

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



Année 2016

Thèse N° 245/16

**PERTURBATIONS BIOLOGIQUES AU COURS DU
PALUDISME D'IMPORTATION : À PROPOS DE 30
CAS.
THESE**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16 DECEMBRE 2016

PAR

M. HAMRAOUI YASSINE

Né le 01/03/1986 à MEKNES

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES : Paludisme d'importation, cholestérol, Thrombopénie, CRP,
anémie, lactate déshydrogénase, lymphopénie.

JURY

M. BALOUCH Lhousaine

PRESIDENT

Professeur de biochimie

M. ER-RAMI Mohammed

RAPPORTEUR

Professeur de parasitologie

M. EL KARTOUTI Abdeslam

Professeur de Pharmacie clinique

M. HACHIMI Moulay Ahmed

Professeur agrégé en Anesthésie réanimation

JUGES

Dédicaces

Afin d'être reconnaissant envers ceux qui m'ont appuyé et encouragé à effectuer ce travail de recherche, je dédie ce travail :

Je dédie cette thèse...

Au bon Dieu, Tout puissant

*Qui m'a inspiré et m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde*

À la mémoire de mon Père Lafdil HAMRAOUI

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour,
L'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu
Pour vous.*

*Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et
Nuit pour mon éducation et mon bien être.
Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as
Consentis pour mon éducation et ma formation.*

À ma très chère Maman Latifa

A celle qui m'a donné la vie, qui a marqué chaque moment de mon existence avec son intarissable tendresse. À celle à qui je dois le meilleur de moi-même ; Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, dévouement et perfection. Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. Tu sais très bien que mon amour et mon respect pour toi sont sans limites et dépassent toute description ; J'espère qu'en ce jour l'un de tes rêves se réalise à travers moi en concrétisant le fruit de tes sacrifices ; À toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds ; Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé et bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours.

À ma très chère tante Ghita

Tu as toujours été avec moi, par ton esprit et ton cœur et rien ne saurait traduire le fond de mes sentiments envers toi. J'espère que tu trouveras dans ce travail, le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Que notre Dieu, tout puissant, te protège et te procure bonne santé.

À mon très cher grand frère Hamid

Vous étiez le premier qui m'a encouragé à passer le concours des études médicales et vous m'avez accompagné tout au long de mon parcours, en me disant à chaque reprise tu vas réussir mon frère, ça je n'oublierai jamais. Et voilà mon frère c'est le jour de mon obtention du diplôme...

À ma chère épouse

Ma chère épouse, La fleur de mon cœur, Mounia Avec mon amour et mon attachement en témoignage de ta tendresse et de ton affection ; À ta motivation permanente, à ta joie de vivre qui fait le charme de ta personne ; Ces quelques lignes ne pourraient suffire pour t'exprimer ma reconnaissance et mon grand amour ; Tu m'as toujours soutenu dans les moments les plus difficiles ; Un immense merci pour ton oreille attentive, tes nombreux conseils, ton humour, ton amour... Je remercie le Bon Dieu d'avoir croisé nos chemins et je le prie de nous protéger et de nous aider à rester unis et heureux pour l'éternité.

À mes chères sœurs Fatima, Nora, Wafae, Majida et Souad

Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Pussions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser tous vos vœux.

Mon magnifique fils, Ayoub Lafdil

*Pour le bonheur que tu m'apportes chaque jour
En espérant faire ta fierté quand tu grandiras
Je te promets de t'offrir un soutien inconditionnel et d'être à tes côtés à chaque
moment important de ta vie.*

À mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et
mon affection la plus sincère.*

À ma belle famille

AAMI Saïd HAMRAOUI ET Khalti Najia talleb.

*Aucun mot ne peut exprimer mon amour envers vous, ainsi que l'ampleur de
votre place au sein de ma vie. Je vous remercie tous de votre soutien. Je vous
souhaite tout le bonheur du monde.*

*Grande dédicace à Sidi Mourad HAMRAOUI qui m'a aidé à la réalisation de
ce travail.*

À tous LES MEMBRES DES familles

*HAMRAOUI, EL HOUARI, EL BELDI, AALILLOUCHE,
HADDAOUI, SASBOU, AABAD, DAYANI, SABBA, ADAM,
ALHIYANE, WAZZANI, LARBALLI, LAARABI, HARMOUCHI,
MITAQ, WASSASS, ATTALÉB.....*

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien,
encouragements, et affection.*

À tous mes amis et tous ceux qui me sont chers.

À eux tous, je souhaite un avenir plein de joie, de bonheur et de succès.

À Tous les membres de ma famille, petits et grands

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon

Affection.

Remerciements

À notre maitre président de thèse

*Monsieur le Professeur BALOUCH Lhousaine
Professeur de Biochimie*

*Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant
de présider mon jury.*

*Malgré vos intenses préoccupations et responsabilités, vous
M'avez réservé un accueil avec sympathie et bienveillance.*

*J'ai beaucoup apprécié vos qualités humaines et
professionnelles.*

*Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma vive
reconnaissance, ma grande estime et mon profond respect.*

À mon maître et rapporteur de thèse.

*Monsieur le Professeur Mohammed ER-RAMI chef de
Service de parasitologie de l'hôpital militaire MOULAY
ISMAIL MEKNES*

*C'est avec un grand plaisir que je me suis adressée à vous dans le
but de bénéficier de votre encadrement, Vous êtes un Homme de
science rigoureux et pointilleux respecté de tous.*

*Je suis très touché par votre disponibilité malgré vos multiples
responsabilités.*

*Vos enseignements et conseils m'ont guidé tout au long de ce
travail. Je suis très fier d'avoir appris auprès de vous et j'espère
avoir été à la hauteur de votre attente.*

Votre respect pour votre travail me servira d'exemple.

*Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de ma profonde
gratitude.*

À mon maître et juge

***Mr. EL KARTOUTI ABDESLAM Professeur en
Pharmacie clinique***

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence.

Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse.

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous
exprimer notre profonde reconnaissance.*

*Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de
notre estime et notre profond respect.*

À mon maître et juge

*Mr. Moulay Ahmed HACHIMI Professeur d'anesthésie –
réanimation*

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

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

*Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de ma grande
reconnaissance.*

Liste des figures

Figure1 : Répartition des cas en fonction des espèces plasmodiales.....	18
Figure 2 : Trophozoïtes de <i>P. falciparum</i> sur frottis sanguin (grossissement x1000) (Photo du service de parasitologie – Hôpital Moulay Ismail Meknès	25
Figure 3 : Schizonte de <i>P. ovale</i> sur frottis sanguin (grossissement x1000) (Photo du service de parasitologie – Hôpital Moulay Ismail Meknès).	26
Figure 4 : Mérozoïtes de <i>P. malariae</i> sur frottis sanguin (grossissement x1000) (Photo du service de parasitologie – Hôpital Moulay Ismail Meknès).	27
Figure 5 : Gamétocytes de <i>P. ovale</i> sur frottis sanguin (grossissement x1000) (Photo du service de parasitologie – Hôpital Moulay Ismail Meknès).....	28
Figure 6 : Photo et représentation schématique d'un mérozoïte de <i>P. falciparum</i> . La localisation de quelques antigènes de surface est indiquée en rouge (Source : www.pasteur.fr).	30
Figure 7 : Deux vues orthogonales de MSP1–19 de <i>P. falciparum</i> (en bleu) sous forme de complexe avec un fragment Fab d'un anticorps monoclonal spécifique (en vert) (Source : www.pasteur.fr).	31
Figure 8 : Le cycle du <i>Plasmodium</i> chez l'anophèle femelle (FR.Wikipedia.org).	36
Figure 9 : insecte du genre anophèle en position oblique (angle 45°) sur un support.	37

Liste des tableaux

Tableau 1 : Répartition des différentes valeurs d'hémoglobine.	19
Tableau 2 : Répartition des différentes valeurs des globules blancs.	20
Tableau 3 : Représentation des différentes valeurs du cholestérol total.	20
Tableau 4 : Représentation des différents pourcentages des triglycérides.	21
Tableau 5 : Répartition des malades en fonction du taux de la glycémie.	22
Tableau 6 : Représentation des différents pourcentages de la lactate déshydrogénase.....	23
Tableau 7 : Répartition des malades en fonction du taux de la C-réactive protéine.	23
Tableau 8 : Tableau comparatif de l'anémie observée dans notre série et celles observées dans d'autres études.	52
Tableau 9 : Tableau comparatif de la thrombopénie observée dans notre série avec celles observées dans cinq autres études.....	55
Tableau 10 : Tableau comparatif de lymphopénie observée dans notre série et celles observées dans deux autres études.	58
Tableau 11 : Tableau comparatif de la leucopénie observée dans notre série avec celles observées dans d'autres études.	59
Tableau 12 : Tableau comparatif des valeurs de CRP observées dans notre série avec celles observées dans d'autres études.	62
Tableau 13 : Tableau comparatif de l'hypocholestérolémie observée dans notre série avec celles observées dans d'autres études.	72
Tableau 14 : Tableau comparatif des différentes valeurs d'hypertriglycéridémie observées dans notre série et celles observées dans d'autres études.	74

Tableau 15 : Tableau comparatif de l'hypoglycémie profonde observée dans notre série avec celles observées dans quatre autres études.	78
Tableau 16 : Tableau comparatif entre les valeurs de transaminases observées dans notre série et celles observées dans d'autres études.....	80
Tableau 17 : Tableau comparatif de la LDH observée dans notre série et celles observées dans d'autres études.	83

Liste des abréviations

βTG	β-thromboglobuline
ALAT	Alanine Amino transférase
AMA-1	Apical membrane antigen 1
ASAT	Aspartate amino transférase
CD 163	Cluster of Differentiation 163
CI	Côte d'Ivoire
CIVD	Coagulation intra-vasculaire disséminée.
CRP	C-Réactive Protéine
CSA	Chondroïtin sulfate A
CSP	Circum sporozoite protein
Da	Dalton
F4P	Facteur 4 Plaquettaire.
H ₂	Hydrogène
Hb	Hémoglobine
HDL	High Density Lipoprotein
HLA	Human Leucocyte Antigen
Hp-Hb	Haptoglobine-Hémoglobine
ICAM	Integrin cellular adhesion protein
IFI	Immunofluorescence indirecte
IFN	Interferon.

