienne est *An. gambiae* ^[23]. Cependant, au Maroc, deux espèces ont été impliquées dans la transmission du paludisme avant son éradication, *An. labranchiae* principalement et *An. sergenti* ^[17, 24]. Actuellement on parle d'anophélisme sans paludisme ^[23].

4. Modes De Transmission

La transmission du paludisme est essentiellement vectorielle par piqûre d'anophèle femelle infestée ^[1, 23]. En dehors de ce principal mode de transmission, deux autres modes peuvent être incriminés, mais en pratique, ils sont tout à fait exceptionnels ^[1], il s'agit de la transmission congénitale transplacentaire ^[25] et la transmission accidentelle, notamment par transfusion sanguine, par transplantation d'organes, par partage des seringues (toxicomanie), au cours d'un accident d'exposition au sang (matériel médical souillé de sang d'un sujet paludéen) ou encore aéroportée ^[1, 17].

5. Cycle Evolutif

C'est un cycle hétéroxène qui se déroule en deux phases successives :

- Une phase sexuée chez l'anophèle femelle (hôte définitif) : sporogonie ;
- Une autre phase asexuée chez l'Homme (hôte intermédiaire) : schizogonie.

Cette dernière, elle-même est divisée en deux phases :

- La phase hépatique (schizogonie pré-érythrocytaire) : correspond à la phase d'incubation. Elle est unique dans le cycle, cliniquement silencieuse et de durée variable selon l'espèce infestante (7 à 12 jours pour *P.f*, environ trois semaines pour *P.v* et *P.o*, plus pour *P.m*) ;
- La phase érythrocytaire (schizogonie endo-érythrocytaire) : correspond à la phase clinique de la maladie (l'accès palustre) ^[1, 26].

c. Chez l'Homme

➤ Schizogonie pré-érythrocytaire

Au cours de son repas sanguin, l'anophèle femelle infesté inocule à l'Homme, des sporozoïtes infestants contenus dans sa salive. Certains sporozoïtes sont détruits par les phagocytes mais la majorité gagne rapidement les hépatocytes par la circulation lymphatico-sanguine. Une fois qu'il a pénétré dans un hépatocyte, le sporozoïte mononucléé prend le nom de trophozoïte, duplique son acide désoxyribonucléique (ADN) et divise son noyau évoluant ainsi en schizonte exo-érythrocytaire multinucléé « corps bleu » qui, après 7 à 15 jours de maturation en fonction de l'espèce plasmodiale infectante, se rompt et libère des milliers de mérozoïtes mononucléés dans la circulation sanguine.

Exceptionnellement dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, certains trophozoïtes intrahépatiques restent quiescents (hypnozoïtes) et sont responsables d'une schizogonie hépatique retardée à l'origine des reviviscences tardives observées uniquement avec ces deux espèces ^[1, 26]. Or, les hypnozoïtes n'existent pas dans l'infection à *P. malariae*, malgré l'existence de rechutes tardives qui sont

probablement dus à la longue durée de vie du parasite ou à l'exacerbation d'une schizogonie sanguine latente^[1].

➤ **Schizogonie érythrocytaire**

Très rapidement, les mérozoïtes pénètrent dans les globules rouges (GR) et se différencient en trophozoïte, puis en schizonte mature qui en s'éclatant conduit à la destruction du GR et à la libération de nouveaux mérozoïtes et de substances pyrogènes. Ce cycle de réplication prend 24, 48 ou 72 heures en fonction de l'espèce. Les mérozoïtes ainsi libérés pénètrent dans de nouveaux GR et débutent un nouveau cycle de réplication^[1, 26].

Lors de son développement, le parasite se nourrit du contenu du GR et détoxifie les produits de dégradation de l'Hb sous forme de cristaux inertes « hémozoïne »^[26].

Dans l'accès de primo-invasion, le développement des parasites est asynchrone, tous les schizontes n'arrivent pas à maturité au même temps, et la fièvre est souvent continue, anarchique ou irrégulière. Après plusieurs jours d'évolution et en l'absence de traitement, on observe une synchronisation des parasites : destruction au même moment d'un grand nombre de GR de manière périodique, toutes les 24 heures (*P. knowlesi*), 48 heures (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*) ou toutes les 72 heures (*P. malariae*) à l'origine d'une fièvre rythmée^[1].

Parallèlement et sous l'effet d'un stimulus, certains trophozoïtes subissent une maturation spécifique dans le compartiment médullaire et ils se transforment en

gamétocytes à potentiel sexuel mâle ou femelle. Ces derniers passent dans la circulation sanguine à maturité [1, 26].

d. Chez l'anophèle femelle

Lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté, le moustique ingère des parasites et seuls les gamétocytes, survivent dans l'estomac du moustique et se transforment en gamètes mâles et femelles qui fusionnent, après fécondation, en un ookinète. Ce derniers quitte la lumière du tube digestif, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac pour se transformer en oocyste dans lequel une centaine de sporozoïtes (forme infestante à maturité) sont produits et libérés après éclatement de celui-ci, et qui migrent vers les glandes salivaires du moustique [1, 26].

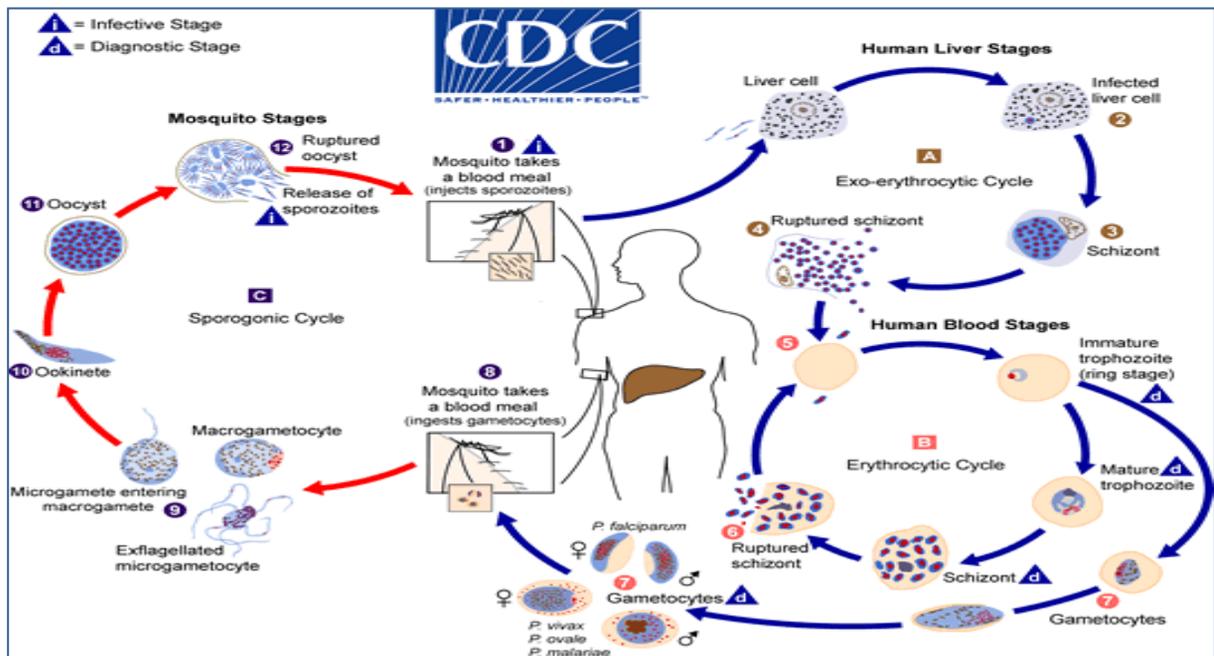


Figure 28: Cycle évolutif de *Plasmodium* spp. [28].

6. Répartition géographique

a. Distribution mondiale

Malgré les efforts entrepris pour reculer cette infection et améliorer son traitement, l'OMS estime en 2019, à 229 millions le nombre de cas de paludisme et à 409 000 le nombre de décès imputables au paludisme dans le monde, dont les enfants âgés de moins de cinq ans constituent le groupe le plus vulnérable touché (67 % des décès). La part de la charge mondiale de morbi-mortalité palustre supportée par la région africaine est disproportionnée (94 % en 2019) [2].

Actuellement, le paludisme sévit principalement dans les régions tropicales et subtropicales [30], dans 87 pays encore endémiques selon le rapport de l'OMS de 2018 [31].

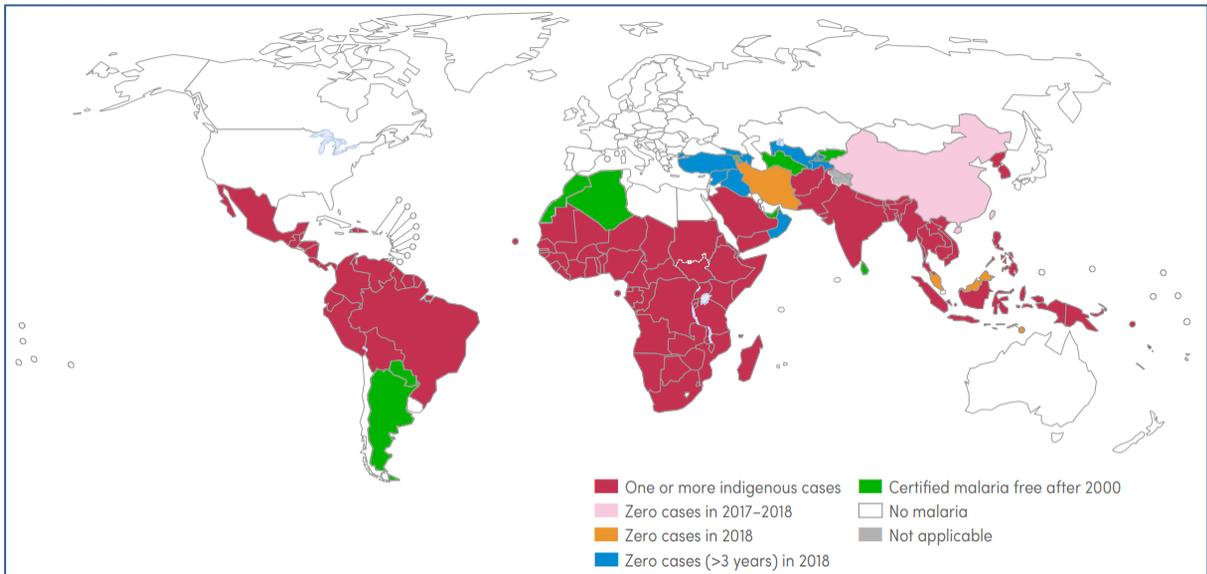


Figure 29: Répartition géographique du paludisme à *Plasmodium spp.* en 2018 [32].

b. Situation au Maroc

L'histoire de la lutte contre le paludisme au Maroc, maladie à déclaration obligatoire depuis 1967, remonte au début des années 1920.

Le paludisme à *P. falciparum* a été le premier à disparaître du notre pays, avec un dernier cas autochtone enregistré en 1974. En revanche, le dernier cas autochtone de paludisme à *P. vivax* a été enregistré en 2004. Ce qui a permis à notre pays d'être certifié exempt de paludisme par l'OMS en 2010 ^[33].

Actuellement, chaque année on enregistre environ 200 cas de paludisme d'importation ^[17].

C. PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie du paludisme est encore imparfaitement connue mais les répercussions de l'infection palustre sur certains organes ont été bien décrites. Les formes graves surviennent essentiellement lors de l'infection à *P. falciparum*, mais peuvent également survenir de façon plus rare avec les autres espèces, notamment le *P. knowlesi* et le *P. vivax* ^[1, 34, 35].

1. Accès palustre simple

La schizogonie hépatique ne produit aucune lésion inflammatoire. Moins d'une centaine de cellules hépatiques sont parasitées et leur destruction passe inaperçue ^[1].

Au cours de la schizogonie érythrocytaire, l'éclatement des schizontes mûrs aboutit à la libération dans la circulation sanguine, en plus des mérozoïtes, de l'hémozoïne et des protéines plasmodiales ^[1, 35]. Les antigènes (Ag) parasites et

les parasites ainsi libérés provoquent l'activation de l'immunité innée et la libération de médiateurs pro-inflammatoires, essentiellement le TNF α , qui se comportent comme des pyrogènes endogènes et stimulent les centres thermorégulateurs hypothalamiques, induisant ainsi de la fièvre. Une grande partie des autres symptômes de l'accès palustre simple, tels que les nausées et les maux de tête, sont aussi les conséquences de cette réponse inflammatoire orchestrée par les cellules de l'immunité innée ^[35].

Au cours des accès de primo invasion, les cycles érythrocytaires sont généralement asynchronisés et la fièvre prend alors une allure apparemment continue ou irrégulière selon la parasitémie. Lorsque les cycles se synchronisent progressivement, la fièvre revêt alors son aspect intermittent (tierce pour le *P. f*, le *P. o* et le *P. v* ou quarte pour le *P. m*), selon la périodicité de la schizogonie (48 ou 72 heures) ^[1].

L'anémie d'installation progressive, pouvant être grave chez les jeunes enfants et les femmes enceintes, observée au cours d'accès palustre résulte en partie de l'éclatement massif des GR parasités à l'issue des schizogonies ^[1, 35], auquel s'ajoute la destruction accrue des érythrocytes parasités et non parasités exprimant à leur surface un Ag plasmodial (RESA, HRP, etc), essentiellement au cours d'infection par le *P. f*, par différents mécanismes : la séquestration splénique, la phagocytose et la lyse à médiation immunitaire ^[35, 36].

L'hémoglobine libérée au cours de l'hémolyse est partiellement transformée en bilirubine libre dans le foie, à l'origine du sub-ictère observé dans le bilan biologique. La séquestration des plaquettes explique alors la thrombopénie précoce et fréquente au cours d'un accès palustre.

L'hyperactivité de la rate au cours de son contrôle physiologique de la parasitémie entraîne une hypertrophie et une congestion de ce filtre mécanique se traduisant par la splénomégalie ^[1]. L'hyperactivité phagocytaire des cellules de Küpffer hépatiques pourrait également aboutir à une hépatomégalie ^[37].

2. Accès palustre grave

Le neuropaludisme (anciennement appelé l'accès pernicieux) et l'anémie grave sont les complications majeures du paludisme à *P.f.* ils sont associés :

- D'une part, au phénomène de séquestration intra-capillaire des GR parasités par des formes asexuées et matures de *P.f.* (trophozoïtes âgés et schizontes), qui adhèrent aux cellules endothéliales des capillaires profonds de tous les organes (principalement le cerveau) « phénomène de cytoadhérence » ^[1, 38] ou aux GR non parasités « phénomène de rosetting » ^[38] via des structures appelées « knobs » situées à la surface des GR parasités. Les phénomènes de cytoadhérence et de rosetting réduisent la lumière des capillaires et ralentissent le flux circulatoire. Ce qui provoque une hypoxie tissulaire activant la glycolyse anaérobie, et par conséquence, une acidose lactique avec des dysfonctions d'organe ^[1, 38]. Le phénomène de cytoadhérence favorise également l'activation des

cellules endothéliales, ce qui entraîne un état procoagulant avec une altération de l'hémostase menaçant l'intégrité de la barrière endothéliale [38];

- D'autre part, à l'intervention des médiateurs pro-inflammatoires tels que le TNF α , l'IL-1 et l'IL-6 [1, 38], produites en grande quantité par les cellules immunitaires activées suite à l'obstruction des capillaires et à la production de toxines parasitaires. Ces médiateurs interviennent via l'augmentation de l'expression de récepteurs endothéliaux impliqués dans la séquestration parasitaire et via l'altération du métabolisme du monoxyde d'azote qui joue un rôle dans l'homéostasie de la barrière hémato-encéphalique [1, 38].

- Egalement, à l'anémie majorée par l'éclatement des GR parasités à l'issue des schizogonies érythrocytaires, l'hémolyse des GR non parasités recouvertes d'Ag plasmodiaux et par la séquestration intrasplénique des GR parasités ou non [1].

La réaction inflammatoire locale et l'altération de l'hémostase engendrées, amplifient l'atteinte du cerveau et perturbent l'homéostasie de la barrière hémato-encéphalique qui se rompt suite à l'apoptose des cellules endothéliales exprimant à leur surface les Ag plasmodiaux (exposés après la rupture du schizonte). Ce phénomène est irréversible et l'évolution est très souvent défavorable (séquelles, décès) [38].

Cette physiopathologie décrite au niveau cérébrale est probablement la même au niveau des autres organes (reins, poumon, foie, placenta...), expliquant la défaillance multiviscérale observée lors de l'évolution d'un accès grave [1].

La protéine parasitaire PfEMP1, exprimée dans les « knobs », semble jouer un rôle clé dans le phénomène de cytoadhérence parasitaire. Elle interagit avec des récepteurs spécifiques des cellules de l'hôte lors de la séquestration parasitaire, principalement le ICAM-1 ^[1, 38] et plus récemment le EPCR impliqués particulièrement dans l'atteinte cérébrale. D'autres récepteurs spécifiques comme les HS et CSA sont décrits dans le paludisme gestationnel ; et comme l'ABO, le CR1 et l'Ig sont impliqués dans le phénomène de rosetting ^[38].