IgG	Immunoglobuline G.
Ig G, M	Immunoglobuline G, M
IL	Interleukine.
G6PD	Glucose- 6- phosphate déshydrogénase
GB	Globule Blanc
KDa	kilo dalton
LDH	Lactate deshydrogénase
LDL	Low Density Lipoprotein
LT CD4	Lymphocytes T cluster de différenciation 4
MCP	protéine chimiotactique monocytaire
MIF	facteur inhibiteur de la migration
MSP	Mérozoïte surface protein
NAD	nicotinamide adénine dinucléotide
NADH	nicotinamide adénine dinucléotide réduit
NFS	numération formule sanguine.
OMS	Organisation mondiale de santé
PCR	Polymerase chain reaction
PCT	Procalcitonine
PfEMP1	<i>Plasmodium falciparum</i> erythrocyte membrane protein 1
PM	poids moléculaire
PVM	membrane parasitophore vacuolaire
RDC	République Démocratique du Congo

TGMH	teneur globulaire moyenne en hémoglobine
TGO	la transaminase glutamo–oxaloacétique
TGP	La transaminase glutamo–pyruvique
TNF	Tumor Factor Necrosis
UI	unité internationale
UV	Ultraviolet
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VGM	Volume Globulaire Moyen
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
VS	Vitesse de sédimentation
vWF	Von Willebrand Factor
WHO	Worlth health organisation

Sommaire

Dédicaces	2
Remerciements	6
Liste des figures.....	1
Liste des tableaux	2
Liste des abréviations	4
Sommaire	7
Introduction.....	12
A. PATIENTS ET METHODES	14
I. Patients	15
1– Type, lieu et période de l'étude	15
2– Critères d'inclusion	15
3– Critères de non-inclusion.....	15
II. METHODES.....	15
1– Recueil des données	15
2– Techniques de diagnostics utilisées.....	16
B. RESULTATS.....	17
I. Age et sexe.....	18
II. Espèces plasmodiales	18
III. Troubles hématologiques	18
1– Hémoglobine	18
2– Plaquettes.....	19
3– Globules blancs	19

4- Lymphocytes.....	20
IV. Paramètres du bilan lipidique	20
1- Cholestérol total	20
2- Cholestérol LDL	21
3- Cholestérol HDL.....	21
4- Triglycérides	21
V. Glycémie.....	22
VI. Paramètres enzymatiques	22
1- Lactate déshydrogénase	22
2- Transaminases.....	23
VII. Marqueurs de l'inflammation.....	23
C-réactive Protéine	23
C. DISCUSSION	24
I. Données sur le parasite, agent du paludisme.....	25
1- Aspects morphologiques	25
2- Les antigènes du <i>Plasmodium</i>	28
2-1 Circum sporozoïte protein (CSP).....	29
2-2 Antigènes de surface du mérozoïte de <i>Plasmodium</i>	30
2-2-1 Mérozoïte Surface Protein 1 (MSP1)	31
2-2-2 Apical Mérozoïte Antigen 1 (AMA1)	32
2-3 Antigènes érythrocytaires de <i>Plasmodium falciparum</i> (<i>P. falciparum</i> Erythrocyte Membrane Protein 1)	32
3- Cycle biologique	33

3-1 Cycle chez l'homme	33
3-1-1 Schizogonie pré-érythrocytaire	33
3-1-2 Schizogonie érythrocytaire	34
3-2 Cycle chez l'anophèle femelle	35
4-Transmission	36
II. Les limites de normalité de certains paramètres biologiques chez l'homme	40
1- L'hémogramme.....	40
1-1 Hémoglobine et hématies	40
1-2 Leucocytes sanguins	42
1-3 Plaquettes sanguines	44
2- Les marqueurs de l'inflammation	44
2-1 C-réactive protéine	44
2-2 Vitesse de sédimentation	45
2-3 Procalcitonine	45
2-4 Fibrinogène	46
2-5 Haptoglobine	46
2-6 Orosomucoïde	46
3- Le bilan lipidique	47
3-1 Cholestérol total	47
3-2 Cholestérol HDL.....	47
3-3 Cholestérol LDL	48
3-4 Triglycérides	48
4- La Glycémie	48

5- Le bilan enzymatique	49
5-1 Lactate déshydrogénase (LDH)	49
5-2 Transaminases.....	49
5-2-1 ASAT (aspartate amino-transférase) ou TGO (la transaminase glutamo-oxaloacétique)	49
5-2-2 ALAT (Alanine Amino transférase) ou TGP (La transaminase glutamo- pyruvique)	49
III- Les perturbations biologiques induites par l'infection palustre	50
1- Perturbations hématologiques	50
1-1 Anémie.....	50
1-2 Thrombopénie	53
1-3 Leucopénie	57
2- Perturbations inflammatoires et immunologiques	60
2-1 Perturbations inflammatoires	60
2-1-1 C-Réactive-Protéine.....	60
2-1-2 Procalcitonine (PCT)	62
2-1-3 Vitesse de sédimentation	64
2-1-4 Fibrinogène	65
2-1-5 Haptoglobine	66
2-1-6 Orosomucoïde	68
2-2 Perturbations immunologiques.....	69
3- Perturbations biochimiques	71
3-1 Bilan lipidique.....	71

3-2 Hypoglycémie	76
3-3 Transaminases	79
3-4 Lactate déshydrogénase (LDH)	81
Conclusion	85
RESUME	86
Références	92

Introduction

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

Selon les estimations de l'OMS, on a compté en 2015, 214 millions de cas de paludisme et 438 000 de décès, avec une nette prédominance en Afrique subsaharienne où 88% des cas du paludisme mondial et 90% des décès dus à cette maladie sont survenus [2].

Quatre espèces plasmodiales peuvent être responsables de l'infection chez l'homme qui est le seul hôte réservoir : *P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax* et le *P. malariae*. Une cinquième espèce a été signalée assez fréquemment chez l'Homme depuis 2004 (connue antérieurement chez le singe) dans les zones forestières d'Asie (Malaisie, Philippines, Singapour...), avec un risque d'accès graves. Il s'agit du *P. knowlesi* proche génétiquement du *P. vivax*, et microscopiquement du *P. malariae*.

Les cinq espèces diffèrent par des critères biologiques et cliniques, par leur répartition géographique et par leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques. Cependant, il faut différencier d'emblée le *P. falciparum* des autres espèces. En effet, il est le plus largement répandue à travers le monde, peut développer des résistances aux antipaludéens et peut être responsable de formes cliniques potentiellement mortelles si elles ne sont pas traitées dans les 24 heures [3].

Normalement, le diagnostic du paludisme repose sur la conjonction de données épidémiologiques compatibles d'une clinique évocatrice où la fièvre garde une place

prépondérante mais non exclusive et surtout sur la démonstration microbiologique de la présence d'hémoparasite.

Certaines fois, la chimioprophylaxie par exemple peut décapiter l'infection et engendrer des tableaux clinico-biologiques abâtardis, responsables de retards diagnostiques préjudiciables pour le patient. Ainsi la prise en compte de données biologiques courantes de routine, facilement disponibles, mais non habituellement utilisées à cette fin, paraît alors susceptible de constituer un intéressant appoint. Soit parce qu'en situation de forte suspicion diagnostique on ne dispose pas, en pratique de ville, par exemple, de l'accès aux techniques de mise en évidence du pauciparasitisme; soit parce que la rencontre quasi fortuite d'un résultat extrême – hypocholestérolémie franche ou thrombopénie, par exemple – doit amener à mettre le paludisme au rang des options diagnostiques d'un état pathologique aigu non encore étiqueté [4].

A travers ce travail, nous avons essayé d'étudier les caractéristiques des perturbations biologiques portant sur la numération formule sanguine (NFS) ; la C-réactive protéine (CRP) ; le bilan lipidique et la lactico-déshydrogénase (LDH) du paludisme d'importation, chez des militaires ayant séjourné en République Démocratique du Congo (RDC) ou en Côte d'Ivoire (CI), se présentant avec un accès palustre confirmé par un diagnostic biologique.

A. PATIENTS ET METHODES

I. Patients

1– Type, lieu et période de l'étude

C'est une étude rétrospective réalisée au service de parasitologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès durant une période de 4 ans du Janvier 2012 à décembre 2015.

2– Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude tous les patients militaires ayant séjourné en Côte d'Ivoire (CI) ou en République démocratique de Congo (RDC) admis pour accès palustre pour lesquelles, un bilan biologique comprenant une NFS, une CRP, un bilan lipidique et une LDH a été réalisé.

Le diagnostic positif a été retenu sur la présence d'hématozoaires de *Plasmodium* sur la goutte épaisse et le frottis sanguin.

3– Critères de non-inclusion

N'ont pas été inclus dans cette étude les patients atteints du paludisme pour lesquelles ce bilan n'a pas été réalisé.

II. METHODES

1– Recueil des données

Les données concernant ces paramètres biologiques ont été recueillis à partir d'une fiche préétablie disponible au laboratoire de parasitologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Nous avons noté pour chaque patient l'âge, le sexe et l'espèce plasmodiale en cause, aussi la numération formule sanguine, la C-réactive protéine, le bilan lipidique, la glycémie, les transaminases et la lactico-déshydrogénase.

2- Techniques de diagnostics utilisées

La NFS a été obtenue sur automate Sysmex XT2000i®. Les paramètres biochimiques (la CRP, le bilan lipidique, la glycémie, les ASAT, ALAT et la LDH) ont été réalisés sur automate de biochimie Cobas 6000®. La confirmation biologique du paludisme a été faite sur la goutte épaisse et le frottis sanguin.

B. RESULTATS

I. Age et sexe

L'âge moyen des patients était de 33 ans, avec des extrêmes d'âge oscillants de 20 à 49 ans, ils étaient tous de sexe masculin.

II. Espèces plasmodiales

L'espèce plasmodiale la plus fréquemment retrouvée était *P. ovale* identifiée dans 60% des cas (n=18) suivie de *P. falciparum* dans 40% des cas (n=12).

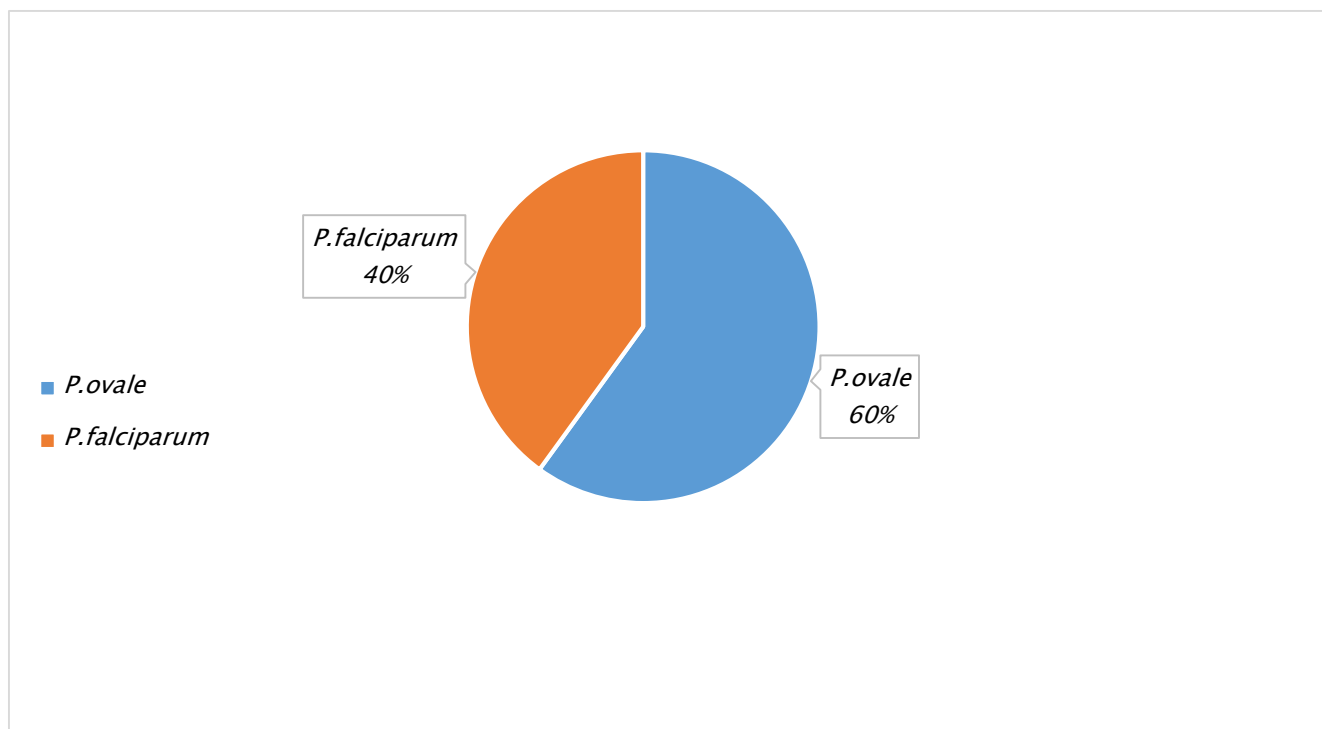


Figure1 : Répartition des cas en fonction des espèces plasmodiales.