D. CLINIQUE

Les manifestations cliniques du paludisme sont diverses et elles sont exclusivement liées à la phase érythrocytaire. Leur gravité varie en fonction de l'espèce plasmodiale, de la parasitémie et de la réceptivité génétique et immunitaire de son hôte.

1. Accès palustre simple

L'incubation est totalement asymptomatique : 7 jours au minimum à généralement 12 jours pour *P.f* avec un maximum de 2 à 3 mois, voire des années pour les autres espèces (*P.o*, *P.v* et *P.m*). Pour le *P. knowlesi* l'incubation est estimée à 7 jours.

L'invasion est marquée par « l'embarras gastrique fébrile » caractérisé par une fièvre brutale, continue ou irrégulière, souvent accompagnée d'un malaise général, des myalgies, des céphalées et des troubles digestifs. A ce stade, généralement le foie et la rate ne sont pas palpables ^[1, 39].

L'évolution peut se faire vers l'accès palustre grave (principalement dans l'infection à *P.f*), vers la guérison (prise en charge rapide et adéquate), vers les accès de reviviscence (*P.v* ou *P.o*) ou vers les accès tardifs (*P.m*) [1, 17, 39].

2. Accès palustre simple a fièvre périodique

Correspond à la triade classique de l'accès palustre « frissons, chaleur, sueurs » survenant, généralement, tous les 2 ou 3 jours [1] :

- Une fièvre tierce avec clocher thermique survenant toutes les 48 heures. Elle peut être régulière et bénigne (infection par *P.v* ou *P.o*) ou irrégulière et maligne (accès de primo-invasion à *P.f*).
- Une fièvre quarte avec clocher thermique survenant toutes les 72 heures, observée exclusivement au cours des infections à *P.m*.
- Pour les rares accès dus à *P. knowlesi*, la fièvre est quotidienne avec clocher thermique survenant toutes les 24 heures.

3. Accès palustre grave

L'accès palustre grave est défini par un ensemble de critères cliniques et/ou biologiques : défaillance neurologique (la plus redoutable) ; détresse respiratoire ou œdème pulmonaire ; défaillance circulatoire ou choc ; syndrome hémorragique ; Ictère clinique ou bilirubinémie totale > 50 µmol/L ; hypoglycémie (Glycémie < 2,2 mmol/L) ; acidose ; anémie profonde (Hb < 7 g/dL) ; hyperlactatémie (> 5 mmol/L) , insuffisance rénale (créatininémie élevée selon l'âge) , parasitémie dépassant 10 % pour l'enfant et 4% pour l'adulte [34].

Dans le neuropaludisme, l'atteinte cérébrale est à début généralement progressif chez l'adulte. En revanche, chez le jeune enfant âgé de moins de 5 ans, cette atteinte est souvent à début brutal et grave.

Des manifestations viscérales peuvent être associées, en phase d'état : Pratiquement tous les organes peuvent être atteints, notamment les reins (insuffisance rénale anurique), les poumons (risque d'oedème pulmonaire), le foie..., voire la défaillance multiviscérale.

En absence de traitement, l'évolution du paludisme grave associant une composante neurologique se fait vers le décès en 2 à 3 jours. Cette mortalité reste préoccupante (5 à 10 %) malgré la prise en charge adaptée. Lorsqu'elle est obtenue, la guérison se fait le plus souvent sans séquelles chez l'adulte ou avec 5 à 10 % de séquelles neurologiques définitives chez l'enfant ^[1].

4. Diagnostic différentiel

Ce n'est que lorsque le paludisme a été éliminé par la négativité de la recherche du parasite dans le sang périphérique du patient, de préférence à deux reprises si un doute persiste sur l'étiologie palustre des signes cliniques, que le diagnostic différentiel est envisagé.

Parmi les diagnostics différentiels, on peut citer par exemple la fièvre typhoïde, la fièvre hémorragique virale, les hépatites virales, la méningo-encéphalite, l'amoebose hépatique, les helminthoses en phase d'invasion, la leptospirose, etc ^[1, 39].

E. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic du paludisme est une urgence en lien avec la gravité potentielle de cette infection. Un diagnostic parasitologique rapide est donc essentiel à une prise en charge optimale.

La confirmation d'une suspicion de paludisme repose sur la mise en évidence directe et/ou indirecte du parasite sur un prélèvement sanguin fait dès que possible, sans attendre un pic thermique, et qui doit être accompagné d'une prescription médicale indiquant les renseignements épidémioclinico-thérapeutiques indispensables ^[34].

1. Signes d'orientation

a. Orientation épidémiologique :

La notion de séjour en pays endémique, la durée du séjour et la date du retour, le respect des moyens physiques de protection, le respect de la chimioprophylaxie antipaludique ou la prise d'un traitement curatif antérieur ^[34].

b. Orientation clinique :

En pratique, il faut retenir les règles suivantes :

- « Toute fièvre au retour d'une zone d'endémie est un paludisme jusqu'à preuve du contraire » ;
- La recherche immédiatement des signes cliniques de gravité, notamment neurologiques qui imposent l'hospitalisation en urgence du malade ^[1].

c. Orientation biologique :

Un certain nombre de perturbations biologiques non spécifiques peut accompagner l'accès palustre, notamment, la thrombopénie précoce, l'anémie hémolytique tardive, l'hyperbilirubinémie, l'atteinte rénale (créatininémie ou urée élevées), etc ^[1, 34, 40].

Les mécanismes physiopathologiques de ces perturbations seront détaillés dans la partie II « perturbations biologiques induites par l'infection palustre » de la discussion.

2. Diagnostic biologique de certitude

L'OMS souligne que chaque pays doit s'assurer, par sa politique de lutte contre le paludisme, de la formation des professionnels de santé et de la mise en œuvre de procédures indexées dans un système d'assurance qualité. Ainsi, dans un pays non endémique, dans lequel le diagnostic peut être erroné par méconnaissance de la maladie, il convient pour l'OMS de disposer d'une technique qui possède pour l'espèce la plus dangereuse, *P. falciparum*, une très bonne sensibilité et une très bonne valeur prédictive négative ^[40].

Le diagnostic de certitude doit répondre à un certain nombre d'**objectifs** :

- La confirmation de l'accès palustre par la mise en évidence du *Plasmodium* dans un échantillon sanguin acheminé rapidement ;

- L'identification de l'espèce en cause, en cas de diagnostic positif, et du ou des stade(s) parasite(s) présent(s). A noter que les gamétocytes seuls ne sont pas considérés comme responsables de la symptomatologie ;
- La détermination de la parasitémie, impérativement lorsqu'il s'agit de *P. falciparum*. L'identification spécifique des espèces non *falciparum* ne relève pas de l'urgence, la prise en charge initiale étant commune pour toutes ces espèces. Néanmoins, elle reste recommandée pour ces espèces afin de permettre le suivi de l'efficacité thérapeutique ;
- Le résultat doit être rendu par le biologiste au médecin prescripteur dans un délai de moins de 2 heures après la réception du prélèvement, avec un maximum de 4 heures entre le prélèvement et le rendu du résultat ^[1, 34].

a. Prélèvement :

Pour l'examen direct, le plus simple est de recueillir, sur une lame porte-objet de microscope, une ou deux gouttes de sang capillaire par piqûre au bout du doigt (face latérale de l'annulaire), au lobe de l'oreille ou au talon (chez l'enfant) et de confectionner immédiatement les étalements. Cette méthode est très utilisée en zones d'endémie et elle permet de pallier au retard d'acheminement du prélèvement au laboratoire, or elle ne sert que pour le FSM et la GE, et elle ne permet pas le recours à d'autres étalements en cas de problème technique (échec de coloration par exemple). Pour cela un prélèvement sanguin obtenu par ponction veineuse sur anticoagulant (EDTA) et acheminé en urgence (< de 2 heures) au laboratoire, est le plus pratiqué.

Pour l'examen indirect, le sang est prélevé par ponction veineuse sur tube sec

[1].

b. Diagnostic biologique direct

b.1. Techniques microscopiques

b.1.1. Goutte épaisse (GE)

Technique de référence qui consiste en une microconcentration manuelle de quelques microlitres de sang, suivie d'un examen à l'immersion en microscope optique après hémolyse des hématies et coloration des parasites et de leurs pigments par une méthode appropriée (généralement le MGG).

Elle permet d'augmenter la quantité de sang examinée par un facteur de 20 à 30, améliorant ainsi la sensibilité analytique de l'examen (classiquement, le seuil de détection est de 10 à 20 parasites/ μ l. L'équivalent de 0,0002 à 0,0004 %), ce qui est important en cas de faible parasitémie ^[1, 40].

Cette technique est plus longue et délicate que le FSM : il faut d'abord défibriner (sang capillaire) ou étaler (sang veineux) la goutte du sang déposée en y appliquant des mouvements circulaires, sécher, déshémoglobiner puis colorer et sécher la goutte ^[40]. Ces différentes étapes constituent un ensemble de variantes faisant de la GE une technique non standardisée ^[42].

L'aspect des parasites visualisés au microscope ne permet pas d'identifier facilement l'espèce.

Il est recommandé d'observer 100 champs microscopiques au minimum avant de faire un constat de négativité. Les fluctuations importantes dans les densités parasitaires selon le cycle du parasite entraînent pareillement des numérations rapprochées (6 à 12 ou 24 heures) en cas de négativité, dans un contexte clinique très évocateur sans autre étiologie identifiée ^[40].

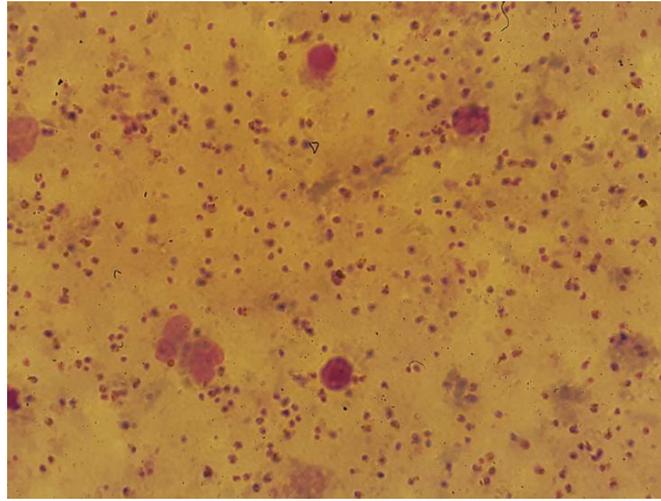


Figure 30: Trophozoïtes de *P.f* sur GE au grossissement 1000 [Photo du laboratoire]

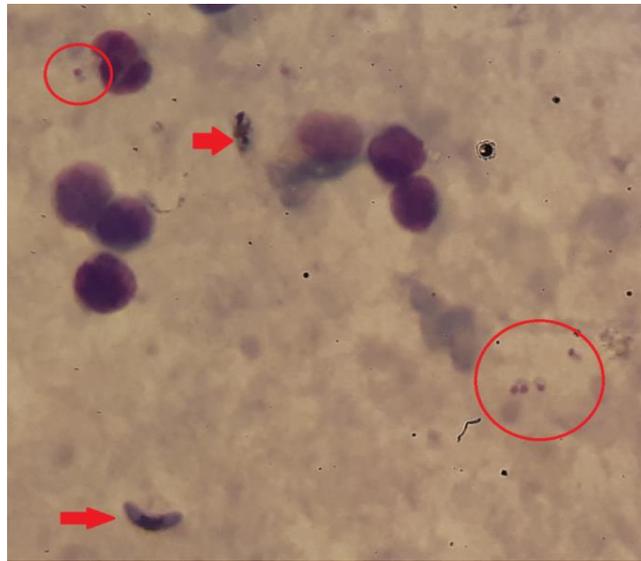
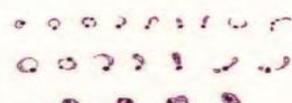
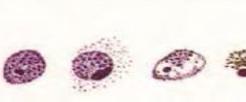


Figure 31: Trophozoïtes (cercle rouge) et gamétocytes (flèche rouge)
de *P. f* sur GE au grossissement 1000 [Photo du laboratoire]

Tableau 34: Stades parasitaires des espèces *P.f*, *P.o*, *P.v* et *P.m* sur GE ^[19].

| Espèce | Stades parasitaires dans le sang périphérique | | |
|--|--|---|---|
| | Trophozoïtes | Schizontes | Gamétocytes |
| <p><i>P. falciparum</i></p> <p>Trophozoïtes jeunes, en croissance et/ou gamétocytes matures généralement visibles.</p> |  <p>Taille : petits à moyens; nombre : souvent nombreux; forme : couramment formes en anneau ou en virgule; chromatine : souvent deux tâches; cytoplasme : régulier, fin à charnu; formes matures : quelque fois présentes dans le paludisme grave, compacts avec pigment en masse ou sous forme de quelques gros grains.</p> |  <p>Habituellement associés à de nombreuses formes annulaires jeunes. Taille : petits, compacts; nombre : peu nombreux, peu courants, en général dans le paludisme grave; formes matures : 12–30 mérozoïtes, voire plus, en amas compacts; pigment : une seule masse sombre.</p> |  <p>Formes immatures à extrémité en pointe peu courantes; formes matures : en forme de banane ou arrondies; chromatine : une seule tâche bien définie; pigment : dispersé, en gros grains en forme de grains de riz, avec parfois une excroissance rose. Présence fréquente de formes usées ne contenant que la chromatine et le pigment.</p> |
| <p><i>P. vivax</i></p> <p>Tous stades visibles; granulations de Schüffner nettement visibles dans les trophozoïtes et dans les gamétocytes, surtout sur les bords du trophozoïte.</p> |  <p>Taille : petits à grands; nombre : faible à moyen; forme : couramment anneaux ouverts ou forme irrégulière; chromatine : une tâche, parfois deux; cytoplasme : irrégulier ou fragmenté; formes matures : compacts, denses; pigment : dispersé, fin.</p> |  <p>Taille : grands; nombre : faible à moyen; formes matures : 12–24 mérozoïtes, généralement 16, en amas irréguliers; pigment : masse diffuse.</p> |  <p>Formes immatures difficiles à distinguer des trophozoïtes matures; formes matures : rondes, grandes; chromatine : une seule tâche bien définie; pigment : dispersé, fin. Présence de formes usées avec un cytoplasme rare ou absent et ne contenant que la chromatine et le pigment.</p> |
| <p><i>P. ovale</i></p> <p>Tous stades visibles; granulations de Schüffner nettement visibles dans les trophozoïtes et dans les gamétocytes, surtout sur les bords du trophozoïte.</p> |  <p>Taille : peuvent être plus petits que ceux de <i>P. vivax</i>; nombre : habituellement peu nombreux; forme : forme annulaire à arrondie et compacte; chromatine : une seule tâche nettement visible; cytoplasme : assez régulier et charnu; pigment : dispersé, en gros grains.</p> |  <p>Taille : voisine de <i>P. malariae</i>; nombre : peu nombreux; formes matures : 4–12 mérozoïtes, en général 8, en amas diffus; pigment : masse concentrée.</p> |  <p>Formes immatures difficiles à distinguer des trophozoïtes matures; formes matures : rondes, peuvent être plus petites que celles de <i>P. vivax</i>; chromatine : une seule tâche bien définie; pigment : dispersé, en gros grains. Présence de formes usées ne contenant que la chromatine et le pigment.</p> |
| <p><i>P. malariae</i></p> <p>Tous stades visibles</p> |  <p>Taille : petits; nombre : en général peu nombreux; forme : annulaire à arrondie et compacte; chromatine : une seule grosse tâche; cytoplasme : régulier, dense; pigment : dispersé, abondant, de nuance jaunâtre chez les formes âgées.</p> |  <p>Taille : petits, compacts; nombre : généralement peu nombreux; formes matures : 6–12 mérozoïtes, en général 8, en amas diffus; certaines formes apparemment sans cytoplasme; pigment : concentré.</p> |  <p>Formes immatures et certaines formes matures difficiles à distinguer des trophozoïtes matures; formes matures : rondes, compactes; chromatine : une seule tâche bien définie; pigment : dispersé, en gros grains, peut être réparti à la périphérie. Présence de formes usées ne contenant que la chromatine et le pigment.</p> |

b.1.2. Frottis sanguin mince (FSM)

Technique de référence obtenue par étalement mince d'une goutte de sang sur lame, coloré ensuite au MGG, Wright ou au Wright-Giemsa. Selon la coloration, il est possible de mettre en évidence, en plus du *Plasmodium* à l'intérieur des GR, des éléments spécifiques d'espèce, notamment, les granulations de Schüffner (*P.v* et *P.o*), les taches de Maurer (*P.f*) ou les pointillés de Ziemann (*P.m*).

C'est la seule technique permettant à la fois la mise en évidence du parasite, le calcul de la parasitémie et l'identification aisée de l'espèce plasmodiale. Cette dernière repose sur la taille des GR parasités et les stades parasitaires (tableau 72)^[41]. Or, la découverte d'une espèce ne doit pas stopper la lecture, car une atteinte par plusieurs espèces est possible^[40]. A noter bien que la prise d'antipaludique(s) peut modifier la morphologie parasitaire responsable d'erreur d'espèce^[40].

| | | |
|-----------------------|---------|------------------|
| Nombre de GR infectés | | |
| ----- | x 100 = | % de GR infectés |
| Nombre de GR comptés | | |

Figure 32: Formule utilisée pour l'estimation de la parasitémie^[42].