III. Troubles hématologiques

1- Hémoglobine

Les taux d'hémoglobine ont varié entre 8,6 g/dl et 16 g/dl avec une moyenne de 13 g/dl. Parmi les 30 malades de notre échantillon ayant un bilan contenant l'hémoglobine, 57% (n=17) avaient un taux d'hémoglobine entre 13–16 g/L, alors

que 43% (n=13) avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 13 g/L, tandis qu'aucun patient n'avait une baisse profonde de l'hémoglobine (<7g/L).

Tableau 1 : Répartition des différentes valeurs d'hémoglobine.

Hémoglobine	<7 g/dl	7g/dl–13g/dl	13 g/dl–16g/dl
Nombre de cas	0	13	17
Pourcentage	0%	43%	57%

2– Plaquettes

La thrombopénie a été observée chez 90% des cas (n=27), avec des valeurs de plaquettes allant de 7G/L à 223G/L, et avec une moyenne de 95,56 G/L. Toutefois Seulement 10% de nos malades (n=3) avaient des valeurs normales des plaquettes.

Une thrombopénie profonde (plaquettes < 50 000 éléments/mm³) n'a été aperçue que chez 10% des cas (n=3) de notre échantillon.

3– Globules blancs

Le taux des leucocytes a été normal chez 86,7% des cas (n=26), avec une moyenne de 5687 éléments/mm³. Les valeurs variaient de 2930 à 11040 éléments/mm³.

La leucopénie n'a été observée que chez 10% des cas (n= 3), et l'hyperleucocytose chez un seul cas.

Tableau 2 : Répartition des différentes valeurs des globules blancs.

Leucocytes (G /L)	GB < 4G/L	4G/L < GB < 10G/L	GB > 10G/L
Nombre de cas	3	26	1
Pourcentage	10%	87%	3%

4- Lymphocytes

La moitié de nos malades (n=15) disposaient de valeurs basses (<1000 éléments/mm³) de lymphocytes, alors que les quinze autres malades, avaient des valeurs normales de lymphocytes.

IV. Paramètres du bilan lipidique

1- Cholestérol total

Le taux moyen de cholestérolémie était de 1,04 g/L avec des valeurs allant de 0,7 à 2,34 g/L. L'hypocholestérolémie a été observée chez 93% des cas (n=27). Alors que seulement 7% des patients (n=2) avaient des taux dans la fourchette du normal. Tandis qu'aucun patient n'a présenté une hypercholestérolémie.

Tableau 3 : Représentation des différentes valeurs du cholestérol total.

Cholestérol total (g/L)	< 1,6 g/L	1,6-2,4 g/L	> 2,4 g/L
Nombre de cas	27	2	0
Pourcentage	93%	7%	0%

2– Cholestérol LDL

Le taux moyen du cholestérol LDL était de 0,56 g/L avec des valeurs allant de 0,04 à 1,56 g/L. Parmi 23 patients impaludés, 96% (n=22) présentaient un taux bas de LDL cholestérol (<1,2g/L), alors qu'un seul cas avait un taux normal de LDL cholestérol.

3– Cholestérol HDL

Le taux moyen du cholestérol HDL était de 0,13 g/L avec des valeurs allant de 0,03 à 0,9 g/L. Parmi 25 patients impaludés avec un bilan du cholestérol HDL, 88% (n=22) présentaient des valeurs basses (< 0,35g/L), alors que seulement 12% des cas (n=3) présentaient des valeurs normales.

4– Triglycérides

Parmi les 27 patients malades avec bilan comprenant le taux de triglycérides, 85% (n=23) avaient un taux de triglycéridémie supérieur à 1,25g/L, alors que seulement 15% de nos patients (n=4) avaient des valeurs entre 0,35 et 1,25g/L.

Tableau 4 : Représentation des différents pourcentages des triglycérides.

Triglycérides (g/L)	0,35–1,25 g/L	> 1,25 g/L
Nombre de cas	4	23
Pourcentage	15%	85%

V. Glycémie

Le taux moyen de glycémie dans notre série était de 1,06g/L avec des valeurs variant de 0,7 à 1,56g/L.

L'hyperglycémie a été observée chez 22,3% des cas (n=6), alors qu'une glycémie normale a été constatée chez 70,3% des cas (n=19). Cependant une hypoglycémie à l'admission n'a été enregistrée que chez 7,4% des cas (n=2), sans que cette hypoglycémie ne soit sévère ($< 0,4\text{g/L}$).

Tableau 5 : Répartition des malades en fonction du taux de la glycémie.

Glycémie	$< 0,77\text{g/L}$	$0,77-1,26\text{ g/L}$	$>1,26\text{ g/L}$
Nombre de cas	2	19	6
Pourcentage	7,4%	70,3%	22,3%

VI. Paramètres enzymatiques

1- Lactate déshydrogénase

Le taux moyen de la LDH était de 308 UI/L avec des valeurs allant de 147UI/L à 691UI/L.

La lactate déshydrogénase a été normale dans 37,5% des cas (n=6), alors qu'elle a été élevée chez 62,5% des cas (n=10).

Tableau 6 : Représentation des différents pourcentages de la Lactate déshydrogénase.

LDH	< 230 UI/L	> 230 UI/L
Nombre de cas	6	10
Pourcentage	37,5%	62,5%

2– Transaminases

Vingt-neuf cas de notre série avaient un bilan comprenant les transaminases. Le taux moyen des ASAT a été de 25 UI/L et celui des ALAT de 29 UI/L. Seulement 7% des cas (n=2) disposaient des valeurs d'ASAT supérieures à 40UI/L, tandis que 13,7% de nos patients (n=4) détenaient des taux d'ALAT supérieurs à 40UI/L.

Les valeurs élevées de transaminases étaient toutefois à la limite du normal ne dépassant pas 60UI/L.

VII. Marqueurs de l'inflammation

C-réactive Protéine

Le taux moyen de la CRP chez nos patients était de 82 mg/L avec des valeurs allant de 1 à 298 mg/L. Parmi 28 patients impaludés disposant d'un bilan comprenant la CRP, 96,5% (n=27) présentaient un taux de CRP élevé, alors qu'un seul cas avait une CRP normale.

Tableau 7 : Répartition des malades en fonction du taux de la C-réactive protéine.

CRP	< 5mg/L	>5mg/L
Nombre de cas	27	1
Pourcentage	96,5%	3,5%

C. DISCUSSION

I. Données sur le parasite, agent du paludisme

1 – Aspects morphologiques

L'agent du paludisme est un protozoaire qui vit en intracellulaire chez l'homme. Après un passage transitoire dans les hépatocytes au début de l'infection, le parasite rejoint les globules rouges où il se loge. Par conséquent, différents stades du protozoaire sont observés chez l'homme : trophozoïte, schizonte, mérozoïte et gamétocyte.

Le trophozoïte présente un aspect et une taille qui varient en fonction de son âge et de l'espèce.

Le trophozoïte jeune par exemple, après coloration au Giemsa, présente habituellement un noyau punctiforme rouge foncé repoussé en périphérie par une vacuole incolore.

Parfois on observe aussi la présence d'un pigment malarique appelé hémozoïne issu du catabolisme de l'hémoglobine par le parasite coloré en brun noir.

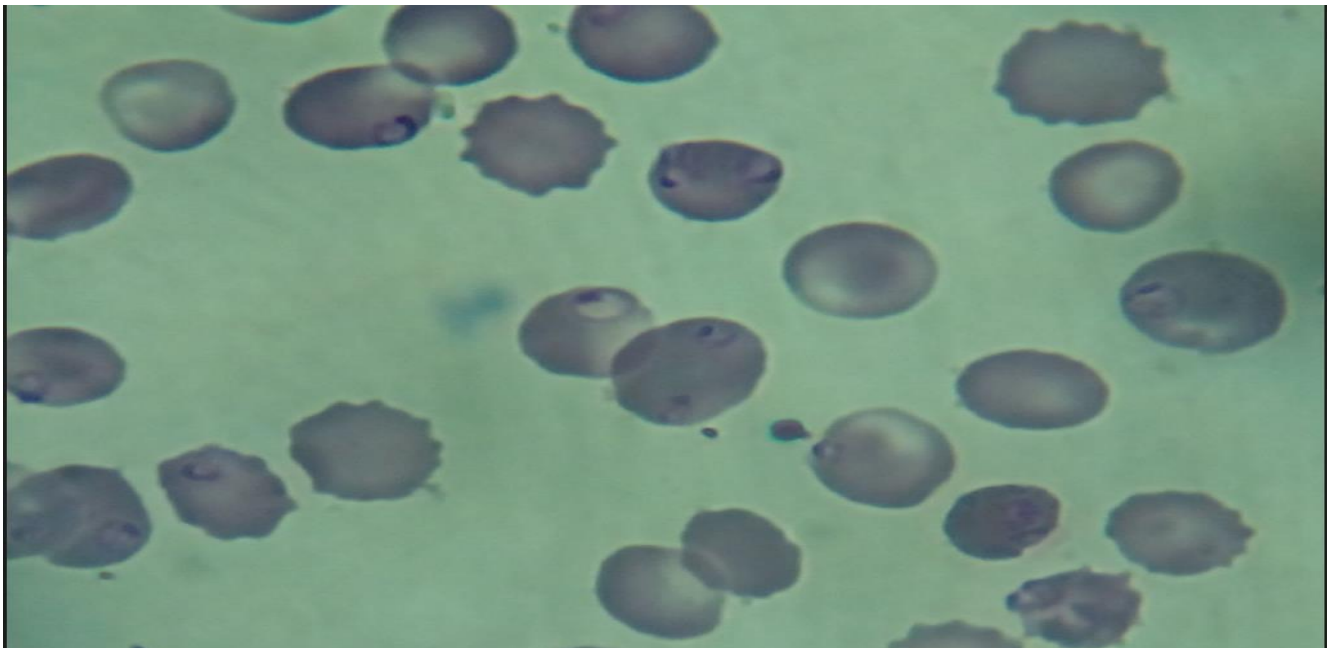
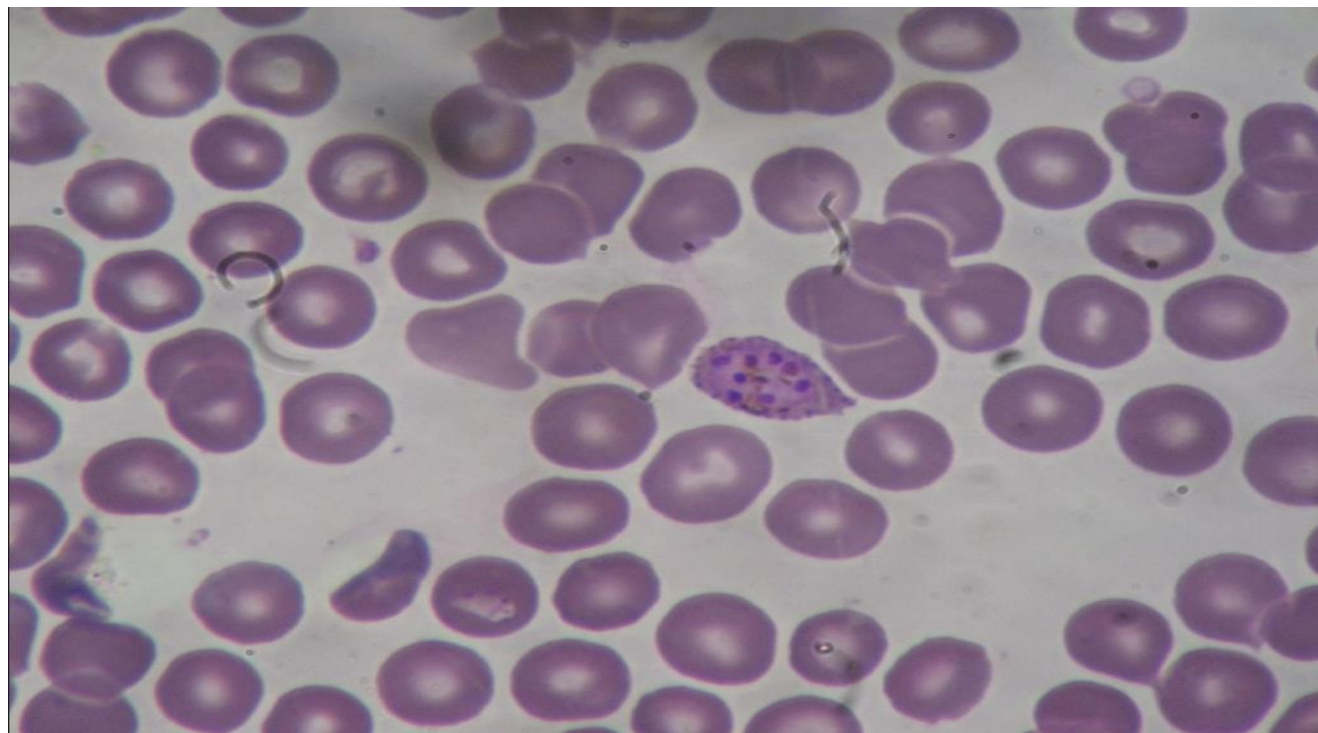


Figure 2 : Trophozoïtes de *P. falciparum* sur frottis sanguin (grossissement x1000) (Photo du service de parasitologie – Hôpital Moulay Ismail Meknès).

La succession de divisions intra-hépatocytaires (au début) ou intra-érythrocytaires du noyau du trophozoïte, phénomène appelé schizogonie, aboutit à la formation d'un élément parasitaire multinucléé occupant presque la totalité de la cellule. Cet élément est appelé schizonte.



**Figure 3 : Schizonte de *P. ovale* sur frottis sanguin (grossissement x1000)
(Photo du service de parasitologie – Hôpital Moulay Ismail Meknès).**

L'éclatement du schizonte libère des éléments unicellulaires appelés mérozoïtes. Après plusieurs cycles de schizogonie, certains mérozoïtes se transforment en éléments unicellulaires différenciés appelés gamétocytes, capables de s'engager dans une multiplication sexuée lorsqu'ils sont transmis au moustique vecteur (l'anophèle) lors d'un repas sanguin de ce dernier.

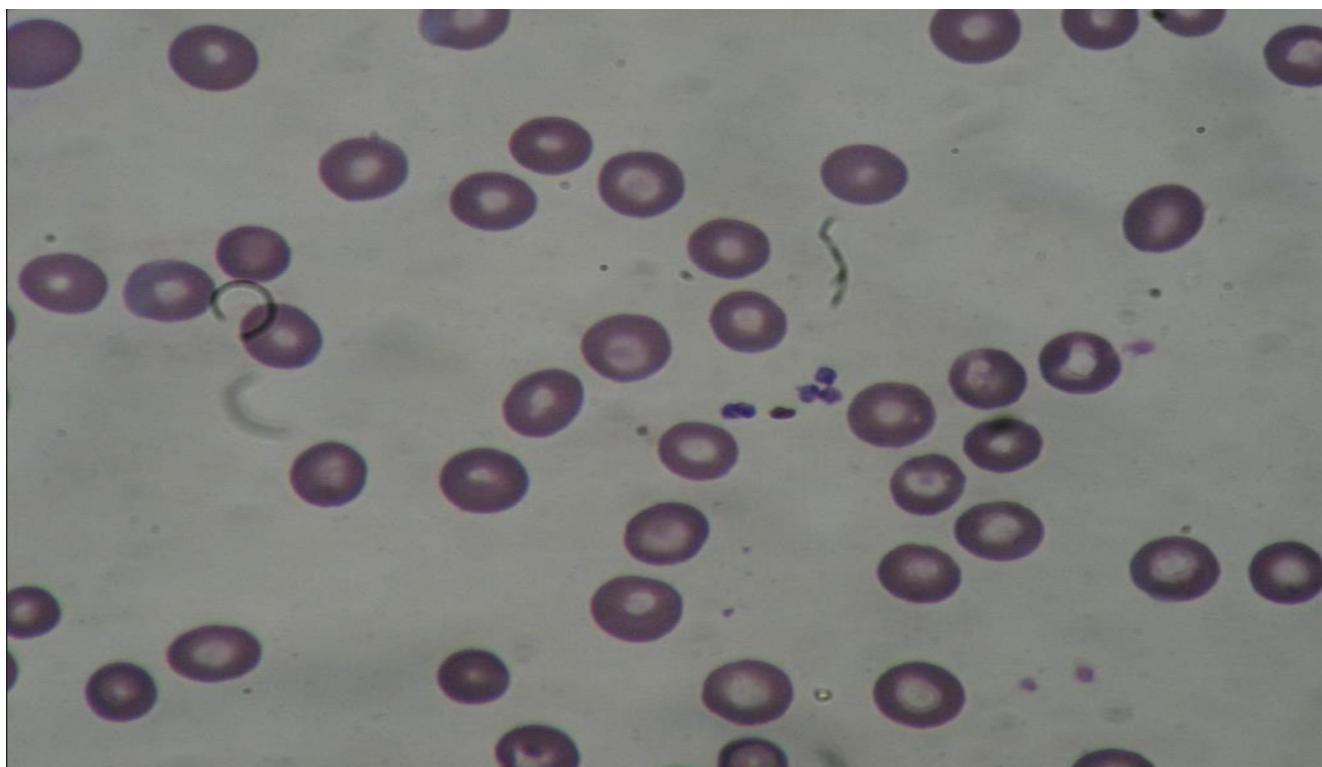


Figure 4 : Mérozoïtes de *P. malariae* sur frottis sanguin (grossissement x1000) (Photo du service de parasitologie – Hôpital Moulay Ismail Meknès).

On distingue les gamétocytes mâles et les gamétocytes femelles dont les formes sont variables aussi en fonction des espèces.

Chez le moustique d'autres formes correspondant à la multiplication sexuée sont observées : les microgamètes mâles flagellés et mobiles issus de trois divisions successives du gamétocyte mâle et le gamète femelle ou ovule issu de la maturation sans division du gamétocyte femelle.

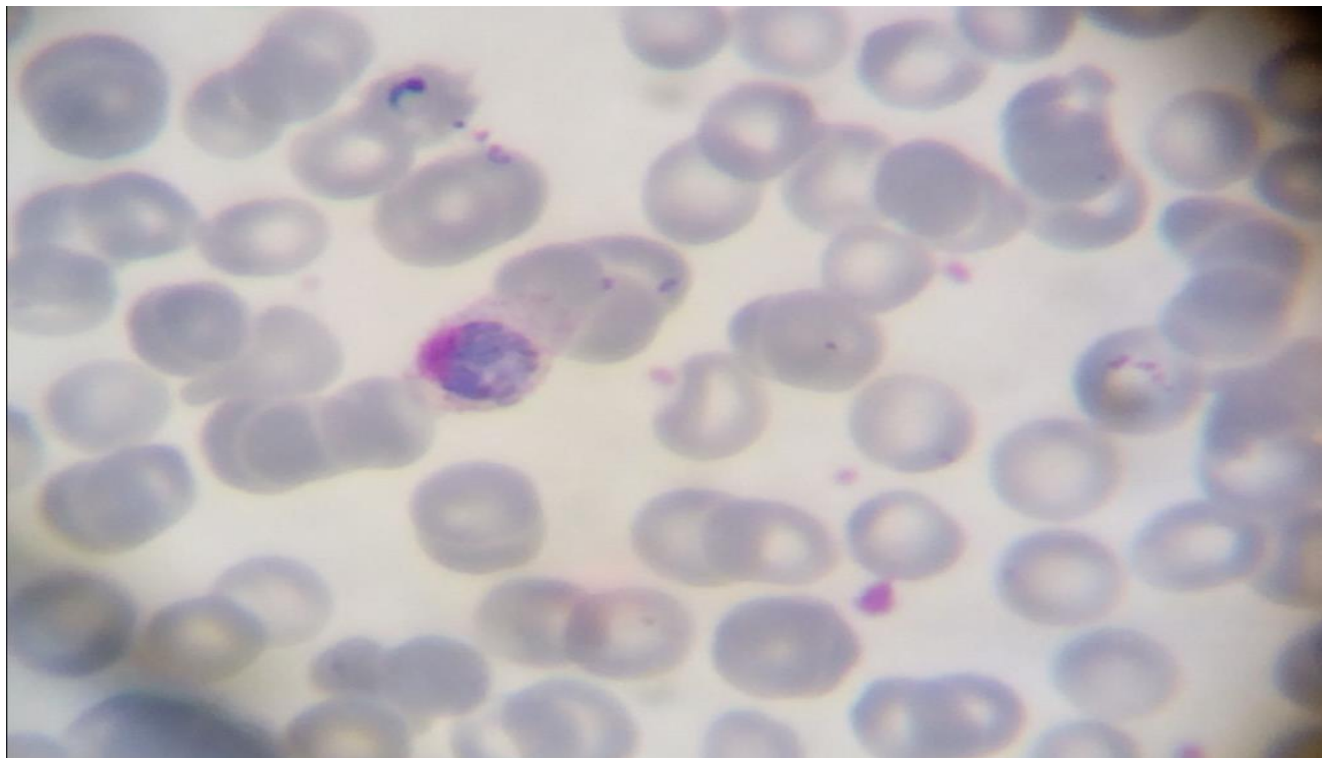


Figure 5 : Gamétocytes de *P. ovale* sur frottis sanguin (grossissement x1000) (Photo du service de parasitologie – Hôpital Moulay Ismail Meknès).

La fécondation de l'ovule par le microgamète male aboutit à la formation d'un élément mobile de forme allongée, appelé ookinète.