Le seuil de détection est d'environ 100 à 200 parasites/ μ L (environ 0,002 à 0,004%). La lecture doit comprendre au minimum 100 à 200 champs microscopiques (objectif à immersion, x 100) en raison de la fréquence de charges parasitaires faibles. Si la GE n'est pas réalisable, le nombre de champs observés doit être porté à 800 pour arriver à une sensibilité similaire^[40, 41]. En effet, la lecture doit être effectuée pendant au minimum 20 minutes et poursuivie jusqu'à 30 minutes avant de rendre un résultat négatif.

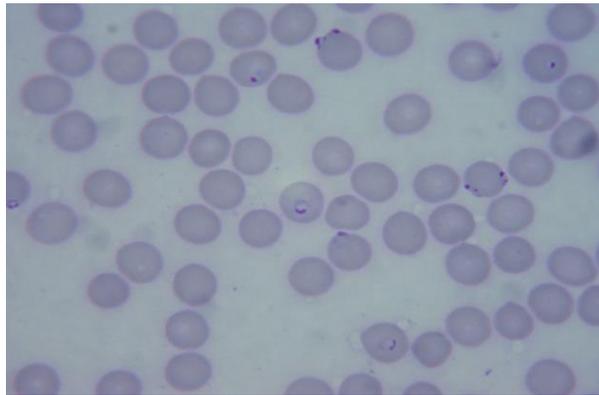


Figure 33: Trophozoïtes de *P. falciparum* sur FSM au grossissement 1000 [Photo du laboratoire].

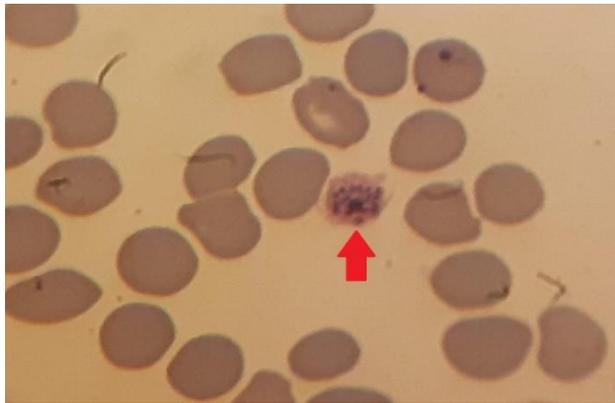


Figure 34: Schizonte de *P. falciparum* sur FSM au grossissement 1000 [Photo du laboratoire].

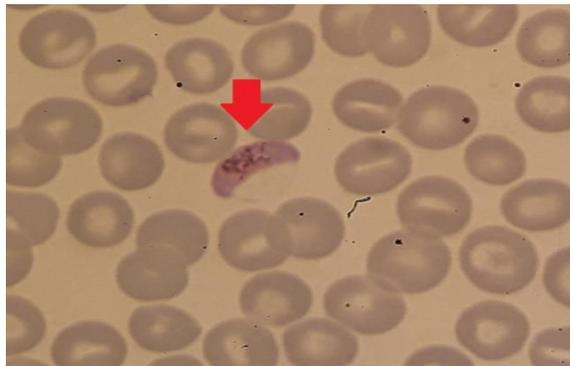


Figure 35: Gamétocyte de *P.f* sur FSM au grossissement 1000 [Photo du laboratoire].



Figure 36: Trophozoïte de *P. vivax* sur FSM au grossissement 1000 [Photo du laboratoire].



Figure 37: Trophozoïte de *P. ovale* sur FSM au grossissement 1000 [Photo du laboratoire].

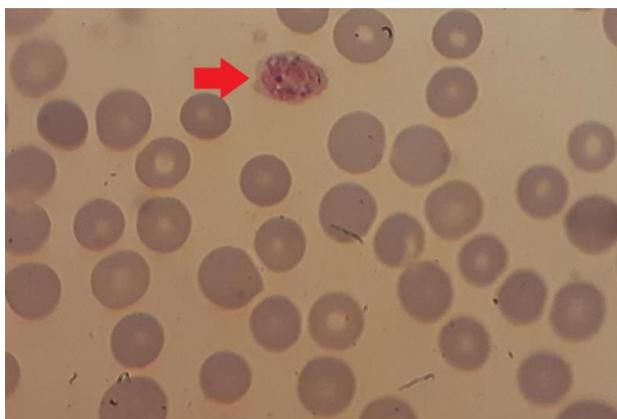


Figure 38: Schizonte de *P. ovale* sur FSM au grossissement 1000 [Photo du laboratoire].

Tableau 35: Récapitulatif des caractères distinctifs permettant le diagnostic parasitologique, sur FSM coloré au MGG, des espèces plasmodiales rencontrées en pathologie humaine ^[111].

| Espèce | Caractéristique | <i>P. falciparum</i> | <i>P. vivax</i> | <i>P. ovale</i> | <i>P. malariae</i> * |
|--------------------------|-----------------------|--|--|------------------------------------|--|
| Hématie parasitée | Taille | Normale | Grande | Grande | Petite |
| | Forme | Normale | Normale, ± déformée | Ovale, frangée | Normale |
| | Granulation | Taches de Maurer ± | Grains de Schüffner ++ | Grains de Schüffner +++ | Aucune |
| Parasite | Polyparasitisme | Fréquent | Rare | Rare | Rare |
| | Aspect du trophozoïte | Annulaire, petit, souvent binucléé, cytoplasme fin | 1 ou 2 noyaux, cytoplasme épais irrégulier | 1 noyau, cytoplasme épais régulier | 1 noyau, cytoplasme régulier dense, souvent pigmenté |
| | Aspect du schizonte | Absent | Amoéboïde, pigment fin | Amoéboïde, pigment assez gros | En bande équatoriale, pigment gros abondant |
| | Aspect de la rosace | Absente | Irrégulière, 16-24 noyaux | Irrégulière, 8-10 noyaux | En marguerite, 6-12 noyaux |
| | Aspect du gamétocyte | En faux | Sphérique | Sphérique | Sphérique |

b.1.3. Le QBC® Malaria Test (Quantitative Buffy Coat)

Il combine une concentration sur gradient de densité, par centrifugation d'un tube capillaire rempli de sang, et une coloration des acides nucléiques par l'orange d'acridine. Après centrifugation, les hématies parasitées sont concentrées au-dessus de ceux non parasitées. Les trophozoïtes apparaissent sous forme de points verts fluorescents lorsqu'ils sont observés au microscope avec éclairage halogène bleu.

Cette technique, rapide (10-15 minutes) et simple à mettre en œuvre, présente des performances analytiques similaires à la GE. Or, elle ne permet pas le diagnostic d'espèce et son coût qui reste élevé la rendant peu attractive, en particulier depuis l'avènement des tests de détection des Ag plasmodiaux ^[40, 41, 43]

b.1.4. Diagnostic différentiel des formes Plasmodiales

Au cours de l'examen microscopique du FSM ou de la GE, d'autres éléments, anomalies ou artéfacts peuvent être souvent confondus avec le *Plasmodium* par les microscopistes inexpérimentés. Par exemple :

- Les plaquettes, les dépôts de colorants ou les bactéries (cocci) superposé(e)s aux GR ou libres dans la GE ; les corps de Jolly ; l'anneau de Cabot ; les corps de Pappenheimer ou *Babésia* qui peuvent être confondus avec les trophozoites ;
- L'amas plaquettaire qui peut être confondu avec un schizonte ^[19].

b.2. Nouvelles techniques

b.2.1. Les tests de diagnostic rapide (TDR)

Technique rapide (10 à 20 minutes en moyenne) basée sur la recherche, par immunochromatographie à partir du sang total, de protéines plasmodiales ^[34, 41, 43] :

- **HRP2** (Histidine Rich Protéine 2) : glycoprotéine spécifique de *P. falciparum*. Elle peut persister plus de 15 jours dans le sang périphérique après un traitement bien conduit, ce qui exclut son utilisation pour le suivi post-thérapeutique

- **L'aldolase plasmodiale** : enzyme pan-plasmodiale commune aux cinq espèces de *Plasmodium*. Elle permet une bonne détection des *P. falciparum* et *P. vivax*, mais sa sensibilité est plus faible vis-à-vis de *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*.

•La **lactate déshydrogénase plasmodiale** (pLDH) : Certains tests ciblent la forme moléculaire commune aux cinq espèces plasmodiales (Pan-pLDH), et d'autres ciblent celle spécifique pour *P. falciparum* (Pf-pLDH) ou *P. vivax* (Pv-pLDH) ^[41, 43]. Son activité est proportionnelle à la parasitémie, et sa clairance rapide rend possible le suivi post-thérapeutique ^[43]. En revanche, leur pouvoir de détection des paludismes à *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi* est médiocre. En conséquence, il n'est pas rare, en cas d'infection par l'une de ces trois espèces, d'avoir un frottis positif et un TDR négatif.

Les recommandations de pratique clinique préconisent d'utiliser un TDR permettant de détecter la HRP2 et au moins une autre protéine pan-plasmodiale ^[41].

b.2.2. Les méthodes d'amplification génique

La réaction de polymérisation en chaîne (PCR) représente la technique la plus sensible et la plus spécifique pour la recherche du paludisme. Cependant, les délais de rendu des résultats ne permettent pas de l'intégrer dans le cadre du diagnostic d'urgence. Mais une nouvelle technique, de type Loop Mediated isothermal Amplification (LAMP), permet de réduire ce temps et de replacer ainsi la biologie moléculaire en première place dans le diagnostic du paludisme ^[41].

Or, les techniques d'amplification génique ne permettent pas le diagnostic de stade parasitaire, avec un réel risque de traiter un patient porteur de gamétocytes de *P. falciparum* par exemple et qui consulte en urgence avec une autre cause de fièvre ^[1, 34]. Ces méthodes sont particulièrement utiles pour le diagnostic du paludisme viscéral évolutif ^[1].

Tableau 36: Comparaison des techniques de recherche du paludisme^[41].

| Techniques | Détection | Diagnostic d'espèces | Parasitémie | Stades parasitaires | Seuil de détection (parasites/ μ L) | Délai de réponse | Suivi |
|------------------|-----------|----------------------|-------------|---------------------|---|------------------|-----------------------|
| FSM | Oui | Oui | Oui | Oui | 100 | < 2 H | Oui |
| GE | Oui | Difficile | Oui | Oui | 10 | < 2 H | |
| QBC malaria test | Oui | - | - | - | 10 | 10-15 min | Non recommandé |
| TDR HRP2 | Oui | Oui | - | - | 100 | 15-20 min | |
| TDR Aldolase | Oui | +/- | - | - | 100 | | |
| TDR pLDH | Oui | +/- | - | - | 100 | | |
| LAMP | Oui | - | - | - | 0,2 à 2 | 40 min | |
| PCR | Oui | Oui | - | - | 0,005 à 1 | 2 H | |

c. Diagnostic Biologique Indirect

La sérologie (la recherche d'anticorps spécifiques) n'a pas sa place dans le diagnostic d'urgence de l'accès palustre ; une sérologie positive signe uniquement un contact avec le parasite. En revanche, la sérologie conserve son intérêt dans les situations suivantes : le diagnostic du paludisme viscéral évolutif et de la splénomégalie tropicale hyperréactive ; le diagnostic rétrospectif d'un accès palustre non prouvé biologiquement ; le contrôle des donneurs de sang ou d'organes à risque ; ainsi que dans les enquêtes épidémiologiques^[1, 34].

d. Stratégie Diagnostique

Les recommandations de la conférence de consensus sur la prise en charge du paludisme d'importation en 2017, fournissent aux laboratoires un schéma clair des techniques à mettre en place (figure 47) pour le diagnostic du paludisme.

Il convient, en premier, lieu d'associer une technique sensible (GE, QBC ou technique de biologie moléculaire à réponse rapide) à un FSM (évaluation de la parasitémie et identification des espèces) afin de rendre les résultats dans les 2 heures. En pratique, l'association d'un FSM et d'un TDR est une alternative quand cet algorithme ne peut être mis en œuvre. Cependant, il est impératif que le TDR utilisé permette de détecter l'Ag HRP2 pour le diagnostic spécifique du paludisme à *P. falciparum* [34].

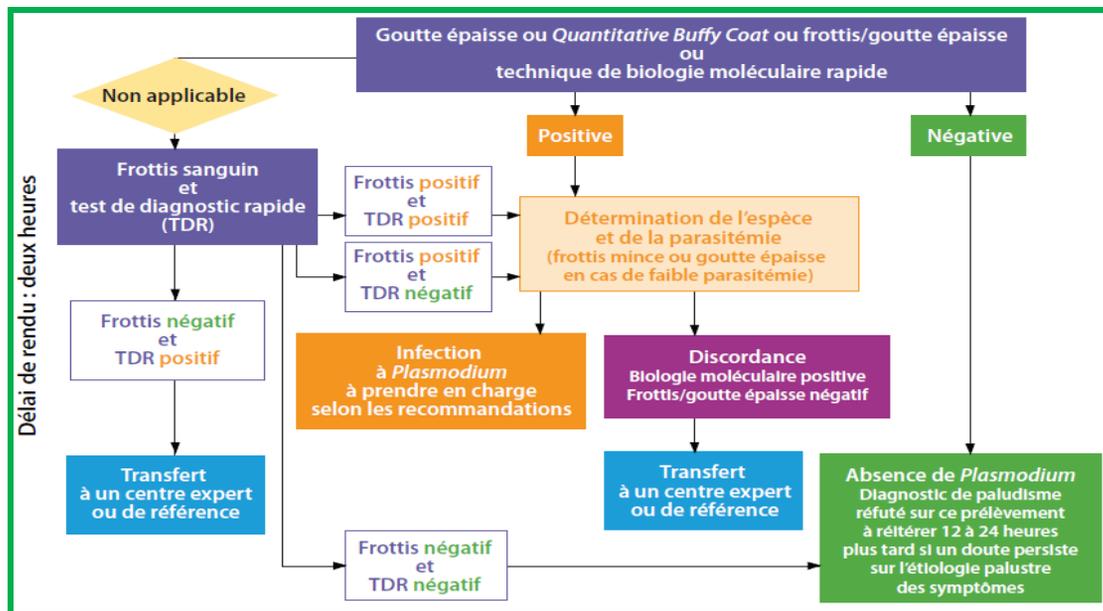


Figure 39: Logigramme du diagnostic du paludisme [34, 41].

e. Contrôle de qualité

Selon les recommandations de la conférence de consensus en 2017, les laboratoires de biologie médicale doivent être inscrits à un programme d'EEQ (évaluation externe de la qualité) proposant 4 échantillons par an pour les différentes techniques utilisées selon les recommandations du COFRAC. Ainsi, pour les techniques microscopiques, le personnel doit être habilité et le maintien de ses compétences doit reposer sur la lecture des EEQ, et la lecture d'un nombre suffisant de lames de diagnostic qui sont à déterminer localement ^[34].

Au Maroc, le EEQ demeure aussi une obligation d'après le GBEA (guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale) ^[44].

F. TRAITEMENT CURATIF

Une des difficultés majeures des traitements curatif et prophylactique du paludisme réside dans la progression des résistances de *P.f* vis-à-vis des antipaludiques ^[1].

1. Prise en charge d'accès palustre simple

a. Accès palustre non compliqué à *P. Falciparum*

Deux schémas thérapeutiques possibles :

- En cas des vomissements persistants : une hospitalisation est nécessaire, au cours de laquelle un traitement par quinine intraveineuse (IV) est instauré avec un relais per os possible dès que la prise orale est acceptée ;

•En dehors de vomissements persistants : un traitement par des antipaludiques (schizonticides érythrocytaires) per os est suffisant, dont le choix du protocole thérapeutique est guidé par l'efficacité théorique de la molécule et sa toxicité :

Chez l'adulte, une combinaison thérapeutique à base d'un dérivé de l'artémisinine « l'artéméther- luméfantrine ou l'arténimol-pipéraquline » est indiquée en première intention en l'absence d'antécédents cardiaques. En deuxième intention, l'atovaquone –proguanil, constitue une alternative des ACT. Or, la méfloquine, n'est plus retenue en raison de sa mauvaise tolérance neuropsychique, et la chloroquine n'est plus indiquée dans le paludisme à *P. falciparum* quelle que soit la région de contamination.

Chez la femme enceinte, l'atovaquone-proguanil est utilisable lors du premier trimestre. A partir du deuxième trimestre, l'artéméther-luméfantrine doit être privilégiée.

Chez l'enfant, les dérivés de l'artémisinine sont indiqués en première intention en l'absence d'antécédents cardiaques. La méfloquine et l'atovaquone-proguanil sont des médicaments de deuxième intention. La quinine orale est devenue un médicament de troisième intention ^[1, 34].

b. Accès palustre non compliqué à *P. non falciparum*

La prise en charge se base principalement sur la chloroquine, mais il convient d'être certain du diagnostic d'espèce. Dans le doute, il faut considérer le patient comme étant a priori infecté par *P. falciparum* et le traité à la base de cette hypothèse en attendant la confirmation.

Une autre molécule « la primaquine », active sur les formes hépatocytaires en hypnozoïte, doit être prescrite également dès le premier accès pour prévenir les accès de reviviscence à *P. vivax* ou *P. ovale*, après avoir éliminé un déficit en G6PD chez le patient ^[1, 34].

2. Prise en charge d'un accès palustre grave

Les modalités de cette prise en charge reposent sur les principes suivants :

- L'hospitalisation en urgence dans une unité de soins intensifs ou de réanimation ;
- La mise en route immédiate d'un traitement antipaludique à base d'artésunate par voie IV (rapidité d'action et capacité à diminuer le phénomène de « cytoadhérence »). Après au minimum 48 heures de traitement IV, un relais per os par un traitement complet de première intention du paludisme simple est possible dès que l'état du malade le permet. En cas de contre-indication ou d'indisponibilité de l'artésunate, la quinine IV peut être administrée ;
- La prise en charge symptomatique des défaillances d'organes ^[1, 34].

G. Suivi parasitologique du traitement

En plus de la surveillance clinique, une surveillance biologique par le FSM et la GE est recommandée à J₃ (la parasitémie doit être inférieure à 25% de la valeur initiale), à J₇ et à J₂₈ (la parasitémie doit être négative) du traitement vue les échecs rapportés des traitements curatifs à longue demi-vie d'élimination (l'atovaquone-proguanil et l'artéméther-luméfántrine) ^[34].

Le contrôle quotidien de la parasitémie retrouve son intérêt dans les formes graves, dont il est recommandé d'effectuer un suivi sanguin toutes les 12 heures pendant les 2 à 3 premiers jours du traitement, pour s'assurer de son efficacité ^[40].

A noter que la présence de gamétocytes après un traitement antipaludique est possible, et elle ne justifie pas une seconde cure, car ces formes non pathogènes ne constituent pas la cible de ce traitement ^[34].

H. Prévention

1. Prévention Individuelle

Aucun moyen préventif n'assure à lui seul une protection totale. Pour être efficace, il convient donc d'insister sur la nécessité de l'observance simultanée d'une protection contre les piqûres de moustiques associée à la chimioprophylaxie médicamenteuse ^[1].

a. Lutte contre les piqûres de moustiques

Trois outils ont fait la preuve de leur efficacité à partir du coucher du soleil :

- Les moustiquaires imprégnées d'insecticide (pyréthrianoïde de synthèse) ;
- Le port de vêtements longs couvrants les parties découvertes, si possible imprégnés d'insecticide ; et
- L'application d'un répulsif sur les zones cutanées découvertes (produits à base de DEET, IR3535 ou picaridine). Mais il faut faire attention au choix des produits chez l'enfant et la femme enceinte ^[1, 34].

D'autres mesures complémentaires peuvent être également utilisées, notamment la climatisation et les insecticides diffusibles d'intérieur ^[34].

b. Chimio prophylaxie médicamenteuse

Envisagée de manière systématique pour tout sujet se rendant en zone impaludée.

Il n'existe pas de schéma prophylactique idéal. Le choix de la chimio prophylaxie doit être adapté à chaque voyageur. Il dépend de la zone visitée, du sujet concerné, de la saison, de l'altitude, de la durée et des conditions de séjour, du type d'activité, du budget du voyageur et de la balance bénéfice-risque.

Parmi les cinq antipaludiques disponibles, trois dominent les indications (atovaquone-proguanil, doxycycline et méfloquine) en raison de leur efficacité élevée et comparable. Le choix entre eux dépend en pratique essentiellement des possibilités financières des voyageurs et des contraintes de prise.

La chloroquine est réservée aux rares cas de séjour dans les zones sans chloroquino-résistance (Amérique tropicale, Caraïbes). L'association chloroquine-proguanil est réservée aux très rares situations où il y aurait une contre-indication aux trois principaux antipaludiques, en Afrique sub-saharienne seulement, et en informant le voyageur d'une efficacité limitée ^[1, 34].

3. Prévention collective

La prévention collective du paludisme est difficile et, jusqu'à présent, les programmes d'éradication du paludisme à l'échelle mondiale avaient échoué. Elle repose actuellement sur plusieurs axes :

- Une prévention de la transmission par l'utilisation généralisée de moustiquaires imprégnées d'insecticide et par la pulvérisation intradomiciliaire d'insecticide ;
- Une prise en charge rapide et adaptée des accès palustres ;
- Le développement de nouvelles molécules et surtout des combinaisons thérapeutiques contenant un dérivé de l'artémisinine ;
- La poursuite de la lutte antivectorielle par le contrôle des gîtes à moustiques ;
- La recherche d'un vaccin d'efficacité satisfaisante [1].

II. PERTURBATIONS BIOLOGIQUES INDUITES PAR L'INFECTION PALUSTRE

La schizogonie érythrocytaire et la libération de pigment malarique et d'autres Ag parasites, déclenchent des phénomènes immunitaires et induisent des perturbations hématologiques et métaboliques pouvant être mises en évidence par des examens biologiques de routine. Un certain nombre de ces perturbations biologiques peuvent constituer une aide au diagnostic de pauci-parasitisme, principalement : la thrombopénie, la lymphopénie, l'hypocholestérolémie majeure avec hypoHDLémie et hypertriglycéridémie, ainsi que l'élévation de la CRP et de l'activité enzymatique de la LDH ^[10, 45].

A. Perturbations hématologiques

1. Anémie

L'anémie a souvent été associée au paludisme. Elle est généralement sévère dans les régions où la transmission est stable et intense, essentiellement, lorsqu'il s'agit d'un accès palustre à *P. falciparum* chez un enfant âgé de moins de cinq ans ou une femme enceinte. En dehors de ces régions et de ces deux catégories de patients fragiles, l'anémie révélée est généralement modérée ^[46].

Son mécanisme physiopathologique est extrêmement complexe, multifactoriel et mal compris ^[47]. Il est dominé par l'hémolyse intravasculaire accrue, d'une part, des GR parasités à l'issue des schizogonies érythrocytaires, et d'autre part, des GR parasités cytoadhérés et de ceux non parasités impliqués dans le phénomène de

rosetting via des mécanismes immunologiques. A cette hémolyse peuvent s'ajouter divers mécanismes notamment l'érythropoïèse diminuée et/ou inefficace malgré les taux élevés d'érythropoïétine, la phagocytose accrue de mécanisme auto-immun, etc [10, 48].

L'inefficacité de l'érythropoïèse est due à l'inhibition du développement des cellules érythroïdes par l'hémozoïne cytotoxique de façon directe et/ou indirecte. En plus de sa capacité à provoquer directement l'apoptose des précurseurs érythroïdes via le stress oxydatif, l'hémozoïne induit indirectement un déséquilibre au niveau de la production des médiateurs de l'inflammation par les cellules de la réponse immunitaire innée qui ont phagocytés ce pigment paludéen. Ce déséquilibre se traduit par une surproduction des médiateurs ayant des effets néfaste sur le développement érythroïde, principalement le TNF α [48].

24,9 % de nos patients étaient anémiques à l'admission et l'anémie était majoritairement modérée (99,6 % des cas), chose qui concorde avec la composition de notre échantillon qui est exempte d'enfant et de femme enceinte. En effet, nos résultats se rapprochent de ceux de la série de Khermach et al. [9], de Winters et al. [49] et de Benaziz et al. [50], et de Spinello et al. [51], qui représentaient respectivement 23,3%, 26%, 21% et 30% cas anémiques. Cependant, l'anémie était plus marquée dans la série de Proença et al. [52], qui était de 60%. Cet écart pourrait s'expliquer par différentes hypothèses :

- ✓ L'échantillon de Proença et al. ^[52] était infecté majoritairement (93 % des cas) par le *P. falciparum* connu par sa sévérité d'infection ^[16, 29], alors que dans notre échantillon cette infection représentait uniquement 28,6 % ;
- ✓ Notre série d'étude était constituée pour la plupart des cas de paludisme simple non compliqué et, uniquement, de 2,6 % des cas d'accès palustre grave, alors que des formes graves de paludisme étaient présentes chez 9 % de l'échantillon de Proença et al. dont 32% d'entre eux étaient compliqués de décès ^[52] ;
- ✓ Notre échantillon comprenait, uniquement, 4,1% malades de sexe féminin et 12,3% étrangers originaires d'Afrique subsaharienne, alors que l'échantillon de Proença et al. comprenait 29% sujets de sexe féminin et 52% étrangers originaires d'Afrique subsaharienne. Ces deux catégories de sujets sont connus plus susceptibles d'avoir une anémie préexistante, pour des raisons physiologiques, pathologiques et nutritionnelles ^[53, 54], ce qui a probablement contribuer à surestimer le pourcentage enregistré par cette étude.

L'évaluation du lien significatif entre la survenue de l'anémie et les différents variants étudiés a montré l'existence d'un lien probable entre cette perturbation biologique et le sexe et l'âge des patients. C'est-à-dire que la survenue de l'anémie chez un adulte paludéen est surtout liée à ces conditions physiopathologiques en plus de l'intensité de la transmission du parasite dans la zone de contamination.

En effet, les femmes sont plus susceptibles d'avoir une anémie (54,6% des femmes parasitées dans notre étude) par rapport aux hommes (23,6% des hommes infectés), ceci pourrait s'expliquer par une carence martiale préexistante, par des infections répétées au paludisme (4 femmes originaires d'Afrique sub-saharienne), par l'existence d'hémoglobinopathies concomitantes ou d'anémie sous-jacente, etc.

En ce qui concerne le lien entre la survenue de l'anémie et l'âge des patients, on constate que l'incidence de l'anémie augmente avec l'âge, ceci est probablement dû à la diminution des capacités physiologiques de compensation avec l'âge.

L'anémie survenue chez nos patient était majoritairement (68,7% des cas) normochrome normocytaire, ce qui concorde avec les résultats de la série de Ali HA et al. ^[47], et avec le mécanisme physiopathologique dominant de cette pathologie chez les patients paludéen. Or, l'anémie était hypochrome microcytaire dans 29,8 % des cas et macrocytaire, uniquement, dans 1,5 % des cas (soit 1 seul patient).

Selon le test exact de Fisher, il existe un lien significatif entre le caractère de l'anémie et le sexe des patients. Cela pourrait s'expliquer par la susceptibilité élevée des femmes d'avoir une anémie hypochrome microcytaire (83,3 % des cas) par rapport aux hommes (25 % des cas), en raison de leurs besoins augmentés en fer (les menstruations, la grossesse, l'allaitement, etc.) ^[53].

Donc d'après les résultats discutés, on constate que l'anémie survenue chez nos patients au cours de l'accès palustre aigue, reste moins fréquente, majoritairement modérée et liée principalement à des facteurs non parasitologiques. Donc, elle ne peut guère contribuer à la démarche diagnostique de cette infection.

2. Thrombopénie

La thrombopénie est une perturbation fréquente et précoce au cours du paludisme, mais elle n'est pas constante et elle est rarement symptomatique ^[10, 46, 47]. Son origine reste discutée et les mécanismes les plus couramment retenus étant :

- La destruction périphérique des plaquettes fragilisées par le système réticulo-endothélial au niveau splénique. En effet, les complexes immuns générés par les Ag paludéens sont séquestrés par les macrophages et menés, ensuite, jusqu'à la rate où ils sont détruits ^[10, 35, 46, 47] ;
- La consommation des plaquettes au cours de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) survenue en cas d'accès grave à *P. falciparum*. Ce processus a été suggéré par un certain nombre d'auteurs ^[35, 46, 56], en revanche, d'autres n'ont pas trouvé de preuve ou ont rarement trouvé une CIVD chez l'un de leurs patients, y compris ceux présentant une thrombopénie sévère ^[10, 47, 55] ;
- L'activation et l'agrégation excessive des plaquettes induites par l'ADP libéré suite à l'hémolyse des GR parasités ^[10, 46, 56] ;
- Le stress oxydatif et l'intervention de phénomènes auto-immunes ^[10, 55]. En effet, la réponse immunitaire antipaludéenne fait apparaître des radicaux libres et des auto-anticorps antiplaquettaires, expliquant en partie la thrombopénie observée lors du paludisme ^[57, 58] ;

Bien que souvent marquée, la thrombopénie palustre n'entraîne généralement pas de troubles hémorragiques. Ceci s'expliquerait par une hypersensibilité des plaquettes à l'ADP, augmentant les facultés d'hémostase primaire ^[47, 60, 61].

La thrombopénie peut être utilisée comme un marqueur sensible mais non spécifique pour une infection active à *Plasmodium* ^[46, 60, 62]. En effet, d'après Erhart et al, les patients fébriles avec un taux de plaquettes < 150 G/l sont 12 à 15 fois plus susceptibles d'avoir un accès palustre que le groupe témoin, en tenant compte du contexte clinique et épidémiologique évocateur ^[10, 46]. Par conséquent, cette perturbation de l'hémogramme est plus informative que l'anémie qui est peu fréquente au début de l'accès palustre et sa découverte chez un patient fébrile au retour d'une zone endémique doit inciter le clinicien et le biologiste à évoquer la possibilité d'un accès palustre.

67,7 % de nos patients avaient une thrombopénie à l'admission, dont 8,2 % présentaient une thrombopénie profonde. Nos résultats sont comparables à ceux retrouvés par Richards MW et al. (67 %) ^[63], par Mabilia-Babela et al. (63,2 %) ^[64] et par Proença P et al. (70 %) ^[52]. Or, cette perturbation était plus marquée dans les séries de Khermach A et al. (90 %) ^[9] et de Spinello A et al. (82%) ^[51]. Cet écart pourrait être dû au hasard ou au nombre faible des cas composant l'échantillon de Khermach et al.

Une corrélation significative a été constatée entre le taux de plaquettes et, d'une part, l'espèce plasmodiale en cause et, d'autre part, l'intensité de la parasitémie.

En effet, la grande majorité des cas au sein de chacun des 3 groupes ayant un effectif représentatif (le groupe infecté par le *P.f*, celui infecté par le *P.o* et celui infecté par l'association « *P.f* + *P.o* ») présentait une thrombopénie, qui était légèrement plus fréquente chez le groupe infecté par le *P.o* par rapport à celui infecté par le *P.f*. Or, une thrombopénie sévère était plus fréquente chez le groupe infecté par le *P.f* (11,7 %) que chez celui infecté par *P.o* (5,4 %), et encore plus marquée chez le groupe infecté par l'association « *P.f* + *P.o* » (26,3 %). Ce qui corrobore alors avec les résultats de Erhart et al ^[46] et avec ceux de Ali Hassan Abro et al ^[47].

Au cours de notre étude, on a constaté que le taux de plaquettes était inversement proportionnel à l'intensité de la parasitémie pour l'ensemble des cas thrombopéniques. Nos résultats sont en accord avec ceux de Al-Omar et al ^[60], et ceux de Erhart et al ^[46]. Ce lien observé a été conformément respecté au sein du groupe infecté par le *P.f* contrairement à celui infecté par le *P.o*. ce qui rejoint les données de Erhart et al ^[46] où il a été documenté une diminution du taux de plaquettes proportionnellement à l'intensité de la parasitémie uniquement pour les patients infectés par le *P.f*.

3. Leucocytose et leucopénie

Ces modifications biologiques ont été observées dans plusieurs études ^[47, 49, 50, 55, 63] mais à des fréquences très variables.

La leucopénie modérée a été fréquemment rapportée dans le paludisme ^[10, 46, 55]. Elle est principalement attribuée à la lymphopénie ^[69]. Cette modification de l'hémogramme a été observée chez 10,8% de nos patients. Ce résultat ajoute un soutien à ceux retrouvés par Winters et al ^[49], Ladhani et al ^[55], Ali HA et al ^[47], Benaziz et al ^[50] et Richards et al ^[63], respectivement 10%, 10,2%, 11%, 10% et 7%. Or, une fréquence plus élevée a été retrouvée dans les séries d'Arnaez et al (23%) ^[67] et de Spinello et al (27,4%) ^[68]. Alors qu'une fréquence plus basse a été observée dans la série de Khermach et al (0%) ^[9].

Ces différences sont probablement liées au fait que l'échantillon de Spinello et al. et celui d'Arnaez et al. étaient majoritairement infecté par le *P. falciparum*, respectivement 75,5% et 72% des cas, connu par sa sévérité d'infection. En plus, l'échantillon de Spinello et al. renfermait un nombre un peu plus important de cas de paludisme grave par rapport à notre échantillon (9,4% vs 2,6%), tandis que celui d'Arnaez et al. renfermait un nombre plus élevé de cas avec une parasitémie dépassant 1% par rapport à notre échantillon (33% vs 11,9%). D'un autre côté, l'absence de cas ayant une leucopénie dans la série de Khermach et al. pourrait s'expliquer par le faible nombre de cas composant cet échantillon (30 patients).