Ce dernier traverse la paroi intestinale et devient oocyste. Après maturation l'oocyste va contenir de nombreux éléments fusiformes appelés sporozoïtes. La rupture de l'oocyste aboutit à la libération des sporozoïtes dans la cavité générale de l'insecte. Grâce à leur mobilité, ils finissent par atteindre les glandes salivaires de l'anophèle d'où ils peuvent être transmis à l'homme.

2– Les antigènes du *Plasmodium*

A chaque phase et à chaque stade de son cycle, le parasite du paludisme produit un grand nombre d'antigènes. Le génome parasitaire comprend une capacité de codage pour environ 6 000 gènes. La panoplie d'antigènes exposés au système immunitaire est donc beaucoup plus vaste que celle de virus ou de bactéries. C'est ainsi que pour un seul de leurs stades évolutifs (mérozoïte par exemple) d'une seule

des quatre espèces plasmodiales (*P. falciparum* par exemple) qui parasite l'homme, le nombre des fractions antigéniques est probablement voisin de 2 000. Encore ne s'agit-il que des antigènes somatiques, constitutifs du parasite, auxquels il faudrait par conséquent ajouter les antigènes excrétés– secrétés, encore très imparfaitement connus.

2-1 Circum sporozoite protein (CSP)

Une protéine, située à la surface de la membrane externe appelée « circumsporozoïtique » (ou circum sporozoïte protein, CSP), domine le stade sporozoïte. Elle contient 412 acides aminés, dont 40% sont des séquences répétées en tandem qui ne semblent pas provoquer de réponse des cellules T. En revanche les épitopes non répétées de la CSP stimulent efficacement les cellules immunitaires, permettant la coopération avec les lymphocytes B et la production d'anticorps à forte affinité.

D'ailleurs chez les populations des zones endémiques, l'infection palustre induit de fortes réponses immunitaires humorales à travers ces antigènes de surface.

Ainsi, la formation de complexes antigènes–anticorps, au niveau de la CSP (Circum sporozoïte Surface Protéine) facilite la phagocytose des sporozoïtes et leur destruction dans les macrophages.

C'est pourquoi la CSP a été essayée comme vaccin et utilisée comme antigène pour les tests sérologiques. Quoique la variabilité qui existe entre peptide épitope (CSP) des sporozoïtes des différents types plasmodiaux rend difficile la création de ce vaccin.

2-2 Antigènes de surface du mérozoïte de *Plasmodium*

L'étude de certains antigènes de surface du mérozoïte du *Plasmodium* permet de contribuer à l'optimisation de candidats vaccinaux, mais également d'approfondir les connaissances de la biologie fondamentale de cet organisme.

La MSP1 (Mérozoïte Surface Protein 1) et l'AMA1 (Apical Mérozoïte Antigen 1) figurent parmi les antigènes de surface du *Plasmodium* les plus étudiés dans le cadre du développement d'un vaccin contre la malaria. En effet, l'immunité anti-mérozoïte pourrait agir indirectement sur le parasite et sa cellule hôte, au moment où les antigènes spécifiques de ces stades sont exprimés par l'hépatocyte infecté. Mais encore lors du stade érythrocytaire, pendant lequel l'opsonisation se fait au niveau de la surface des mérozoïtes limitant ainsi l'invasion érythrocytaire. D'où l'intérêt de ces molécules dans le domaine de la recherche [5].

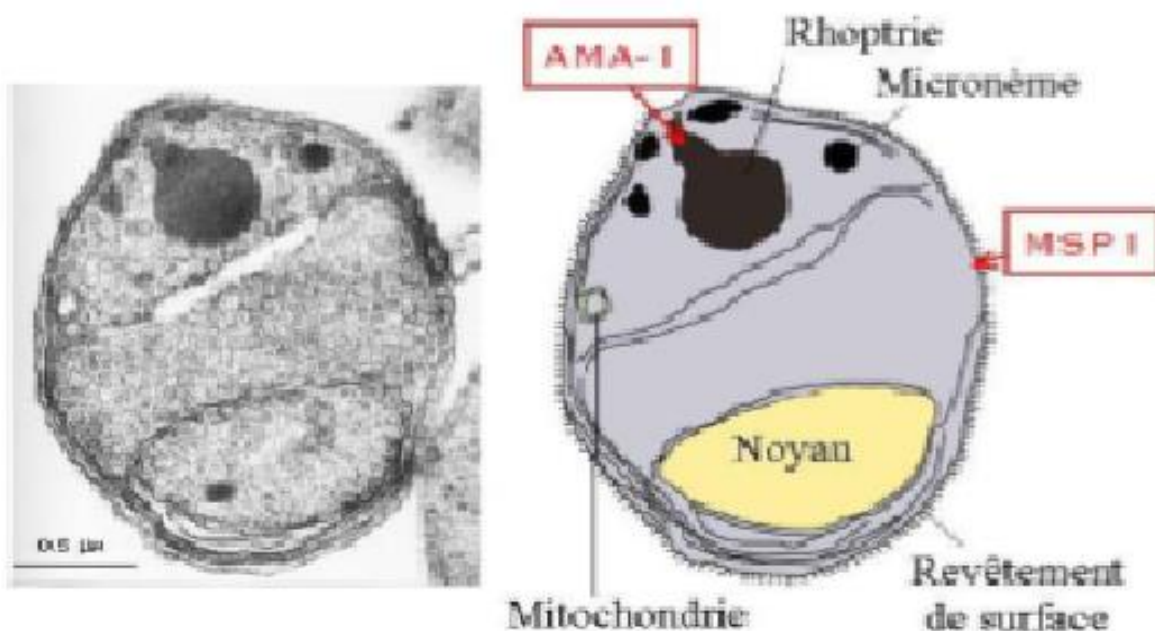


Figure 6 : Photo et représentation schématique d'un mérozoïte de *P. falciparum*. La localisation de quelques antigènes de surface est indiquée en rouge (Source : www.pasteur.fr).

2-2-1 Mérozoïte Surface Protein 1 (MSP1)

A lui seul, le gène codant pour l'un des antigènes majeurs de la surface du mérozoïte (MSP-1), a une taille proche de celle d'un génome viral comme celui du VIH.

En effet, la MSP-1 est impliquée dans l'invasion érythrocytaire par le parasite, et elle subit plusieurs coupures protéolytiques au cours du processus de maturation du mérozoïte.

Dans une première phase, sont ainsi produits quatre fragments peptidiques, parmi lesquels la partie C-terminale d'environ 42 KDa (MSP1-42) qui reste accrochée à la membrane du mérozoïte. Pendant la seconde phase, qui survient au moment même de l'invasion, MSP1-42 est lui-même scindé en deux fragments d'environ 33 KDa et 11 KDa (historiquement appelé MSP1-19). Cette dernière coupure est essentielle pour le succès de l'invasion, bien que le mécanisme du processus n'ait pas encore été élucidé.

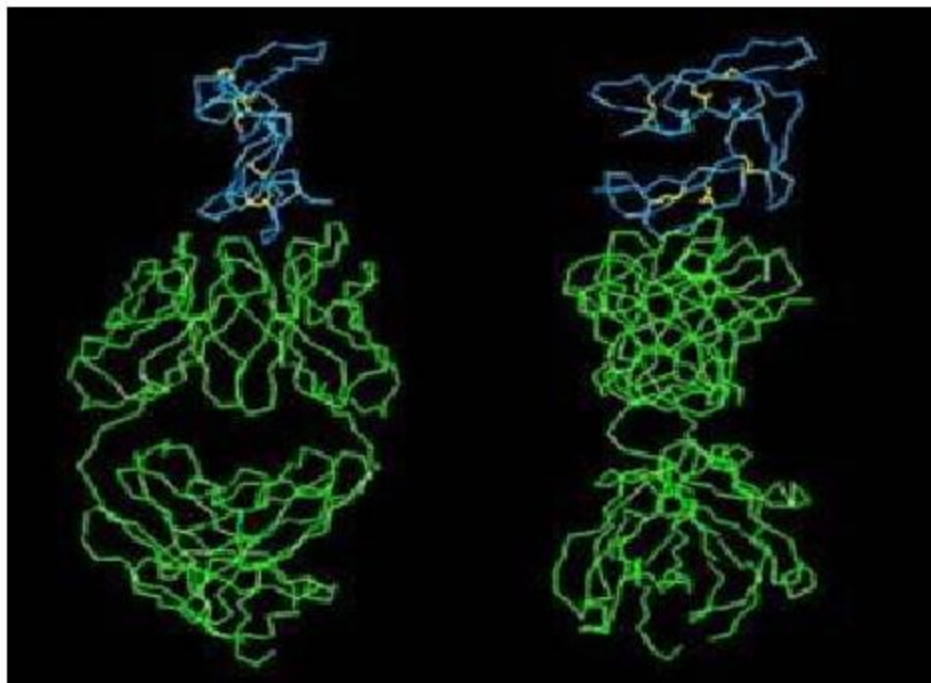


Figure 7 : Deux vues orthogonales de MSP1-19 de *P. falciparum* (en bleu) sous forme de complexe avec un fragment Fab d'un anticorps monoclonal spécifique (en vert) (Source : www.pasteur.fr).

La comparaison structurale entre MSP1-42 et MSP1-19 pourrait aider à analyser l'importance de la maturation protéolytique de MSP-1, nécessaire pour l'entrée du mérozoïte dans le globule rouge. Ces comparaisons pourraient également aider à mettre en évidence les régions impliquées dans l'interaction du parasite avec la cellule hôte. La structure de ces dérivés polypeptidiques pourrait révéler la distribution spatiale des résidus polymorphiques et la position des épitopes protecteurs, informations-clés pour la conception optimale de candidats vaccinaux [5].

2-2-2 Apical Mérozoïte Antigen 1 (AMA1)

L'AMA1 est une protéine membranaire produite par les organelles apicales du mérozoïte. Pendant l'invasion érythrocytaire, la protéine se répartit sur toute la surface du parasite et, de même que MSP1, subit une série de coupures protéolytiques. Bien que la fonction d'AMA1 ne soit pas encore bien caractérisée au niveau moléculaire, son importance dans le processus d'invasion a été démontrée par des études d'immunisation dans des modèles animaux.

2-3 Antigènes érythrocytaires de *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum* Erythrocyte Membrane Protein 1)

Après l'invasion érythrocytaire, le *P. falciparum* exprime le facteur de virulence PfEMP1 (*P. falciparum* Erythrocyte Membrane Protein 1), qui est ensuite présenté à la surface de l'érythrocyte. Cette protéine parasitaire de 300—500 kDa, exprimée dans les « knobs » à la surface du globule rouge parasité, interagit avec des récepteurs spécifiques des cellules de l'hôte lors de la séquestration parasitaire, et confère à la cellule infectée la capacité de s'auto-agglutiner, et d'adhérer à d'autres cellules saines ou d'être séquestrée par les cellules endothéliales vasculaires de différents tissus [6].

Par ailleurs, dans le génome du *P. falciparum*, la protéine PfEMP1 est codée par une soixantaine de gènes appartenant à la famille des gènes var. Ce groupe de gènes, principalement situés dans les régions subtelomériques du chromosome, est caractérisé par une fréquence élevée de recombinaison génique à l'origine d'une grande diversification du répertoire des gènes var. La conséquence directe de ce polymorphisme génique est une grande variation antigénique de PfEMP1, qui permet au parasite d'échapper au système immunitaire de l'hôte et d'avoir un grand nombre de phénotypes d'adhésion associé à la séquestration parasitaire [7].