L'hyperleucocytose peut également s'observer au cours de l'accès palustre ^[55, 65, 67]. Elle peut être liée à la sévérité de l'infection palustre ou secondaire à des infections bactériennes concomitantes ^[66, 69]. Sa fréquence dans notre étude (7,1 %) rejoint celle retrouvée dans l'étude d'Ali HA et al. ^[47] (3 %) et l'étude de Benaziz et al. ^[50] (13 %). Cependant, elle reste faible par rapport à celle retrouvée par Ramde et al. ^[14] (26 %). Cette différence constatée pourrait s'expliquer par la nature de l'échantillon choisi par Ramde et al. qui est formé exclusivement de cas de

paludisme grave et d'enfants connus par leur susceptibilité d'avoir une hyperleucocytose physiologique.

L'évaluation du test de Fisher n'a révélé aucun lien significatif entre les perturbations du taux de leucocytes et les différents variants étudiés, ce qui rejoint les résultats de Gansane A et al. [59].

4. Formule leucocytaire

Les perturbations de la formule leucocytaire sont fréquentes et très variables. Elles touchent principalement la lignée lymphocytaire [10, 69].

Durant notre étude, nous avons observé 4 types de perturbations touchant la lignée leucocytaire : une lymphopénie, une polynucléose, une légère neutropénie et une monocytose.

a. Lymphopénie

De l'ensemble des perturbations touchant la lignée leucocytaire, la lymphopénie paraît la plus fréquente et la plus importante. Son mécanisme physiopathologique est complexe, et plusieurs hypothèses ont été émises :

- La diminution du nombre de lymphocytes au début de l'infection en raison de la stimulation immunitaire et de leur redistribution et de leur séquestration dans les tissus lymphoïdes les plus actifs telle que la rate ;

- La réduction de la durée de vie des lymphocytes suite à une élévation significative des facteurs apoptotiques « Fas » et « FasL ». Ce mécanisme a été observé chez un modèle animal (les macaques), et il a été confirmé par la suite chez les humains infectés par le *P. falciparum*. Or, aucune corrélation claire entre le taux élevé de Fas-FasL et la diminution du nombre de lymphocytes n'a pu être établie ;
- Le rétrocontrôle négatif, résultant d'une hyperstimulation immunitaire contre le *Plasmodium*, pour maintenir l'homéostasie cellulaire ;
- La présence de lymphocytes atypiques ou de lymphoplasmocytes non détectées par certains automates de numération sous-estimant ainsi la numération ^[59, 69].

La lymphopénie était présente chez 69,1% de nos patients, alors qu'aucun cas de lymphocytose n'a été observé. Nos résultats rejoignent ceux de Richards MW et al. ^[63] et de Badi H et al. ^[70], respectivement 63% et 59% patients lymphopéniques et aucun cas d'hyperlymphocytose. Cependant, d'autres études ont rapportés une légère lymphocytose de l'ordre de 2% et de 5,2%. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que ces séries sont composées d'un certain nombre d'enfants hospitalisés pour la prise en charge du paludisme grave ^[14, 69].

Le test exact de Fisher a révélé une corrélation inversement proportionnelle entre le taux de lymphocytes et l'intensité de la parasitémie ($p = 0,0002$), ce qui corrobore avec les résultats de la série de Gansane A et al. ^[59].

b. Polynucléose neutrophile et neutropénie

La polynucléose neutrophile était la perturbation la plus fréquente de la formule leucocytaire au cours du paludisme, en association avec la monocytose, après la lymphopénie, justifiant ainsi la leucocytose parfois observée. Elle est généralement retrouvée dans l'accès de primo-invasion, essentiellement à *P. falciparum*, et dans l'accès palustre grave.

Son mécanisme physiopathologique s'explique par le rôle des neutrophiles comme étant des cellules phagocytaires appartenant à la première ligne de défense du système immunitaire contre l'infection à *Plasmodium*^[14, 59, 69].

Elle était présente chez 8,6% de nos patients. Ce résultat rejoint ceux retrouvés par Doumbia et al.^[71], Fialon et al.^[72] et par Tobón-Castaño et al.^[69], respectivement 8,7%, 8% et 5%. Or, elle était plus fréquente dans la série de Ramde et al.^[14] (34,4%), en raison de la nature de cet échantillon composé uniquement d'enfants atteints d'accès palustre grave. Ce qui corrobore avec les conclusions de Tobón-Castaño et al.^[69] concernant, d'une part, la susceptibilité élevée des enfants à la polynucléose neutrophile par rapport aux adultes pour des raisons physiologiques et, d'autre part, le lien entre la polynucléose neutrophile et la gravité de l'accès palustre.

D'un autre côté, la neutropénie peut également s'observer au cours de la phase aiguë du paludisme^[14]. Elle était constatée dans 2,2% des cas dans notre série. Ce qui rejoint le résultat retrouvé par Tobón-Castaño et al. (3%)^[69].

Concernant le test de Fisher, nous n'avons pas observé de corrélation significative entre la perturbation du taux des PNN et les deux variants étudiés. Ce résultat conteste celui retrouvé par Gansane et al. ^[59], ce qui pourrait s'expliquer par le nombre faible de cas grave (2,6%) dans notre série.

c. Monocytose

La monocytose peut survenir au cours de l'accès de primo-invasion, mais principalement au cours de l'accès palustre grave suite à une réponse intense du système réticuloendothélial à l'infection paludéenne ^[14, 59, 69], justifiant ainsi la présence parfois de leucocytes mélanifères

Dans cette étude, une monocytose était noté chez 11,2% des patients, ce qui corrobore avec les résultats d'Ali HA et al. ^[47] et de Tobón-Castaño et al. ^[69], respectivement 10% et 11%. Une fréquence légèrement plus élevée était retrouvée dans l'étude de Ramde et al. ^[14] (17,7%) en raison de la nature de cet échantillon (uniquement des enfants atteints d'accès palustre grave), ce qui ajout un soutien aux conclusions de Tobón-Castaño et al. ^[69] concernant la susceptibilité élevée des enfants à la monocytose par rapport aux adultes, et concernant le lien entre la monocytose et la gravité de l'accès palustre.

Cependant, une corrélation proportionnelle entre le nombre de monocytes et l'intensité de la parasitémie a été observé dans la série de Tobón-Castaño et al. ^[69], contestant donc nos résultats (absence de corrélation significative). Ceci pourrait s'expliquer par le nombre faible de cas grave (2,6%) dans notre série par rapport à la série de Tobón-Castaño et al. (29%).

d. Polynucléaires éosinophiles et basophiles

Une numération normale des éosinophiles et des basophiles était retrouvée dans 100% de nos cas, ce qui corrobore avec plusieurs études ^[9, 14, 63, 70].

B. Perturbations biochimiques

1. Protéine C-réactive

La CRP est le marqueur de l'inflammation le plus utilisé en pratique courante, en raison de sa précocité et de sa cinétique rapide. Elle est largement utilisée dans la surveillance de l'évolution de l'accès palustre et de l'efficacité thérapeutique, en raison de sa cinétique parallèle à l'évolution clinique avec un possible décalage de 24H par rapport à la fièvre ^[10, 73]. Bien qu'il soit non spécifique, ce marqueur a une bonne valeur prédictive négative pour le diagnostic du paludisme chez les sujets fébriles revenant d'une zone endémique ^[10].

Au cours de l'accès palustre, les cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF, l'IL-1 et l'IL-6 sont produits en cascade par les cellules mononuclées stimulées par les différents Ag plasmodiaux libérés. Ces cytokines stimulent la synthèse hépatique des protéines de la réaction inflammatoire, dont la CRP, afin de freiner l'invasion du *Plasmodium* et de moduler la réponse immunitaire ^[10, 73].

En effet, la CRP est une opsonine qui se lie aux hématies parasités et entraîne leur élimination soit par phagocytose ou via l'activation de la voie classique du complément ^[73].

Concernant notre série, la grande majorité de nos patients (91,2%) avait un taux de CRP significativement élevé avec une moyenne de 83,4 mg/l. Ce pourcentage corrobore avec ceux retrouvés par Nitin B et al. ^[73], Anouti MA et al. ^[74], Aljindari S et al. ^[75] et par Hansmann Y et al ^[76], respectivement 100%, 88,9%, 100% et 94,4%. En effet, l'inflammation fait partie de la pathogenèse du paludisme

et la CRP joue un rôle dans le processus inflammatoire, ce qui explique cette augmentation couramment observée.

Le test exact de Fisher réalisé nous a permis de constater une corrélation significative ($p = 0,02$) entre l'élévation de la CRP et l'élévation de la parasitémie. Ce qui rejoint les constatations de plusieurs auteurs ^[10, 73, 75, 77]. Cette élévation étant effectivement corrélée à la gravité du paludisme ^[73, 75], constituant ainsi un signal d'alerte important pour le clinicien, dans la prise en charge des formes graves ou susceptibles de s'aggraver afin de prévenir éventuellement toute évolution fatale.

2. Lactate déshydrogénase

La LDH est une enzyme intracellulaire ubiquitaire qui catalyse la transformation réversible du pyruvate en lactate en présence de NAD⁺/NADH. Cinq iso-enzymes de répartition tissulaire différente, relarguées dans la circulation sanguine à l'occasion d'une lyse cellulaire ou d'une altération tissulaire.

La détermination de son activité enzymatique constitue un marqueur potentiellement précieux de l'infection palustre ^[78, 79, 80], et son augmentation au cours de cette infection est considérée par certains auteurs comme hautement sensible (100%) mais peu spécifique (60%) ^[79].

L'augmentation observée de cette activité enzymatique lors de l'infection palustre pourrait s'expliquer par la combinaison de deux processus physiopathologiques : Les lésions hépatocellulaires aiguës consécutives à la schizogonie hépatique ^[78, 79] ; et l'hémolyse intravasculaire massive des GR parasités à l'issue des schizogonies érythrocytaires ^[10, 78, 79].

Ces deux sites cibles du *Plasmodium* contiennent des concentrations importantes de la LDH, ce qui explique ainsi l'augmentation de son activité enzymatique après destruction et invasion de ces cellules cibles ^[78, 79].

L'activité enzymatique de la LDH était élevée dans 86,2% de nos cas (n = 25/29), ce qui rejoint le résultat retrouvé dans la série de Winters et al. ^[49] (83%). D'autres auteurs ont observé des pourcentages plus élevés, notamment Sabine et al. ^[80] (97,5%) et Klenerman et al. ^[79] (100%). Alors que d'autres, ont observé des pourcentages encore plus bas : 53,3% dans la série de Khermach et al. ^[9] et 61% dans la série de Badiaga et al. ^[81]. Cependant, dans toutes les séries citées ci-dessus ce pourcentage dépassait 50% des cas, rejoignant ainsi le constat sur l'existence d'un lien significatif entre l'augmentation de l'activité enzymatique de la LDH et l'infection palustre ^[79, 80]. Ce qui fait de ce paramètre un complément utile à l'examen des frottis sanguins ^[79].

Concernant le test exact de Fisher, nous n'avons pas observé de corrélation significative entre l'élévation de l'activité enzymatique de la LDH et les deux variants étudiés. Ce résultat rejoint la remarque faite par Klenerman et al. ^[79], mais, en conteste celle faite par Hansmann et al. ^[79]. Ce qui pourrait inciter la réalisation d'autres études complémentaires sur les variations de cette activité enzymatique au cours du paludisme portant sur des échantillons de patients plus importants et plus représentatifs.

3. Bilan lipidique

Les lipides sont des modulateurs majeurs de la stabilité membranaire de l'érythrocyte normal [82, 83]. En effet, au cours de la schizogonie érythrocytaire, le *Plasmodium* a besoin de lipoprotéines qu'il n'a pas en réserve et qu'il est incapable de synthétiser [45, 82, 83]. Pour cela, il incorpore ces lipides de son hôte hébergeant, induisant ainsi, d'une part, des variations dans la teneur en lipides de l'érythrocyte parasité qui se traduisent par des modifications dans la rigidité et la perméabilité de la membrane érythrocytaire, et d'autre part, des perturbations des taux des lipides sériques [82].

De nombreux auteurs ont observé une dyslipoprotéïnémie au cours de l'accès palustre simple et/ou grave [45, 60, 81, 82, 83, 84, 85, 86], dont la différence a été significative par rapport aux dyslipoprotéïnémies observées chez le groupe témoin [60, 81, 82].

Brotons et al. ont constaté au cours d'une étude réalisée en 1998 que les valeurs du cholestérol sont plus faibles en Afrique, où le paludisme est endémique, que dans beaucoup d'autres régions du monde, renforçant ainsi les observations précédentes où la dyslipoprotéïnémie était fortement associée au paludisme [85].

En effet, les changements lipidiques induits par le *Plasmodium* au cours de la phase aigüe de la maladie, associent essentiellement une augmentation des lipoprotéines riches en triglycériques (les chylomicrons et les VLDL) et une hypocholestérolémie liée principalement à une chute du HDLc [45, 60, 81, 82, 84, 86, 87].

Dans le même contexte, certains auteurs ont suggéré que l'hypoHDLémie ainsi observée pouvait avoir une utilité dans le diagnostic du paludisme ^[82, 86] vu sa sensibilité élevée. Or, aucune spécificité pour le paludisme n'a été rapporté pour ce paramètre ^[86].

Les mécanismes de la dyslipoprotéïnémie au cours de l'accès palustre restent discutés et plusieurs hypothèses ont été proposées :

- La consommation accrue du cholestérol et des phospholipides par le parasite ou par l'érythrocyte infecté ^[60, 82, 83, 87, 88].
- La diminution de la synthèse d'HDLc suite à l'inhibition de la lécithine-cholestérol-acyl-transférase plasmatique (LCAT), enzyme génératrice des HDLc, par le parasite ou par ses produits ^[10, 45, 82]. En effet, il a été démontré que des concentrations relativement faibles d'HDLc plasmatique humain sont nécessaires pour le maintien du *P. falciparum* en culture in vitro. Or, ce même HDLc à des concentrations élevées peut devenir toxique pour le parasite ^[89].
- Le passage du cholestérol HDL dans le secteur extravasculaire en même temps que l'albumine, lors de la phase aigüe de l'inflammation, par augmentation de la perméabilité transcapillaire ^[10].

- L'augmentation du taux des triglycérides suite à l'inhibition de la lipoprotéine lipase, responsable de l'épuration des triglycérides du compartiment plasmatique, sous l'influence du TNF libéré en excès au cours d'accès palustre [10, 45, 82]. Cette inhibition entrave la lipolyse des particules riches en triglycérides, réduisant ainsi une source non négligeable du cholestérol HDL [10]. Une autre explication à cette hypertriglycéridémie, est la synthèse hépatique accrue des triglycérides stimulée par l'excès d'acides gras libres circulants mobilisés à partir du tissu adipeux de l'hôte par le parasite [45, 90].

L'hypocholestérolémie observée dans notre série (71%) se rapproche de celles retrouvées dans la série de Khermach et al. [9] et Hansmann et al. [76], respectivement 80% et 81%. Or, dans la série de Chagnon et al. [10] seulement 45% ont présenté une hypocholestérolémie.

L'hypoHDLémie était présente dans 86,9% de nos cas. Cette fréquence se rapproche aussi de celles retrouvées par Khermach et al. [9] (93,3%) et Baptista et al [82] (75%).

En ce qui concerne les taux de triglycérides dans notre série, 65,8% des cas présentaient une hypertriglycéridémie. Notre résultat rejoint ceux retrouvés par Hansmann et al. [76] (62%) et Badiaga et al [81] (56%), mais il dépasse largement ceux retrouvés par Khermach et al. [9] (36,6%) et Chagnon et al. [10] (42,3%). Pourtant, les conclusions de l'étude de Warjri et al. faite en 2016 coïncide avec les résultats de notre série, en démontrant également des niveaux accrus de triglycérides chez les patients atteints du paludisme, par rapport aux valeurs des

témoins. Et en prouvant que l'augmentation des triglycérides chez les patients souffrant du paludisme était statistiquement significative par rapport aux sujets témoins sains [91].

Par ailleurs, les écarts observés de pourcentage de dyslipidémie entre notre série d'étude et les autres séries peuvent être expliquées par plusieurs hypothèses :

- Pour la série de Chagnon et al., ils ont choisi pour leur étude des valeurs seuils basses d'hypocholestérolémie, et des valeurs hautes pour l'hypertriglycéridémie. De ce fait ils ont considéré que les patients présentaient une hypocholestérolémie pour des valeurs situées au-dessous de 1g/l, ce qui correspond à un abaissement profond de la cholestérolémie et non pas seulement à une hypocholestérolémie ordinaire. De la même façon, l'étude parle d'hypertriglycéridémie à partir de 2 g/l, cependant cette valeur ne représente pas la valeur seuil de l'hypertriglycéridémie mais le seuil pathologique pour établir un traitement médicamenteux plus un régime alimentaire. Ceci explique la sous-estimation des pourcentages de l'hypocholestérolémie et de l'hypertriglycéridémie dans cette série d'étude ;
- Le nombre augmenté de cas ayant une hypertriglycéridémie dans notre série par rapport à celle de Khermach et al. peut-être lié soit au fait que nos patients, lors de leur présentation aux urgences, n'étaient pas nécessairement à jeun, ou à un trouble du métabolisme lipidique préexistant chez certains patients de notre série vu que 13,2% de nos cas présentaient une hypercholestérolémie.