Les phénomènes d'agglutination et de séquestration induits par les érythrocytes infectés sont en lien direct avec de nombreux effets pathogènes du parasite.

3– Cycle biologique

Le *Plasmodium* est un parasite intracellulaire possédant un cycle biologique complexe, caractérisé par une reproduction asexuée dans le corps humain, et une reproduction sexuée chez l'anophèle femelle [8]. Chez l'homme le cycle est lui-même scindé en 2 phases :

- **La phase hépatique ou pré-érythrocytaire (= exo-érythrocytaire)** : elle correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique.
- **La phase sanguine ou érythrocytaire** : elle correspond à la phase clinique de la maladie.

3-1 Cycle chez l'homme

3-1-1 Schizogonie pré-érythrocytaire

Les sporozoïtes transmis à l'homme par l'anophèle femelle au cours de son repas sanguin demeurent pendant une demi-heure dans la peau, la lymphe et le sang.

Les macrophages en détruisent quelques-uns, mais la plupart gagnent les hépatocytes.

C'est ainsi qu'ils deviennent schizontes pré-érythrocytaires ou « corps bleus » (formes multi-nucléées). Ensuite ils éclatent après 7 à 15 jours de maturation, et libèrent des milliers de mérozoïtes (10 000 à 30 000 en fonction des espèces).

Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, une schizonie hépatique retardée est observée due à certains sporozoïtes intra-hépatiques restant quiescents (hypnozoïtes). En effet, la libération de mérozoïtes dans le sang survient plusieurs mois après la piqûre du moustique. Ceci explique les reviviscences tardives observées avec ces deux espèces. Les hypnozoïtes n'existent pas dans l'infection à *P. falciparum* (pas de rechute immédiate), dans celle de *P. Knowlesi* et ils n'ont pas été observés dans l'infection *P. malariae*, bien qu'il puisse y avoir des rechutes tardives.

Le cycle pré-érythrocytaire dure en moyenne 6 jours pour *P. falciparum*, 8 jours pour *P. vivax*, 8-9 jours pour *P. knowlesi*, 9 jours pour *P. ovale* et 13 jours pour *P. malariae*.

3-1-2 Schizogonie érythrocytaire

Durant la phase érythrocytaire, les érythrocytes sont envahis par les mérozoïtes, se transforment en trophozoïtes puis en schizontes érythrocytaires. Ainsi, les globules rouges sont détruits, puis se libèrent plusieurs mérozoïtes qui vont aller parasiter de nouvelles hématies et ainsi reprendre le cycle érythrocytaire.

Sans traitement, les parasites évoluent au même rythme. Tous les schizontes érythrocytaires arrivent à maturation au même moment, c'est alors que les globules rouges, en grand nombre et par période, se détruisent : toutes les 24 heures pour *P. knowlesi* ; toutes les 48 heures à l'origine de fièvre tierce pour *P. falciparum*, *P. vivax* ou *P. ovale* ; et toutes les 72 heures responsable de fièvre quarte de *P. malariae*. En pratique la fièvre tierce due au *P. falciparum* est rarement synchrone.

Après de nombreux cycles schizogoniques, certains trophozoïtes vont être détournés du cycle érythrocytaire pour former les gamétocytes, première étape d'une phase sexuée chez l'hématozoaire. Les gamétocytes vont poursuivre leur développement s'ils sont absorbés par un anophèle femelle.

3-2 Cycle chez l'anophèle femelle

Chez l'individu malade, des gamétocytes sont absorbés par l'anophèle femelle lors d'un repas sanguin. Ces gamétocytes se concentrent vers l'estomac du moustique et deviennent des gamètes.

Grâce au processus d'exflagellation du gamète mâle, les gamètes femelles sont fécondés ; se forme alors un zygote appelé ookinète. Ce dernier se fixe sur la paroi stomacale en formant l'oocyste. Une division méiotique suivie par plusieurs mitoses s'opère, et des sporozoïtes sont générés. Ces derniers se libèrent après l'éclatement de l'oocyste, et se fixent sur les glandes salivaires attendant la prochaine piqûre infectante. En fonction des espèces mis en cause, et de la température extérieure, ce cycle dure 10 à 40 jours [9].

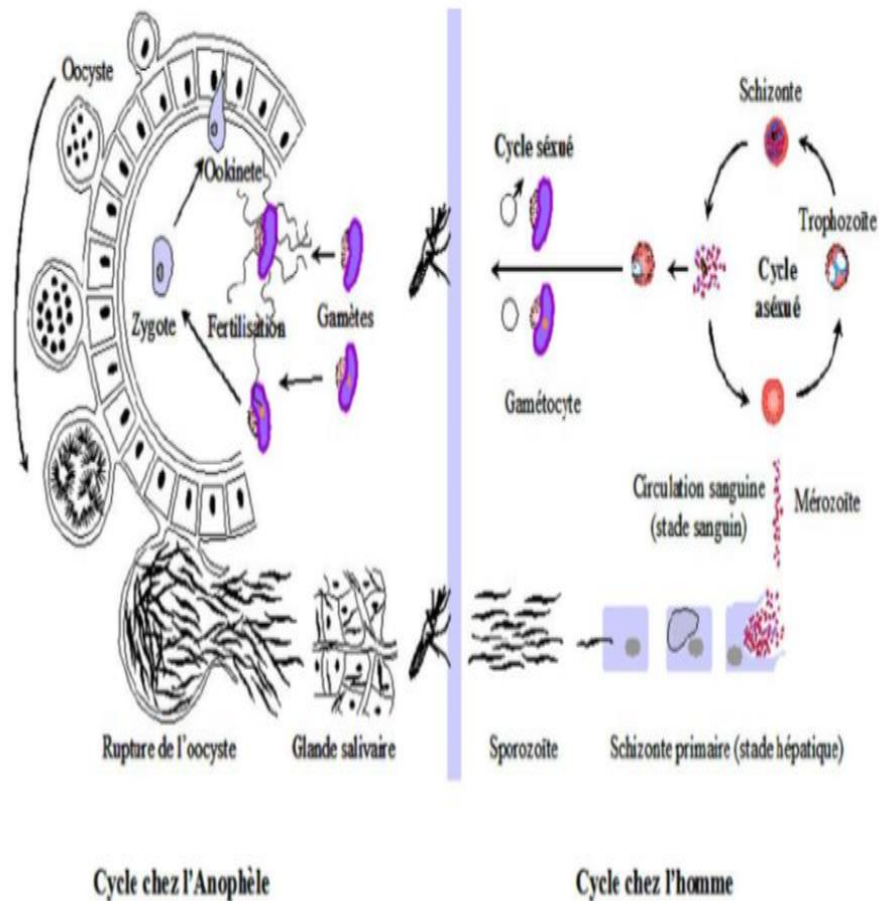


Figure 8 : Le cycle du *Plasmodium* chez l'anophèle femelle (FR.Wikipedia.org).

4-Transmission

Dans la plupart du temps, le paludisme est transmis de nuit par une piqûre de moustique, l'anophèle femelle. Des cas de transmission congénitale, transfusionnelle, et par greffe d'organe, ont cependant été observés. Ces modes de transmissions restent toutefois exceptionnels et n'influent pas sur l'épidémiologie. En outre, la transmission dépend de paramètres liés au parasite, au vecteur, à l'hôte humain et à l'environnement [10].



Figure 9 : insecte du genre anophèle en position oblique (angle 45°) sur un support.

(https://www.ird.fr/var/ird/storage/images/media/ird.fr/dic/fas/semestre-1_2013/427/anophele/468593-2-fre-FR/anophele.jpg)

Une vingtaine d'espèces d'Anopheles est répertoriée localement à travers le monde. La plupart de ces espèces vectrices piquent la nuit. Les anophèles se reproduisent dans l'eau et chaque espèce à ses préférences. Certaines par exemple prospèrent dans l'eau douce de faible profondeur à l'image des flaques, des rizières et des empreintes laissées par les sabots d'animaux.

La transmission est plus intense aux endroits où les espèces vectrices ont une durée de vie relativement longue (ce qui permet au parasite de compléter son cycle de développement à l'intérieur du moustique) et piquent plutôt les êtres humains que les animaux.

Les africains sont plus particulièrement touchés, puisque 90 % des décès par le paludisme surviennent en Afrique. En effet, les conditions climatiques favorisent la

transmission de l'endémie, puisqu'elles agissent sur l'abondance et la survie des moustiques. Dans beaucoup d'endroits la transmission est saisonnière avec un pic pendant la saison des pluies. Ainsi, des épidémies de paludisme peuvent survenir lorsque le climat et d'autres conditions favorisent soudainement la transmission dans les régions où les populations sont peu ou pas immunisées. Elles surviennent également lorsque des personnes faiblement immunisés se déplacent sur des sites de transmission intense.

L'immunité humaine est également un facteur important chez les adultes dans les zones de transmission de modérées à intenses ; elle se développe suite à des années d'exposition, mais ne représente pas une protection totale bien qu'elle réduise le risque de complications. C'est pourquoi en Afrique, la plupart des décès surviennent chez les enfants, alors que dans les zones faiblement exposées où la population est peu immunisée, tous les groupes d'âge y sont sensibles [2].

Personnes à risque

Environ la moitié de la population mondiale est exposée au paludisme. La grande partie des cas atteints et des décès surviennent en Afrique subsaharienne. Toutefois, l'Asie, l'Amérique latine, et dans de moindres mesures, le moyen orient sont également affectés. En 2015, 95 pays étaient confrontés à une transmission continue du paludisme. Les groupes de population les plus assujettis sont :

- **Les jeunes enfants** vivant dans des zones de transmission stable qui n'ont pas encore développé une immunité les protégeant contre les formes les plus sévères de la maladie.
- **Les femmes enceintes non immunisées** : le paludisme entraîne des taux élevés de fausses couches et peut provoquer des décès maternels.
- **Les femmes enceintes semi-immunisées** dans les régions de forte transmission : Le paludisme peut entraîner des fausses couches et un faible poids de

naissance chez le nouveau-né, en particulier lors de la première et de la seconde grossesse.

- **Les personnes vivant avec le VIH/sida.**
- **Les voyageurs internationaux en provenance de régions exemptes de paludisme** car ils ne sont pas immunisés.
- **Les immigrants venus de régions d'endémie et leurs enfants** qui vivent dans des zones exemptes de paludisme et qui retournent dans leur pays d'origine, car leur immunité a diminué ou disparu [11].

II. Les limites de normalité de certains paramètres biologiques chez l'homme

1- L'hémogramme

1-1 Hémoglobine et hématies

L'hémoglobine, est une métalloprotéine contenant du fer, présente essentiellement dans le sang au sein des globules rouges . Elle a pour fonction de transporter l'oxygène (O₂) depuis l'appareil respiratoire vers le reste de l'organisme. Elle libère ce gaz dans les tissus afin d'y permettre la respiration cellulaire aérobie, laquelle, à travers le métabolisme, fournit l'énergie des processus biologiques essentiels à la vie. Il s'agit donc d'un composant essentiel du globule rouge et d'un ingrédient incontournable pour l'hématopoïèse qui se déroule dans la moelle osseuse. Les valeurs normales chez le sujet sain dépendent du sexe et de l'âge :

- Homme adulte : 13 à 18 g/dl ;
- Femme adulte : 12 à 16 g/dl ;
- Nouveau-né : 14 à 23 g/dl [12].

La diminution du taux de l'hémoglobine au-dessous de ces valeurs seuils définit ce qu'on appelle une anémie. Il s'agit d'une anomalie biologique et clinique qui est assez fréquente, et qui peut avoir plusieurs origines. Quand il s'agit d'un défaut dans la production des globules rouges au niveau de la moelle osseuse, on parle d'anémie d'origine centrale. Dans ce cas, les hématies du sang périphérique les plus jeunes, appelées réticulocytes, sont également produites en faible quantité. Leur taux dans le sang ne dépasse pas 120 000 éléments/mm³. On parle alors d'anémie arégénérative.

Par contre, les anémies d'origine périphérique, dues à la dégradation des hématies dans le sang périphérique, après avoir quitté la moelle osseuse, se caractérisent par un taux de réticulocytes supérieur à 120 000 éléments/mm³. Les étiologies de ce type d'anémie sont dominées par les hémorragies et les hémolyses.

Pour l'anémie hémolytique on distingue normalement 2 cas de figures :

- Anémies hémolytiques d'origine corpusculaire consécutive à un défaut dans les constituants des hématies (anomalies membranaires, enzymatiques ou de l'hémoglobine).
- Anémies hémolytiques extra-corpusculaires dues à des facteurs externes au globule rouge (destruction par un agent mécanique, immunitaire, toxique ou infectieux).

Parmi les agents infectieux responsables de ce dernier type d'anémie figure le *Plasmodium*, protozoaire agent du paludisme.

D'autres paramètres biologiques permettent de mieux caractériser une anémie. En effet le volume globulaire moyen (VGM) des hématies est un paramètre mesuré par les automates ou par le rapport entre l'hématocrite et le nombre d'hématies par litre. Sa valeur normale est de 82 à 98 fl (femtolitres= 10^{-15} litre). En pratique, on retient généralement les définitions suivantes :

Microcytose :

- VGM < 80 fl. chez l'adulte ;
- VGM < 70 fl. chez l'enfant entre 1 et 4 ans ;

Macrocytose :

- VGM > 100 fi chez l'adulte ;
- VGM > 95 fi chez l'enfant entre 1 et 4 ans ;

Normocytose :

- $80\text{fl} < \text{VGM} < 100\text{ fl}$ chez l'adulte ;
- $70\text{ fi} < \text{VGM} < 95\text{ fl}$ chez l'enfant entre 1 et 4 ans [12].

Les anémies hémolytiques sont régénératives souvent normocytaires, parfois discrètement macrocytaires à cause du nombre élevé de réticulocytes (de taille plus grande que celle des hématies plus âgées) qui peut aller jusqu'à 20 à 60 % des

hématies. Un autre paramètre est aussi important à considérer pour l'orientation diagnostique lors d'une anémie, c'est la teneur globulaire moyenne en hémoglobine (TGMH). Elle correspond au poids moyen d'hémoglobine contenue dans une hématie (hémoglobine divisée par le nombre d'hématies). Les valeurs normales sont de 27 à 32 pg par cellule [12]. Les anémies avec faible TGMH sont dites hypochromes et celles avec un taux normal sont dites normochromes. Les anémies hémolytiques d'une manière générale et celle due au paludisme d'une manière particulière sont d'habitude normochromes normocytaires.

1-2 Leucocytes sanguins

Les leucocytes ou globules blancs sont des cellules également produites dans la moelle osseuse. On les retrouve dans le sang, la lymphe, les organes lymphoïdes ainsi que dans de nombreux tissus conjonctifs de l'organisme. Ils permettent la protection immunitaire de l'organisme contre des agressions d'éléments extérieurs. Leur taux dans le sang varie en fonction de l'âge :

- **Naissance** : 10 à 26 giga/L ;
- **3 mois** : 6 à 12 giga/L ;
- **1 an** : 6 à 15 giga/L ;
- **3 à 6 ans** : 10 à 15 giga/L ;
- **10 à 12 ans** : 4,5 à 13,5 giga/L ;
- **Adulte** : 4 à 10 giga/L.

Chez l'adulte, les valeurs sont identiques chez l'homme et la femme [12].

Les valeurs au-delà des valeurs seuils définissent :

- **L'hyperleucocytose** : leucocytes > 10 giga/L ;
- **La leucopénie** : leucocytes < 4 giga/L.

Les leucocytes recouvrent principalement trois familles de cellules : les lymphocytes impliqués dans la reconnaissance spécifique des antigènes, les monocytes qui ont une fonction de phagocytose et les granulocytes (ou polynucléaires) impliqués dans les infections bactériennes, parasitaires et dans les allergies. Au sein de cette dernière famille, on distingue trois types de cellules : les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles. La numération des éléments figurés du sang est complétée par une formule sanguine qui donne le nombre de chacune des catégories de leucocytes par unité de volume.

Les normes sont les suivantes chez l'adulte :

- **Lymphocytes** : 1–4 giga/l.
- **Monocytes** : 0,1–1 giga/l.
- **Polynucléaires neutrophiles** : 1,5–7 giga/l.
- **Polynucléaires éosinophiles** : 0,05–0,5 giga/l.
- **Polynucléaires basophiles** : 0,01–0,05 giga/l.

L'enfant a une tendance à l'hyperleucocytose pendant la première année de vie, associée à une lymphocytose prédominante physiologique à cette période.

Les valeurs référentielles du nouveau-né sont :

- **Polynucléaires neutrophiles** : 6–26 giga/l.
- **Lymphocytes** : 2–11 giga/l.
- **Monocytes** : 0,4– 3,1 giga/l.

Après l'âge de 4ans ces valeurs rejoignent progressivement celles de l'adulte vers 10 à 12 ans.

1-3 Plaquettes sanguines

Les plaquettes sanguines sont des éléments figurés du sang, formées par fragmentation des mégacaryocytes, grandes cellules contenues dans la moelle osseuse. Les thrombocytes ne sont donc en fait pas des cellules complètes mais uniquement de petits fragments.

Au sein de hémogramme, quelque soient l'âge et le sexe, les valeurs normales sont comprises entre 150 et 400 giga/l. On parle de thrombopénie quand le taux des plaquettes est inférieur à 150 giga/l et de thrombocytose ou hyperplaquettose quand ce taux est supérieur à 400 giga/l [12].

2- Les marqueurs de l'inflammation

2-1 C-réactive protéine

C'est une glycoprotéine de poids moléculaire 120 000 Da, formée par l'union de 5 sub-unités identiques. Cette protéine porte son nom en raison de sa propriété de se précipiter au contact du polysaccharide C du pneumocoque [13]. Elle est principalement produite par le foie et sa production est induite par les cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-6 (IL-6) [14,15].

Dans la réponse inflammatoire, cette protéine se lie aux cellules altérées et aux substances étrangères facilitant leur opsonisation, la sécrétion de cytokines et l'activation du complément. Son augmentation est spécifique de l'inflammation [16]. D'ailleurs, la cinétique de la CRP est rapide puisqu'elle commence à augmenter dès la 6^{ème} heure, alors qu'elle diminue 48h après la fin de l'agression et se normalise en une dizaine de jours [17,18].

Les valeurs usuelles de la CRP sont comprises entre 0 - 5 mg /L [19].

2-2 Vitesse de sédimentation

La vitesse de sédimentation correspond à la vitesse à laquelle les globules rouges du sang tombent dans un tube gradué vertical laissé au repos. La distance parcourue par les globules rouges sédimentés dans ce tube est alors mesurée en millimètres à une heure (seule donnée prise en compte en pratique). Une mesure après deux heures est parfois réalisée [16]. En effet, les protéines de l'inflammation, chargées négativement, entraînent la formation de rouleaux de globules rouges, ce qui augmente cette vitesse. Il s'agit d'un test simple et peu onéreux qui reste toutefois non spécifique et peu sensible.

Les facteurs diminuant la VS sont la polyglobulie, la macrocytose et l'hypoprotéinémie. Au contraire, l'anémie, la microcytose et la présence de protéines monoclonales l'augmentent.

Elle est normalement inférieure à 5mm à la première heure [14].

2-3 Procalcitonine

La procalcitonine (PCT) est une protéine connue comme précurseur de la calcitonine. Elle est synthétisée dans les cellules C de la thyroïde. Au cours des syndromes infectieux, la procalcitonine est également sécrétée dans divers organes (foie, poumons, reins....etc) sous l'effet des endotoxines bactériennes et des cytokines inflammatoires.

À l'état normal, la concentration de procalcitonine est très faible dans le plasma : < 0,5 ng/mL [20].

La procalcitonine s'élève lors de l'infection des infections graves bactériennes fongiques ou parasitaires. C'est un marqueur biologique important, plus sensible que la CRP.

2-4 Fibrinogène

Le fibrinogène est une glycoprotéine constituée de 6 chaînes peptidiques identiques 2 à 2, de poids moléculaire 330 000 Da [14]. Il est synthétisé essentiellement dans le foie, mais aussi faiblement, par les mégacaryocytes. Il est destiné principalement à se transformer en fibrine et à former le caillot au cours de la coagulation. C'est aussi un marqueur de la phase aiguë de l'inflammation.

Les valeurs de référence chez l'adulte sont situées entre 2 et 4 g/L soit 6 à 12 $\mu\text{mol/L}$ [12].

2-5 Haptoglobine

L'haptoglobine est une glycoprotéine très riche en sucre, constituée dans sa forme monomère la plus simple de quatre chaînes polypeptidiques 2α et 2β [13]. Elle est capable de fixer l'hémoglobine, d'où son nom. Elle est aussi une protéine de la phase aiguë de l'inflammation [22].

Par dosage immunologique, son taux normal varie entre 0,5 et 1,5 g/L [13].

Ce taux sérique s'élève douze heures après le début du processus inflammatoire, pour atteindre un maximum 24 à 36 heures plus tard.

Lors d'une hémolyse le taux de l'haptoglobine diminue.

2-6 Orosomucoïde

C'est une protéine alpha 1 riche en acide sialique et en sucre, de faible poids moléculaire (40 000 Da), synthétisée principalement dans le foie mais également par les polynucléaires neutrophiles et les monocytes. Elle s'élève fortement dans les états inflammatoires alors qu'elle diminue en cas d'ictère hépatocellulaire et d'infection intestinale et dans le syndrome néphrotique par fuite urinaire.

Sa concentration normale varie entre 0,6 et 1,2 g/L.

Lors de l'accès palustre, les cytokines (TNF, IL1, IL6 ...) stimulent la synthèse hépatique de l'orosomucoïde provoquant ainsi son augmentation [21].

3– Le bilan lipidique

3-1 Cholestérol total

Le cholestérol provient pour une part des aliments, mais surtout de la biosynthèse hépatique, selon un mécanisme soumis à une régulation métabolique très fine [20].

Il joue un rôle essentiel dans la structure des membranes, et il est le précurseur des hormones stéroïdiennes et des acides biliaires. Le cholestérol est excrété dans la bile en l'état, ou après transformation en acides biliaires [22].

Dans le sang, le cholestérol circule au sein de lipoprotéines classées selon leur densité en ultracentrifugation analytique, en lipoprotéines de haute densité ou HDL (High Density Lipoprotein), de basse densité ou LDL (Low Density Lipoprotein), de très basse densité ou VLDL (Very Low Density Lipoprotein) [20].

Les valeurs usuelles sont entre 1,6 et 2,4 g/L soit 4,1 et 6,2 mmol/L [19].