Au cours du test exact de Fisher, aucun lien statistiquement significatif entre les perturbations lipidiques observées dans notre étude et l'espèce plasmodiale en cause n'a été établi. Ce résultat rejoint ceux publiés dans la littérature [10, 60, 76, 81, 81, 87].

En ce qui concerne la parasitémie, également, aucun lien entre les perturbations lipidiques et ce paramètre n'a été établi. Ce résultat confirme les conclusions de plusieurs études (Badiaga et al. [81], Baptisa et al. [82], Devendra et al. [83] et Chagnon et al. [10]), mais en conteste d'autres qui ont trouvés une corrélation significative entre la parasitémie et l'intensité de ces perturbation (Hansmann et al. [76], Chukwuocha et al. [87] et Al-Omar et al. [60]).

L'hypocholestérolémie peut constituer un élément d'appoint au diagnostic de paludisme. En effet, Chagnon et al. [10] ont conclu dans leur rapport d'expert réalisé en 1999 que le paludisme ait la singularité d'abaisser dans un nombre non négligeable de cas la cholestérolémie davantage que la plupart des autres états infectieux fébriles. En outre, au cours d'une étude réalisée en 2002, l'équipe de Badiaga [81] attribuait à cette perturbation une bonne spécificité (98%), une forte valeur prédictive positive (96%) mais une faible sensibilité (36%). Ces constats rejoignent la conclusion de l'équipe d'Al-Omar concernant la valeur significative de l'hypocholestérolémie observée, en particulier lorsqu'elle associée à la thrombopénie, pour étayer le diagnostic du paludisme chez un sujet retournant d'une zone endémique, incitant ainsi sur la répétition et l'analyse minutieuse de la GE et des FSM devant ce profil pour éviter toute erreur de diagnostic [81].

Quant à l'hypertriglycéridémie, Parola et al. [92] ont suggéré que ce paramètre peut être utilisé comme indicateur de gravité dans le paludisme.

4. Bilan hépatique

Les anomalies du bilan hépatique observées au cours du paludisme ont été longtemps décrites, mais elles restent relativement peu étudiées par rapport aux autres anomalies biologiques également constatées au cours de cette infection.

En effet, les anomalies les plus couramment décrites concernent principalement la bilirubine et les transaminases (ALAT et ASAT) ^[93].

a. Enzymes hépatiques

Le dysfonctionnement hépatique au cours de l'accès palustre, principalement à *P. falciparum*, allait d'une hyperbilirubinémie accompagnée ou non d'une légère élévation des enzymes hépatiques à une hépatite aiguë ^[94, 95].

Au cours de l'accès palustre grave, le terme «hépatite paludéenne» est couramment utilisé pour décrire le dysfonctionnement hépatocytaire ^[93, 95, 96]. Ce syndrome est défini par une augmentation du taux de la bilirubine à plus de 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) associée à une élévation de l'activité enzymatique des transaminases à plus de 3 fois LSN (où l'ALAT est considérée comme l'enzyme la plus spécifique du foie), en l'absence de preuves cliniques ou sérologiques suggérant une hépatite virale ou une prise de médicaments hépatotoxiques ^[93, 95].

Le mécanisme de l'atteinte hépatique au cours du paludisme est encore mal élucidé. Or, l'élévation de l'activité sérique des enzymes hépatiques au cours de cette infection a été attribuée à diverses causes :

- Notamment, à l'existence d'une phase pré-érythrocytaire hépatique obligatoire lors du cycle parasitaire ^[97], au cours de laquelle il y a une fuite et libération de ces enzymes à partir de hépatocytes endommagés par des processus auto-immuns et/ou par le parasite lui-même ^[98, 99]. Les processus auto-immuns visant à éliminer le parasite, implique l'IFN- γ produit par les lymphocytes T stimulés, qui exerce son action anti-parasitaire en stimulant l'activité microbicide des macrophages. En effet, les macrophages ainsi activés inhibent la multiplication du parasite via la production de monoxyde d'azote (NO) ou de radicaux libres de l'oxygène, qui ont un rôle important dans la limitation de la dissémination de l'infection ^[100]. D'un autre côté, l'infection des cellules hépatiques par la forme sporozoïte du *Plasmodium* peut provoquer une congestion du foie, un blocage sinusoidal et une inflammation cellulaire. Ces changements dans les hépatocytes conduisent à la fuite des enzymes parenchymateuses (transaminases) et membraneuses (phosphatases alcalines) du foie vers la circulation ^[103].

- L'augmentation de l'activité enzymatique des transaminases, en particulier les ASAT, étaient également compatibles avec une hémolyse accrue surajoutant aux lésions hépatiques induites par le parasite ^[95, 97, 101]. Dans une étude réalisée par Molyneux et coll., les auteurs suggèrent que l'hémolyse est la cause la plus fréquente d'élévation modérée des enzymes hépatiques par rapport aux lésions hépatiques observées ^[95].

- Une élévation modérée de l'activité enzymatique des transaminases a été également rapportée après une administration de la méfloquine, largement utilisée en prophylaxie antipaludéenne, en particulier au cours d'une administration à long terme ou une utilisation par des personnes ayant un trouble hépatique sous-jacent. Un retour à la normale des activités enzymatiques déterminées après l'arrêt de ce médicament vient consolider cette constatation ^[94]. Par ailleurs, un dysfonctionnement hépatite d'origine médicamenteux a également été rapporté avec d'autres molécules utilisées en chimioprophylaxie (amodiaquine, proguanil, l'association artéméther-luméfantrine) ^[93, 94].

Au cours de notre étude, nous avons constaté une élévation significative de l'activité des transaminases au-delà des limites physiologiques préconisées, dans 23,5% des cas pour les ALAT et dans 25,5% des cas pour les ASAT. Cette élévation était, en grande partie, à des taux faibles (deux à trois fois la normale). Nos résultats corroborent avec ceux de Winters et al. ^[49], Tangpukdee et al. ^[101], Aljindari et al. ^[75], Benaziz et al. ^[50] et de Badiaga et al. ^[81]. Or, ils restent nettement inférieurs à ceux retrouvés par Hansmann et al. ^[76], Abro et al. ^[102], et par Kabamba et al. ^[97] (tableau 37).

Tableau 37: Tableau comparatif de l'élévation de l'activité des transaminases observée dans notre série et celles observées dans d'autres séries.

| Etude | Nombre de cas | Pourcentage de cas (%) |
|---|----------------------|-------------------------------|
| Notre étude (n=251) | 59 (ALAT) | 23,5 (ALAT) |
| | 64 (ASAT) | 25,5 (ASAT) |
| Winters et al. ^[49] (n=77) | 18 | 23 |
| Tangpukdee et al. ^[101] (n=130) | 35 (ALAT) | 26 (ALAT) |
| | 39 (ASAT) | 30 (ASAT) |
| Aljindari et al. ^[75] (n=109) | 28 | 25,7 |
| Benaziz et al. ^[50] (n=33) | 6 | 18 |
| Badiaga et al. ^[81] (n=121) | 38 (ALAT) | 31 (ALAT) |
| | 25 (ASAT) | 21 (ASAT) |
| Hansmann et al. ^[76] (n=15) | 9 | 60 |
| Kabamba et al. ^[97] (n=46) | 19 (ALAT) | 41,3 (ALAT) |
| | 36 (ASAT) | 78,3 (ASAT) |
| Abro et al. ^[102] (n=105) | 71 (ALAT) | 67,6 (ALAT) |

Les écarts observés entre notre série et les 3 derniers séries pourraient être expliqués par divers causes. En effet, notre échantillon est constitué exclusivement de sujets adultes présentant dans la grande majorité des cas un accès palustre simple. En revanche, les 3 groupes d'auteurs ont choisi un échantillon constitué exclusivement de cas atteints de la forme grave du paludisme, donc plus susceptibles de développer des perturbations hépatiques.

Une autre raison pourrait être évoquée est le faite que le *P. falciparum*, l'espèce la plus rapportée dans les cas de dysfonctionnement hépatique consécutif à l'accès palustres graves, constituait uniquement 28,6% de nos cas, alors qu'elle était la seule espèce isolée dans ces 3 études [76, 97, 102].

Par ailleurs, un constat tiré au cours de l'étude réalisé par Hansmann et al. pouvant expliqué également les écarts précités ci-dessus : la chute de l'activité enzymatique des transaminases de moitié entre les cas graves et les cas simple de cette série [76].

En ce qui concerne l'activité enzymatique des PAL, 16,8% de nos patients présentés une activité élevée. Notre résultat est proche de celui de la série de Tangpukdee et al. [101], qui ont retrouvé 21%. Or, des pourcentages nettement supérieurs ont été retrouvés par Kishor et al. [95] et par Oyewole et al. [104], respectivement 32,2% et 53%. Ces écarts peuvent être expliqués par le pourcentage des cas de paludisme graves dans les 2 séries, respectivement 50% et 75%, par rapport à notre série (2,6%).

L'analyse statistique du lien possible entre l'élévation de l'activité enzymatique des transaminases et les différents variants étudiés a relevé une corrélation significative entre l'élévation de cette activité et l'intensité de la parasitémie. Ce constat rejoint les conclusions de Kabamba et al. et de Woodford et al. [93, 97].

b. Bilirubinémie

L'hyperbilirubinémie, principalement non conjuguée, est une caractéristique commune du paludisme, et elle est attribuée à l'hémolyse des érythrocytes parasités et non parasités, et en partie, à des lésions hépatiques ^[76, 95, 103, 104].

L'atteinte des hépatocytes au cours de la schizogonie exo-érythrocytaire entraîne des lésions cellulaires, mais cela n'entraîne pas de dysfonctionnement hépatique significatif ^[94, 104]. L'hémolyse intravasculaire accrue et la séquestration splénique des érythrocytes parasités et de ceux non parasités entraînent une augmentation de la bilirubine. Ainsi, les phénomènes de cytoadhérence et de rosetting qui s'ajoutent à la séquestration des érythrocytes parasités dans les capillaires profonds des organes entraînent l'obstruction de ceux-ci, ce qui provoque une ischémie tissulaire pouvant conduire à un dysfonctionnement organique. Lorsque ce mécanisme se déroule dans les capillaires hépatiques, un dysfonctionnement hépatique se produit participant ainsi à l'hyperbilirubinémie ^[104].

Récemment, le rôle de l'apoptose des hépatocytes induite par le stress oxydatif consécutif à l'infection paludéenne, a été mis en évidence dans une étude indienne. Les auteurs ont démontré une régulation négative de Bcl-2 (la protéine anti-apoptotique) et en revanche une régulation positive de l'expression de Bax (la protéine pro-apoptotique). Ainsi, il a été proposé que la schizogonie exo-érythrocytaire induit la génération de radical hydroxyle (OH). Ce dernier déclenche la voie mitochondriale de l'apoptose via le stress oxydatif ^[105].

D'autres causes possibles de dysfonctionnement hépatocellulaire observé au cours de l'accès palustre grave ont été rapporté dans la littérature, notamment une hépatite virale co-existante, en particulier due au virus de l'hépatite E ou de l'hépatite A, une autre maladie hépatique sous-jacente ^[104] ou encore une CIVD ^[94, 104].

L'hyperbilirubinémie totale fait partie des critères de l'OMS définissant l'accès palustre grave. Elle était élevée dans 49,2% de nos cas, et elle était essentiellement non conjuguée : 43,9% des cas présentaient une hyperbilirubinémie indirecte, alors que 33,7% des cas présentaient une hyperbilirubinémie directe. Nos résultats rejoignent ceux retrouvés dans les séries de Winters et al. ^[49], Hansmann et al. ^[76] et d'Aljindari et al. ^[75], respectivement 40%, 48% et 59,6% des cas présentant une hyperbilirubinémie totale à prédominance non conjuguée. Or, des fréquences nettement plus élevées ont été rapportées dans les séries de Badiaga et al. ^[81] et de Kabamba et al. ^[97], respectivement 84% et 87%. Ces écarts peuvent être expliqués par le fait que l'échantillon de Badiaga et al. et celui de Kabamba et al. ont choisi un échantillon constitué exclusivement de forme grave du paludisme, donc plus susceptibles de développer ces perturbations ^[81, 97].

L'évaluation du test exact de Fisher a révélé une corrélation fortement significative entre le taux de la bilirubinémie totale et l'intensité de la parasitémie. Ce constat rejoint les conclusions de Kabamba et al. et de Hansmann et al. ^[76, 97].

5. Bilan rénal

L'insuffisance rénale aiguë est une complication rare, mais redoutable du paludisme. Elle constitue l'un des critères de sa gravité selon de l'OMS ^[34, 106].

Elle peut être fonctionnelle, liée à une déshydratation par pertes digestives ou du fait de l'hyperthermie. Comme elle peut être organique, en rapport avec une nécrose tubulaire aiguë résultant de l'obstruction des capillaires et des veinules post-capillaires par les hématies parasitées. Dont deux principaux phénomènes expliqueraient cette obstruction vasculaire : la cytoadhérence et le rosetting ^[107, 108].

Par ailleurs, la déshydratation extracellulaire liée à l'hyperthermie et aux pertes digestives entraîne une augmentation de la perméabilité capillaire. Il s'en suit ainsi un transfert de liquide vers le compartiment extravasculaire et donc une hypovolémie majorant l'hypoperfusion rénale.

D'autres mécanismes non spécifiques sont également décrits dans la littérature, comme participant également à la survenue de l'insuffisance rénale. Notamment, le phénomène inflammatoire lié à l'infection, principalement la libération des cytokines par les monocytes activés, en particulier le TNF α ; l'hypovolémie ; la libération de catécholamines ; l'activation du système rénine-angiotensine ainsi que l'activation du complément ^[106].

La fonction rénale est rarement étudiée dans la cadre de paludisme simple vu que l'insuffisance rénale soit une complication rare liée à la gravité de l'accès palustre. Dans notre étude, une hypercréatininémie a été retrouvée dans 4,1% des cas, avec des valeurs oscillants entre 6 et 42 mg/l et une moyenne de 15,4 mg/l. Ce

résultat corrobore avec celui retrouvé par la série de Winters et al. ^[49] (4%) formée majoritairement par des cas de paludisme simple. Or, il reste nettement inférieur aux résultats retrouvés dans certaines séries étudiant la prévalence de l'insuffisance rénale aiguë au cours du paludisme grave, notamment la série de Conan et al. ^[109], Sengua Kunuanunua et al. ^[110], qui ont retrouvé respectivement 32,6% et 23,6% des cas.

Les écarts observés sont clairement dû à la nature de ces échantillons formés exclusivement de cas de paludisme grave. Or, nos résultats ne peuvent guère donner une conclusion claire sur l'association entre la fréquence de l'hypercréatininémie observée au cours de notre étude et le paludisme en raison de l'absence de données sur l'état de la fonction rénale de nos patients avant l'infection palustre.

III. LIMITES DE L'ETUDE

Etant donné le caractère rétrospectif de l'étude, des facteurs limitant ne nous ont pas permis de bien évaluer le lien possible entre certaines perturbations biologiques observées et les deux variants étudiés (l'espèce plasmodiale en cause et la charge parasitaire). Nous pouvons citer entre autres :

- L'insuffisance de la prise en charge pour beaucoup de patients dans notre échantillon qui n'ont pas bénéficiés de certains bilans biochimique, notamment, le dosage de la LDH et du bilan lipidique.
- Les faibles effectifs obtenus en regroupant les cas par espèce plasmodiale en cause a été un facteur limitant dans l'analyse de données pour certains

groupes. C'est le cas du groupe infecté par le *P. malariae* et celui infecté par l'association « *P. falciparum* + *P. malariae* ».

- La méconnaissance de l'espèce plasmodiale exacte en cause dans 41 cas, ne nous a pas permis d'évaluer le lien entre l'ensemble des perturbations biologiques et l'espèce plasmodiale pour ce groupe.
- Le manque de données sur l'état physiopathologique de certaines fonctions biologiques des patients avant l'infection palustre. C'est le cas des fonctions rénale et hépatique.
- L'ignorance de l'état des patients (à jeune ou en postprandial) à l'admission aux urgences a rendu très difficile voire impossible l'exploitation des valeurs de la glycémie dosée.
- L'absence de données sur l'existence ou non de facteurs de risque cardiovasculaire chez nos patients a rendu très difficile l'interprétation du cholestérol LDL.



Conclusion



La présente étude nous a permis de dresser un ensemble de perturbations hématologiques et biochimiques fréquemment rencontré au cours du paludisme. Ces perturbations étaient dominées par la thrombopénie, la lymphopénie, l'hypocholestérolémie, l'hypoHDLémie, l'hypertriglycémie, ainsi que l'élévation de la CRP et de la LDH.

Quoique non spécifiques, ces anomalies étant caractérisées par une fréquence et une précocité suffisantes dans le paludisme aigu pour que leur prise en compte paraisse susceptible d'évoquer le diagnostic.

Or, aucune de ces perturbations biologiques ne peut évidemment être considérée seule comme totalement fiable. Ainsi, leur observation dans un contexte clinique et épidémiologique évocateurs de paludisme constitue un argument supplémentaire en faveur de cette maladie malgré un examen parasitologique direct négatif. Ce qui doit inciter à faire un deuxième prélèvement de contrôle avec une lecture attentive de la GE et du FSM à la recherche d'éventuelle forme parasitaire de *Plasmodium*.

Considérés isolément, ces perturbations biologiques ont une bonne sensibilité, mais une faible spécificité. Cependant, leur combinaison pourrait renforcer leur spécificité. Pour cela, l'utilité de la combinaison de ces perturbations biologiques en tant que marqueurs de diagnostic positif de paludisme doit être étudiée en profondeur.

Par ailleurs, un lien statistiquement significatif entre l'intensité de ces perturbations et le niveau de la parasitémie n'a pu être démontré que pour un certain

nombre d'anomalie biologique parmi l'ensemble de ceux retenus dans cette étude, notamment, la thrombopénie, la lymphopénie, l'élévation de la CRP et l'hyperbilirubinémie. En conséquence, la présence simultanée ou séparée de ces anomalies biologique chez un sujet ayant séjourné en zone endémique doit probablement faire évoquer le paludisme.

L'élaboration de scores diagnostiques basés sur ces paramètres biologiques et les données épidémiologiques et cliniques des patients suspects, pourrait aboutir à l'établissement d'une formule permettant un calcul plus précis de la probabilité diagnostique quand la démonstration microbiologique fait défaut notamment lors du pauci-parasitisme.



Résumés



RESUME

Titre : Etude des perturbations biologiques observées au cours du paludisme d'importation à l'HMIMV de Rabat : à propos de 269 cas.

Auteur : Dr Kaoutar OUGGAGUE

Mots clés : paludisme d'importation, thrombopénie, lymphopénie, hypoHDLémie, hypertriglycéridémie, élévation de la CRP, élévation de la LDH.

Introduction :

Le paludisme est une parasitose potentiellement mortelle qui constitue une urgence diagnostique et thérapeutique. Cependant, son diagnostic parasitologique est souvent compliqué par les basses parasitémiés, alors que les laboratoires ne disposant pas toujours des nouvelles techniques de diagnostic. Certains examens biologiques pratiqués en routine, peuvent être considérés comme des aides au diagnostic.

Nous avons essayé à travers ce travail d'étudier les caractéristiques des perturbations biologiques portant sur certains paramètres hématologiques et biochimiques et d'apprécier leur importance en relation avec l'espèce plasmodiale en cause et la charge parasitaire.

Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au laboratoire de parasitologie-mycologie de l'HMIM-V de Rabat, s'étalant sur une période de 4 ans (du septembre 2016 au septembre 2020). Au cours de laquelle nous avons analysé l'hémogramme, la CRP, la LDH et les bilans lipidique, hépatique et rénal chez une série de 269 cas de paludisme d'importation.

Résultats :

Parmi les perturbations biologiques constatées au cours de cette étude, les plus marquées étaient : la thrombopénie (67,7%), la lymphopénie (69,1%), l'hypocholestérolémie totale (71%) avec une hypoHDLémie (86,9%) et une hypertriglycéridémie (65,8%), ainsi que l'élévation de la CRP (91,2%) et de la LDH (86,2%), dont une corrélation directement proportionnelle a été constaté entre, d'une part, l'importance de la thrombopénie, l'élévation du taux de la CRP et la survenue de la lymphopénie et, d'autre part, l'intensité de la parasitémie.

Conclusion :

Cette étude nous a permis de retenir les perturbations biologiques les plus fréquemment rencontrées au cours du paludisme. Or, aucune de ces anomalies ne peut évidemment être considérée comme totalement fiable, en raison de leur faible spécificité. Par ailleurs, l'importance de ces anomalies demeure dans la combinaison d'au moins deux de ces perturbations avec un contexte clinico-épidémiologique évocateur.

ABSTRACT

Title : Study of the biological disturbances observed during imported malaria in Mohamed V Military training hospital of Rabat : about 269 Cases.

Author : OUGGAGUE Kaoutar

Keywords: imported malaria, thrombocytopenia, lymphopenia, decreased HDL-cholesterol, high triglycerides, increased CRP, increased LDH

Introduction :

Malaria is a potentially fatal parasitosis which constitutes a diagnostic and therapeutic emergency. However, the parasitological diagnosis it's often complicated by low parasitaemia, while laboratories do not always have new diagnostic techniques. Certain routine laboratory tests can be considered as diagnostic helps.

we aim by this work to study the characteristics of biological disturbances relating to certain hematological and biochemical parameters, and to assess their importance in relation to the plasmodial species in question and the parasite load.

Patients and methodes :

This is a retrospective study conducted at the parasitology-mycology laboratory of Mohammed V Military Training Hospital in Rabat, over a period of 4 years (from September 2016 to September 2020). During which we analyzed the blood count, CRP, LDH, lipid, liver and kidney balances in a series of 269 cases of imported malaria.

Results :

Among the biological disturbances observed during this study, the most marked were : thrombocytopenia (67.7%), lymphopenia (69.1%), total hypocholesterolemia (71%) with hypoHDLemia (86.9%), hypertriglyceridemia (65.8%), and elevated CRP (91.2%) and LDH (86.2%), noted although a directly proportional correlation was found between the importance of thrombocytopenia, the rise in CRP rate and the occurrence of lymphopenia on one hand with the intensity of parasitemia.

Conclusions :

This study allowed us to retain the biological disturbances most frequently encountered during malaria. However, none of these anomalies can obviously be considered as totally reliable, because of their low specificity. Moreover, the importance of these abnormalities remains in the combination of at least two of these disorders with an evocative clinico-epidemiological context.

المخلص

العنوان: دراسة الاضطرابات البيولوجية الملاحظة أثناء الإصابة بالمalaria المستوردة بالمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط : بحث حول 269 حالة.

الكاتب: وكال كوش

الكلمات الأساسية: المalaria المستوردة، نقص الصفائح الدموية، نقص الكريات اللمفاوية، انخفاض مستوى الكوليسترول النافع، فرط ثلاثي الغليسريد، ارتفاع مستوى البروتين "سي" التفاعلي، ارتفاع مستوى أنزيم نازعة هيدروجين اللاكتات.

المقدمة:

المalaria هي مرض طفلي يشكل حالة طارئة تشخيصية وعلاجية لإحتمال أن يصبح قاتلا. ومع ذلك ، فإن تشخيص الطفلي غالبًا ما يكون صعبا بسبب مستوياته المنخفضة في الدم، في حين أن المختبرات لا تملك دائما تقنيات التشخيص الحديثة. ولهذا، يمكن ان تعتبر بعض الاختبارات البيولوجية الروتينية كأدوات تشخيص مساعدة. حاولنا من خلال هذا البحث أن ندرس خصائص الاضطرابات البيولوجية المتعلقة ببعض البارامترات الدموية والكيميائية الحيوية وأن نقدر أهميتها فيما يتعلق بنوع البلازما مودية وحمولة الطفلي في الدم.

الأدوات والمرضى:

بحثنا عبارة عن دراسة بأثر رجعي أجريت في مختبر علم الطفيليات وعلم الفطريات التابع للمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط، على مدى 4 سنوات (من أيلول 2016 إلى أيلول 2020)، والتي حللنا خلالها فحص تعداد الدم الكامل، البروتين "سي" التفاعلي، نازعة هيدروجين اللاكتات، فحص مستوى الدهون، فحص وظائف الكبد وتحليل وظائف الكلى على سلسلة مكونة من 269 حالة من المalaria المستورد.

النتائج:

من أهم الاضطرابات البيولوجية التي لوحظت في هذه الدراسة : نقص الصفائح الدموية (67,7%)، نقص الكريات اللمفاوية (69,1%)، انخفاض مستوى الكوليسترول الإجمالي في الدم (71%)، انخفاض مستوى الكوليسترول النافع في الدم (86,9%)، فرط ثلاثيات الغليسريد في الدم (65,8%) و ارتفاع مستويات البروتين "سي" التفاعلي (91,2%) و نازعة هيدروجين اللاكتات (86,2%) في الدم. وقد لوحظ وجود ارتباط تناسبي مباشر بين، من جهة، أهمية نقص الصفائح الدموية ، ارتفاع مستوى البروتين "سي" التفاعلي ونقص الكريات اللمفاوية، ومن جهة أخرى، كثافة الطفيليات في الدم.

خلاصة:

لقد مكنتنا هذه الدراسة من تمييز الاضطرابات البيولوجية الأكثر شيوعاً خلال الإصابة بمرض المalaria. ومع ذلك ، فمن الواضح أنه لا يمكن اعتبار أي من هذه الاضطرابات موثوقة تماما لإستعمالها في تشخيص المalaria، نظرا لتدني خصوصية هذه الإختبارات. وعلاوة على ذلك ، فإن أهميتها تكمن في الجمع بين اثنين منها على الأقل في سياق سريري و وبائي موحين بالمرض.



Annexes



| LABORATOIRE DE PARASITOLOGIE MYCOLOGIE | | | |
|---|---|---|--|
| Praticiens responsables Dr H.NAOUI , Pr B.LMIMOUNI | | | |
| Réception des prélèvements : en semaine de 8h00 à 15h00 ; samedi de 8h00 à 12h00 | | | |
| Téléphone : 5104 | | | |
| <u>DEMANDE DE DIAGNOSTIC DIRECT DE PALUDISME</u> | | | |
| <p align="center">Etiquette Patient</p> <p>Nom :</p> <p>Prénom :</p> <p>Né(e) le :</p> <p>Sexe :</p> | <p align="center">Service demandeur</p> | <p align="center">Prescripteur</p> <p>Nom :</p> <p>N° de poste :</p> <p>Signature :</p> | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Pays de naissance : • Pays de résidence : (12 derniers mois)..... • Année d'arrivée dans ce pays si étranger <input style="width: 80px; height: 20px;" type="text"/> • Dernier séjour : • Lieu : • Dates (date d'arrivée seule si résident en zone d'endémie) du/...../..... Au/...../..... | | <ul style="list-style-type: none"> • Autres pays tropicaux visités (4 dernières années) • Nature du dernier séjour en zone d'endémie : Tourisme <input type="checkbox"/> Professionnel <input type="checkbox"/> Migrant <input type="checkbox"/> Résid.rurale <input type="checkbox"/> Résid.urbaine <input type="checkbox"/> Si professionnel, précisez : | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Chimio prophylaxie : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Si oui, laquelle : Date de dernière prise :/...../..... Bien suivie oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Si non, motif : Arrêt prématuré <input type="checkbox"/> Oublis occasionnels <input type="checkbox"/> Intolérance <input type="checkbox"/> | | <ul style="list-style-type: none"> • Moyens physiques de protection : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Moustiquaire <input type="checkbox"/> Répulsifs <input type="checkbox"/> Autre (précisez)..... • Antalgique(s), antipyrétique(s) : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> si oui précisez..... • Antipaludique (s) curatifs (s) : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> si oui précisez..... | |
| <p>L'épisode actuel a-t-il fait l'objet d'une consultation ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Si consultation 'un médecin, précisez :</p> <p>Ville <input type="checkbox"/> Hôpital (lequel) <input type="checkbox"/> :</p> <p>Date :/...../.....</p> <p>Recherche de paludisme : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Résultat :</p> <p>Prise en charge :</p> | | <p>Fièvre récente : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> date début...../...../.....</p> <p>Température actuelle :</p> <p>Autres signes cliniques : date début/...../.....</p> <p>Algie (s) : <input type="checkbox"/> céphalées <input type="checkbox"/> abdomen <input type="checkbox"/> courbatures</p> <p>autre (précisez) :</p> <p>Vomiss <input type="checkbox"/> diarrhée <input type="checkbox"/> trbles neuro <input type="checkbox"/></p> <p>autre (précisez) :</p> <p>Hb :Plq.....Gly.....Urée.....Créat.....</p> | |
| <p>Paludisme forte présomption <input type="checkbox"/></p> <p>Paludisme Ag élimination <input type="checkbox"/></p> <p>Tt de première intention : (Précisez le poids en Kg)</p> <p>Suite consultation</p> <p>- Cons.Externe <input type="checkbox"/> - Hospit <input type="checkbox"/></p> | <p align="center">Résultats</p> <p>Paludisme : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p> <p>Nom et signature :</p> <p>Frottis Pos <input type="checkbox"/> Nég <input type="checkbox"/> Goutte épaisse Pos <input type="checkbox"/> nég <input type="checkbox"/></p> | <p align="center">Heure arrivée :</p> | <p align="center">Rendu Tél :</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Espèce :</p> <p>Stades :</p> <p>Parasitémie en % :</p> </div> |



Bibliographie



- [1] Association française des enseignants et praticiens hospitaliers de parasitologie et mycologie médicales (ANOFEL), *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales : Chapitre 5 « Paludisme »*, 6^e édition, Elsevier Masson SAS - France, 2019 : 46-76.
- [2] Organisation mondiale de la santé, « *Paludisme* », 30 novembre 2020 [En ligne]. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria> [consultée en Décembre 2020].
- [3] ECN.PILLY 2020, « *Maladies infectieuses et tropicales : Paludisme* », 6^e édition, Edition ALINEA Plus – France, 2020, UE6 - N° 166 : 211-218.
- [4] Nicolas M, « Modélisation du risque d'exposition aux moustiques vecteurs de *Plasmodium spp.* dans un contexte de lutte anti-vectorielle ». Université Montpellier 2 - Sciences et Techniques du Languedoc, HAL Id: tel-00812118, 2012 : 252.
- [5] Organisation mondiale de la santé, « *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé : Apprendre à circonvenir le paludisme* », Volume 89, janvier 2011, 1-80 [En ligne]. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria> [consultée en Décembre 2020].
- [6] Organisation mondiale de la santé, « rapport 2020 sur le paludisme dans le monde : Messages généraux », 30 Novembre 2020 : 19.
- [7] Pascale V, Lode S, « Le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 chez les enfants âgés de 5 à 17 mois au moment de la première vaccination », *Pan African Medical Journal*, 2018; 30 : 142.
- [8] Laurent V et al, « Paludisme grave d'importation de l'adulte », *Journal Européen des Urgences et de réanimation*, 2014; 26(2) : 97-104.
- [9] Khernach A et al, « Perturbations biologiques au cours du paludisme: à propos de trente cas », *Pan African Medical Journal*, 2017;26 : 174.
- [10] Chagnon A, « Rapport d'experts : Contribution de certaines anomalies biologiques au diagnostic du paludisme », *Médecine et Maladies Infectieuses*, 1999 ; Vol 29, Suppl 3: 302-6.
- [11] F. Cox, « History of human parasitology », *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 15, N°4, 2001 : 595-612.
- [12] Nestor MADJIM M, « Les grandes dates de l'histoire du paludisme », Ministère de la Santé Publique et de la Population - République Centrafricaine, avril 2013 [En ligne]. <https://fr.slideshare.net/atelier-paludisme/madji-s2> [consultée en Décembre 2020].
- [13] RASSOUL E, « Evaluation de la qualité de la prise en charge du paludisme grave à l'hôpital régional de KAEDI : Mauritanie en 2000 et 2002 », *Faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie*, République du Mali, 2005-2006 : 24-25.
- [14] RAMDE R, « Etude des perturbations hématologiques observées au cours de la crise algue de paludisme chez l'enfant au service de pédiatrie du centre hospitalier national YALGADO OUEDRAOGO (CHN-YO) », université de OUAGADOUGOU, BURKINA FASO, 1998 : 6-7.

- [15] J.-Y. Nau, « Paludisme : les génomes de *Plasmodium falciparum* et d'*Anopheles gambiae* ont été séquencés », *Revue Médicale Suisse*, 2002; volume 2 : 832.
- [16] Alexander G. Maier et al, « *Plasmodium falciparum* », *Trends in Parasitology*, Volume 35, N° 6, juin 2019 : 481-482.
- [17] LYAGOUBI M, « *Le paludisme* », Laboratoire central de parasitologie et mycologie-CHU Ibn Sina de Rabat, Maroc, 2020 : 80.
- [18] Institut national de sante publique du Québec (INSPQ), « *Identification morphologique des parasites de la malaria* », avril 2005 [En ligne]. <https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/372-IdentificationMorphologiqueParasitesMalaria.pdf> [consultée le 01 janvier 2021].
- [19] Organisation mondiale de la santé, « *Planches pour le diagnostic microscopique du paludisme* », édition 2010, *Bibliothèque de l'OMS* : WC 750, Novembre 2011 : 28.
- [20] Singh B & al, « A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings », *The Lancet*, Vol. 363, 27 March 2004 : 1017–1024.
- [21] Kim-Sung Lee, & al, « *Plasmodium knowlesi* : Reservoir Hosts and Tracking the Emergence in Humans and Macaques », *PLOS Pathogens*, Vol. 7, Issue 4, e1002015, 7 April 2011 : 1–11.
- [22] TRUNG H, & al, « Behavioural heterogeneity of *Anopheles* species in ecologically different localities in southeast Asia : a challenge for vector control », *Tropical Medicine & International Health*, Vol 10, Issue 3 ; March 2005 : 251-62.
- [23] PIERRE C et VINCENT R, « Les anophèles : Biologie, transmission du *Plasmodium* et lutte antivectorielle », IRD éditions 2009, Marseille ; 18 juillet 2017 : 391.
- [24] FARAJ C, et al, « Risque de réémergence du paludisme au Maroc : étude de la capacité vectorielle d'*Anopheles labranchiae* dans une zone rizicole au nord du pays », *Parasite*, vol 15 ; 2008 : 605-610.
- [25] Loke YW, « Transmission of parasites across the placenta », *Advances in Parasitology*, 1982 ; 21 : 155–228.
- [26] ARGY N et HOUZÉ S, « Épidémiologie et cycle parasitaire d'un fléau mondial, le paludisme », *Actualités pharmaceutiques*, N° 574, mars 2018 : 1-3.
- [27] Trieu Nguyen Trung et Huynh Hong Quang, « Une vue d'ensemble des parasites du paludisme résistant aux médicaments (1957-2010) », *Institut of Malariology Parasitology and Entomology Quy Nhon*, Vietnam, 26 janvier 2010 [En ligne]. <http://www.impe-qn.org.vn/impe-qn/vn/portal/InfoDetail.jsp?area=58&cat=945&ID=3406> [consultée en janvier 2021].
- [28] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Division of Parasitic Diseases and Malaria (DPDM), « *Malaria* », Page last reviewed: October 6, 2020 [En ligne]. <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html> [consultée en janvier 2021].
- [29] World Health Organization (WHO), « *The "World malaria report 2019" at a glance* », 4 decembre 2019 [En ligne]. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/world-malaria-report-2019> [consultée en janvier 2021].

- [30] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Division of Parasitic Diseases and Malaria (DPDM), « *Malaria's Impact Worldwide* », Page last reviewed : February 25, 2020 [En ligne]. https://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/impact.html [consultée en janvier 2021].
- [31] World Health Organization (WHO), « *World malaria report 2018* », 19 NOVEMBER 2018 [En ligne]. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2018> [consultée en janvier 2021].
- [32] World Health Organization (WHO), « *World malaria report 2019* », ISBN 978-92-4-156572-1, Genève : 232.
- [33] World Health Organization (WHO), « Morocco certified malaria-free », *weekly epidemiological record*, N° 24, 11 June 2010 [En ligne]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/241589/WER8524_235-236.PDF?sequence=1&isAllowed=y [consultée en janvier 2021].
- [34] Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), « Prise en charge et prévention du paludisme d'importation », Mise à jour 2017 des recommandations pour la pratique clinique (RPC) 2007 : p 12.
- [35] Autino B, & al. Pathogenesis of Malaria in Tissues and Blood, *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 2012, vol 4 : e2012061.
- [36] JAURÉGUIBERRY S. Rétention et "pitting" splénique des globules rouges au cours du paludisme aigu traité par dérivé de l'artémisinine, *Université pierre et marie curie (HAL Id: tel-01146815)*, 2015 : 224.
- [37] M. E. DUMONT & al. Histopathologie du foie et du rein au cours du paludisme : rapports avec la dyslipoprotéïnémie palustre, *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1988, vol 63, N° 3 : 171-183.
- [38] N. Argy, S. Houzé. Paludisme grave : de la physiopathologie aux nouveautés thérapeutiques, *Journal des Anti-infectieux*, 2014, Vol 16 : 13-17.
- [39] O. ROGEAUX. Le Paludisme en 2019, Centre Hospitalier métropole, *20^{ème} Journées Nationales d'Infectiologie*, Lyon du 5 au 7 juin 2019 : 60.
- [40] Haute Autorité de santé (HAS), *Évaluation des actes de diagnostic biologique des infections à Plasmodium*, décembre 2016 : 104.
- [41] M-F DURIEUX. Paludisme, les nouvelles recommandations : Diagnostic biologique du paludisme, *Actualités pharmaceutiques*, N° 574, mars 2018 : 25-29.
- [42] Institut belge de santé « sciensano ». *Comptage de parasites Plasmodium dans le sang*, Belgique, 04 décembre 2018 : 1-3.
- [43] A BERRYA. Nouvelles méthodes de diagnostic du paludisme, *revue francophone des laboratoires*, novembre 2009, N°416 : 65-70.
- [44] Arrêté de la ministre de la santé n°2598-10 relatif au guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale. *Bulletin Officiel* 2010; 5892: 2046-2050.
- [45] E. DEI-CAS, P. Maurois, A. Vernes. Physiopathologie du paludisme, *médecine/sciences* n° 6, vol. 2, juin-juillet 86 : 322-330.

- [46] LAURA M. ERHART & others. Hematologic and clinical indices of malaria in a semi-immune population of western Thailand, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 70 (1), 2004, pp. 8–14
- [47] Ali Hassan Abro & others. Malaria and hematological changes, *Pak J Med Sci*, 2008, Vol. 24, No. 2 : 287-291.
- [48] DOUGLAS J Perkins & others. Severe Malarial Anemia: Innate Immunity and Pathogenesis, *Int J Biol Sci*, 2011; 7 (9): 1427-1442.
- [49] Winters RA, Murray HW. Malaria- the mime revisited: fifteen more years of experience at a New York City teaching hospital, *Am J Med*, 1992; 93(3) : 243-6.
- [50] Benaziz H et al. « Le Paludisme au CHU Mohamed VI de Marrakech », Université cadi ayyad - faculté de médecine et de pharmacie Marrakech, 2019 : 18.
- [51] Spinello A & others. Diagnosis and Therapy for Hospitalized Imported Malaria in Adults in Italy, *Journal of Travel Medicine* 2011; Vol 18 (6): 379–385.
- [52] Proença P et al. Le paludisme d'importation à l'hôpital de Santa Maria de Lisbonne (1989-1995), *Médecine et Maladies Infectieuses*, 1997; vol 27 (6) : 691-695.
- [53] El Bakkay S, Bour A. Anemia among women of childbearing age in Morocco (Prefecture of Oujda- Angad), *Antropo*, 2014, 32 : 35-44. www.didac.ehu.es/antropo
- [54] Bénédicte H et al. Paludisme et anémie des enfants en Afrique subsaharienne : effet de la distribution de moustiquaires, *Revue économique* 2017/2 (Vol. 68) : 163-197. <https://doi.org/10.3917/reco.pr2.0080>
- [55] Ladhani S & others. Changes in white blood cells and platelets in children with falciparum malaria : Relationship to disease outcome, *Br J Haemato*, 2002; 119 : 839-847.
- [56] Marcus Vinícius Guimarães Lacerda & others. Thrombocytopenia in malaria: who cares?, *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, 2011, Vol. 106 (Suppl. I): 52-63.
- [57] Ríos-Orrego A & others. Temporal evolution of platelets and anti-platelet anti-bodies in patients of endemic area with non complicated malaria, *An Med Interna*, 2005; 22 : 561-568.
- [58] Araujo CF & others. The role of platelet and plasma markers of antioxidant status and oxidative stress in thrombocytopenia among patients with vivax malaria, *Mem Ist Oswaldo Cruz*, 2008; 103 : 517-521.
- [59] Gansane A & others. Variation in haematological parameters in children less than five years of age with asymptomatic *Plasmodium* infection: implication for malaria field studies, *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, August 2013, Vol 108 (5) : 644-650.
- [60] Al-Omar I.A & others. Effect of falciparum malaria infection on blood cholesterol and platelets, *Journal of Saudi Chemical Society*, 2010 (14) : 83–89.
- [61] INYANG A.G & others. Platelet reactions after interaction with cultured *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes, *Brit.Jour.Haematol.*, 1987 (66) : 375-378.
- [62] Casals-Pascual C & others. Thrombocytopenia in falciparum malaria is associated with high concentrations of IL-10, *Am J Trop Med Hyg*, 2006 (75): 434-436.

- [63] Richards MW & others. Short report : Hematologic changes in acute, imported *falciparum malaria*, *Am J Trop Med Hyg*, 1998 ; 59 (6): 859.
- [64] Mabilia-Babela JR et al. Profil évolutif de l'anémie grave due au paludisme chez les enfants congolais, *Arch Pédiatr*, 2015; 22(3): 325-327.
- [65] Organisation mondiale de la santé, « guide pratique pour la prise en charge du paludisme grave – 3^{ème} édition », 2013 [En ligne].
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/87012/9789242548525_fre.pdf;jsessionid=4DBAAC4D5EFE39C22A16159918B2929B?sequence=1 [consultée en Mars 2021].
- [66] Modiano D & others. Leucocytosis in severe malaria, *Transactions of the Royal Society of Medicine and Hygiene*, 2001 (95) : 175–176.
- [67] Arnaez J & others. Imported Malaria in Children: A Comparative Study Between Recent Immigrants and Immigrant Travelers (VFRs), *Journal of Travel Medicine*, 2010; Vol 17 (Issue 4): 221–227.
- [68] Spinello A & others. Epidemiological and clinical characteristics of imported malaria in adults in Milan-Italy, *European Journal of Internal Medicine*, 2018 (57): 1-4.
- [69] Tobón-Castaño A & others. Leukogram profile and clinical status in *vivax* and *falciparum Malaria* patients from Colombia, *J. Trop. Med*, Vol 2015, Article ID 796182 : 11 pages.
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/796182>
- [70] Badi H et al. Le paludisme d'importation : étude de 554 cas, *Médecine et maladies infectieuses* 2018; 48 (4): 106
- [71] Doumbia S et al. Contribution à l'étude des anomalies de l'hémogramme au cours de l'accès palustre, Thèse méd-Abidjan, 1989 : 955.
- [72] Fialon P et al. Aspects hématologiques du paludisme d'importation : Intérêt diagnostic dans les formes pauci-parasitaires, *Sem. Hôp. Paris*, 1991, 67 (22) : 993-996.
- [73] Nitin B & others. C-reactive protein as a prognostic marker of *Plasmodium falciparum* malaria severity, *J Vector Borne Dis* - 2019; 56 (2): 122-126.
- [74] Anouti M-A et al. « Le Paludisme d'Importation : Expérience de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech », Université cadi ayyad - faculté de médecine et de pharmacie Marrakech, 2017 : 27.
- [75] Aljindari S & others. Imported malaria: presentation and outcome of 111 cases, *Clinical Microbiology and infection*, vol 2, N° 2, 1996: 86-90.
- [76] Hansmann Y et al. Le paludisme d'importation à Strasbourg: une étude épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique, *Tropical Medicine and International Health*, vol 2, N° 10, 1997 : 941-952.
- [77] Monde A.A et al. Evaluation de la c réactive protéine (CRP) au cours du paludisme a *Plasmodium falciparum* à Abidjan, *Rev. Int. Sc. Méd*, 2008, vol. 10, N° 3: 22-27.
- [78] Garba IH, Ubom GA. Total serum lactate dehydrogenase activity in acute *Plasmodium falciparum* malaria infection, *Singapore Med J*, 2005; 46: 632.
- [79] Klenerman P and others. Plasma lactate dehydrogenase estimation in the diagnosis of malaria, *Ann Trop Med Parasitol*, 1992; 86: 563-5.

- [80] Sabine Stauga and other. Clinical relevance of different biomarkers in imported *Plasmodium falciparum* malaria in adults: a case control study, *Malaria Journal*, vol 12 (246), 2013.
- [81] Badiaga S and others. Contribution of nonspecific laboratory test to the diagnosis of Malaria in febrile travelers returning from endemic areas: value of hypocholesterolemia, *J Travel Med* 2002; 9: 117–121.
- [82] Baptista J.L et al. Variations dans les taux de lipides plasmatiques en fonction de l'infection à *Plasmodium Falciparum* à São Tomé, *Parasite*, 1996 ; vol 3 (4): 335 – 340.
- [83] Devendra B & others. Role of cholesterol in parasitic infections, *Lipids in Health and Disease* 2005, 4:10
- [84] Bentz MH, Magnette J. Hypocholestérolémie au cours de la phase aigüe de la réaction inflammatoire d'origine infectieuse: à propos de 120 cas, *Rev Méd Interne*, 1998; 19 (3): 168-172.
- [85] Brotons C & others. Worldwide distribution of blood lipids and lipoproteins in childhood and adolescence: a review study, *Atherosclerosis* 1998; 139: 1-9.
- [86] Kittl EM & others. HDL cholesterol as a sensitive diagnostic parameter in malaria, *Wiener Klinische Wochenschrift*, 1992, 104 (1): 21-24.
- [87] Chukwuocha UM, Eke KN. Malaria parasite status and cholesterol level of malaria patients in parts of the IMO River Basin of Nigeria, *Asian Pac J Trop Med*, 2011; 4 (12): 993-996.
- [88] Lambrecht A J & others. Transient an-alpha-lipoproteinaemia in man during infection by *Plasmodium vivax*, *Lancet*, 1978; 1 (8075): 1206.
- [89] Imrie H & others. Light and electron microscopical observations of the effects of high-density lipoprotein on growth of *Plasmodium falciparum* in vitro, *Parasitology*, 2004; 128: 577-584.
- [90] DUMONT M E et al. Histopathologie du foie et du rein au cours du paludisme : rapports avec la dyslipoprotéïnémie palustre, *Ann. Parasitol. Hum. Comp.*, 1988, 63, n° 3: 171-183.
- [91] Warjri SB & others. Association between clinical malaria and Blood Lipids in north eastern India, *British Journal of Medicine & Medical Research*, 2016; 16: 1-7.
- [92] Parola P & others. Hypertriglyceridemia as an indicator of the severity of falciparum malaria in returned travelers: A clinical retrospective study, *Parasitol Res* 2004; 92: 464–466.
- [93] Woodford J & others. The Dynamics of Liver Function Test Abnormalities after Malaria Infection: A Retrospective Observational Study, *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2018; Vol 98 (4) : 1113–1119.
- [94] ANAND A C & others. Jaundice in malaria, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2005; 20: 1322–1332
- [95] Kishor D K & others. Malaria positive cases with reference to liver function test among patients attending in Teerthanker Mahaveer medical college and research centre,

- Moradabad, Uttar Pradesh, India, *International Journal of Scientific Study*, 2016; 3 (12): 62-66.
- [96] Murthy GL & others. Hepatitis in falciparum malaria, *Trop Gastroenterol*, 1998; 19 (4): 152-154.
- [97] Arsène Tshikongo Kabamba et al. Evaluation de la fonction hépatique au cours du paludisme grave chez les enfants de moins de cinq ans à Kinshasa en République démocratique du Congo, *Pan Afr Med J*, 2014 ; 19 : 266.
- [98] Uzuegbu UE, Emeka CB. Changes in liver function biomarkers among malaria infected patients in Ikeja Lagos State, Nigeria, *Current Research Journal of Biological Sciences*; 2011: 172– 174.
- [99] Guthrow CE & others. Enhanced non-enzymatic glycosylation of human serum albumin, *Quart T Med*; 2007: 30-38.
- [100] Haruka Mizobuchi & others. Exacerbation of hepatic injury during rodent malaria by myeloid-related protein 14, *PLoS One Journal*, 2018; 13 (6): 25p.
- [101] TANGPUKDEE N & others. Minor liver profile dysfunctions in *Plasmodium vivax*, *P. malariae* and *P. ovale* patients and normalization after treatment, *Korean Journal of Parasitology*, 2006; 44 (4): 295-302.
- [102] Abro AH & others. Jaundice with hepatic dysfunction in *P. falciparum* malaria, *J Coll Physicians Surg Pak*, 2009; 19: 363-366.
- [103] Al-Salahy Mohamed & others. Parasitémie et ses relations avec les paramètres hématologiques et la fonction hépatique chez les patients Paludisme en abdos, Hajjah, nord-ouest du Yémen, *Interdiscip Perspect Infect Dis* ; 2016: 5954-5994.
- [104] Bhalla A & others. Malarial hepatopathy, *J Postgrad Med* 2006; 52 (4): 315-320.
- [105] Guha M & others. Apoptosis in liver during malaria: role of oxidative stress and implication of mitochondrial pathway, *FASEB J* 2006; 20 (8): 1224-1226.
- [106] S.A.Kissou et al. Insuffisance rénale aiguë et paludisme à *Plasmodium falciparum* : à propos d'un cas, *Archives de Pédiatrie* 2012; 19 (1) : 34-37.
- [107] Duvic C et al. Insuffisance rénale aiguë lors d'un accès palustre grave : physiopathologie et prise en charge thérapeutique. A propos de 2 observations, *Med Trop* 2000; 60: 267– 270.
- [108] Corbett CEP & others. Cytoadhérence in human *falciparum* malaria as a cause of respiratory distress, *J Trop Med Hyg* 1989; 92: 112–120.
- [109] P.Conan et al. ronostic à court terme des insuffisances rénales aiguës associées au paludisme grave chez les voyageurs : Résultat d'une étude rétrospective multicentrique, *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2019; 49 (4) : S119.
- [110] Sengua Kunuanunua T et al. Insuffisance rénale aiguë dans les formes graves du paludisme chez les enfants vivant à Kinshasa, *Néphrologie & Thérapeutique*, 2013; 9 (3) : 160-165.
- [111] O. Bauchaud et al. Pathologie du retour : interprétation d'un résultat de laboratoire, *Médecine des voyages et tropicale*, 2014 : 1-26.