3-2 Cholestérol HDL

Le cholestérol HDL (ou le bon cholestérol) est synthétisé en premier lieu par le foie et, à un degré moindre, par les cellules de l'intestin grêle, sous forme de précurseurs (« HDL naissantes ») comprenant des phospholipides, du cholestérol, de l'Apo E et de l'Apo A [22].

Les taux normaux du cholestérol HDL sont entre 0,35 et 0,75 g/L soit 0,9 et 2 mmol/L [19].

3-3 Cholestérol LDL

Le cholestérol LDL (ou mauvais cholestérol) est le principal transporteur du cholestérol, principalement dans sa forme estérifiée. Les LDL se forment à partir des VLDL via les IDL [22].

Les valeurs de référence sont comprises entre 1,2 – 1,7g/L (3,1 à 4,4mmol/L).

3-4 Triglycérides

Les triglycérides servent de réserve énergétique. Ils ont une double origine : exogène (aliments) et endogène (synthèse hépatique) [20].

Les valeurs usuelles des triglycérides sont entre 0,35 et 1,25 g/L soit 0,4 et 1,4 mmol/L [19].

4- La Glycémie

La glycémie correspond à la quantité de glucose contenue dans le sang et est habituellement exprimée en grammes par litre de sang. De son maintien dépendent en particulier le fonctionnement cérébral dangereusement atteint au-dessous de 1,65 mmol/L et certains troubles hydroélectrolytiques (coma hyperosmolaire) lors des fortes hyperglycémies.

Les valeurs usuelles de la glycémie, qui est une constante biologique fondamentale sont situées entre :

- 0,77 et 1,07g/dl à jeun (4,2 à 6 mmol/L PM=180).
- Moins de 1,5 g/L (soit < 8,2 mmol /L) en post prandiale [19].

5– Le bilan enzymatique

5-1 Lactate déshydrogénase (LDH)

La lactate déshydrogénase (LDH) est une enzyme présente dans de nombreux organes (cœur, foie, muscle, rein...) et cellules notamment les hématies.

Elle catalyse la réaction suivante :

Acide pyruvique + NADH, H <-----> Acide lactique + NAD [13].

Les valeurs usuelles sont entre : 100–230 UI/L.

5-2 Transaminases

Les transaminases (ou aminotransférases, terme recommandé), qui catalysent le transfert d'un groupe aminé d'un acide alpha-aminé à un acide alpha-cétonique, sont actives dans le foie, le cœur et les muscles. Elles passent dans le sérum en cas de cytolysse hépatique ou musculaire [20].

Les deux principales réactions de transamination sont catalysées par les transaminases ASAT ou TGO et ALAT ou TGP [21].

5-2-1 ASAT (aspartate amino-transférase) ou TGO (la transaminase glutamo-oxaloacétique)

L'ASAT est essentiellement présente dans le cœur, mais on la trouve aussi dans le foie, le rein et les muscles [13].

Valeurs usuelles 4–40 UI/L (cinétique UV à 37°C) [19].

5-2-2 ALAT (Alanine Amino transférase) ou TGP (La transaminase glutamo-pyruvique)

Elle est essentiellement présente dans le foie mais on la trouve aussi dans le cœur et le rein [13].

Valeurs usuelles 4–40 UI/L (Cinétique UV à 37°) [19].

III– Les perturbations biologiques induites par l’infection palustre

1– Perturbations hématologiques

1-1 Anémie

Les mécanismes de l'anémie palustre sont l'objet de plusieurs études [23–25]. De nombreux facteurs ont été signalés, mais les mécanismes eux-mêmes restent controversés [26–31].

Les facteurs étiologiques qui semblent être les plus importants sont :

- La destruction accrue et la phagocytose des érythrocytes infectés et non infectés.
- La suppression de l'érythropoïèse par la production d'érythropoïétine relativement altérée.
- La dysérythropoïèse médullaire, en partie sous l'influence des cytokines, dont le TNF- α , produites par le parasite.
- La lyse auto-immune des hématies parasitées et normales.
- L'hyperfonctionnement réticulo-endothélial.

Ces facteurs à eux seuls ne peuvent pas expliquer adéquatement la gravité et l'étendue de l'anémie, puisque l'anémie peut persister pendant plusieurs semaines après le traitement antipaludéen efficace [32–36]. Cependant, bien que la base physiopathologique pour le développement de l'anémie au cours du paludisme ne soit pas encore bien comprise, mais la participation des cytokines et d'auto-anticorps dans cette infection a été examinée [27, 35, 37–42]. Certains travaux ont suggéré que l'anémie sévère est associée à la prédominance des lymphocytes T-auxiliaires¹ (T-helper 1), caractérisées par des niveaux de production élevés du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) par rapport à l'interleukine-10 (IL-10), et inversement, ils ont

remarqué une protection contre cette anomalie quand le rapport a été en faveur de IL-10 [43–44].

D'autres cytokines et chimiokines, en particulier celles impliquées dans la migration et l'activité des macrophages, telles que le facteur inhibiteur de la migration (MIF) et la protéine chimiotactique monocyttaire-1 (MCP-1), peuvent être également responsables de l'anémie [34, 45–46].

D'ailleurs, des anticorps dirigés contre des antigènes de la membrane érythrocytaire, qui sont également présents dans les infections paludéennes, pourraient agir en détruisant hématies parasitées et non parasitées. Toutefois, dans les formes plus douces de l'anémie palustre, on pourrait considérer que la destruction des érythrocytes parasités en soi pourrait expliquer le phénomène, mais il n'y a pas de données importantes à l'appui de cette conclusion [34, 45–46].

Un autre mécanisme, est celui décrit récemment chez certains malades traités à base des dérivés de l'artémisinine et chez qui une anémie hémolytique a été observée dans un délai de 10 à 20 jours (voire plus) après le début du traitement [47].

Cependant, à la différence de l'enfant, l'anémie profonde est très rare chez l'adulte avec une fréquence régulièrement inférieure à 10 % [48–51]. Elle serait probablement encore plus rare chez les sujets non immuns qui n'ont pas d'anémie préexistante. Ainsi, une anémie d'emblée profonde (hémoglobine < 7 g/dl) traduit souvent une erreur de diagnostic comme une fièvre bilieuse hemo-globinurique [52], une complication (hémorragie digestive sévère) ou une anémie préexistante. De plus, ce critère n'a pas de valeur pronostique chez l'adulte [50–54], et il semble peu pertinent pour définir l'accès pernicieux d'importation.

Tableau 8 : Tableau comparatif de l'anémie observée dans notre série et celles observées dans d'autres études.

Etude	Lieux et années de l'étude	Pourcentage des cas avec anémie
Kyriacou DN et <i>a/</i>. [55] (n=20)	Los Angeles (USA) 1979–1993	35%
Proença E et <i>a/</i>. [58] (n=205)	Lisbonne (Portugal) 1998–1995	60%
B.Lmimouni et <i>a/</i>. [57] (n=145)	Rabat (Maroc) 2000–2009	43,9%
Rodrigues et <i>a/</i>. [56] (n=71)	Porto Velho (Brésil) 2013	46,5%
Notre Série (n=30)	Meknès (Maroc) 2012–2015	43%

Dans notre étude, 43% des sujets (n=13) étaient anémiques (Hb<13g/dl) ; alors qu'aucun patient n'a présenté une anémie grave (Hb<7g/dl).

Nos résultats étaient en concordance avec ceux de Rodrigues et *a/*., et Lmimouni B et *a/*., qui représentaient respectivement 46,5% et 43,9% [56–57]. Alors qu'ils étaient inférieurs aux résultats de l'étude de Proença et *a/*., qui étaient de 60% [58].

Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'échantillon de Proença et *a/*. [58], contient des enfants et pas seulement des adultes, alors qu'il faut distinguer deux groupes de patients selon l'âge lors des études portant sur le paludisme, car cette pathologie est plus pourvoyeuse d'anémie quand il s'agit d'enfants.

Une autre raison qui peut être évoquée, devant ce pourcentage d'anémie élevé, c'est que notre série d'étude était constituée pour la plupart des cas de paludisme simple non compliqué, alors que des formes graves de paludisme étaient présentes chez 9% de l'échantillon de Proença dont 32% d'eux étaient compliqués de décès.

L'origine mixte de l'anémie semble aussi avoir un rôle dans cette différence constatée. En effet, l'échantillon de Proença contient des sujets âgés de plus de 60 ans, et des femmes (29%). Deux catégories du panel qui sont plus susceptibles d'avoir une anémie ferriprive préexistante. Du coup, ce type d'anémie peut aussi contribuer à surestimer les pourcentages enregistrés par cette étude.

1-2 Thrombopénie

La thrombopénie est une perturbation importante de l'hémogramme, elle accompagne souvent le paludisme indépendamment de l'espèce plasmodiale en cause et du tableau clinique. C'est un très bon signe d'orientation diagnostique qui peut être utilisé comme un marqueur sensible mais non spécifique pour une infection active à *Plasmodium* [59]. Cependant, ce trouble biologique n'est pas constant et rarement symptomatique, et sa valeur pronostique est encore controversée. Selon Erhart et *al.*, les patients fébriles avec un taux de plaquettes $<150\text{G/L}$, sont 12 à 15 fois plus susceptibles d'avoir un accès palustre que le groupe témoin, surtout pour un groupe de patients avec un contexte clinique et épidémiologique évocateur [60]. La thrombopénie est donc un bon signe suggestif du paludisme et les trophozoïtes doivent être recherchés dans le sang de tous les malades issus d'une zone d'endémie et qui ont un taux de plaquettes inférieur à $150\,000\text{ éléments/mm}^3$ [61]. Par conséquent, cette perturbation de l'hémogramme est plus informative que l'anémie qui est peu fréquente au début de l'accès palustre.

En 2007, sur 1543 accès à *P. falciparum* diagnostiqués en France, la moyenne du taux d'Hb était de 12,4 g/dl pour les accès simples, et de 11,5 g/dl pour les accès graves, contrairement à la thrombopénie qui était plus marquée avec des moyennes de 125 000 pour les accès simples et 81 000 éléments /mm³ pour les accès graves [62].

En 2000, Imbert dans une série faite au Sénégal avait montré qu'une thrombopénie inférieure à 100.000 éléments /mm³, constituait un facteur de gravité indépendant, majorant la létalité des autres critères de l'OMS [63].

De plus, il a constaté une association significative entre l'amélioration du niveau de conscience et l'élévation du taux de plaquettes aux différents contrôles effectués en cours d'hospitalisation. Cet état de fait avait été remis en question par Moulin et *al.*, mais les travaux de Gerardin et *al.* ont confirmé que ce trouble biologique avait effectivement une valeur prédictive de décès et pouvait être considéré comme un facteur de mauvais pronostic en cas de paludisme [61, 64].

D'ailleurs, les mécanismes possibles conduisant à cette thrombocytopénie sont multiples, et peuvent être des mécanismes immunitaires, le stress oxydatif, les modifications des fonctions spléniques et une interaction directe entre le *Plasmodium* et les plaquettes. Certains auteurs ont suggéré aussi la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) comme un mécanisme important responsable de thrombopénie, mais d'autres n'ont trouvé aucune preuve ou n'ont presque jamais vu du CIVD dans aucun de leurs patients, y compris ceux avec thrombocytopénie grave [65]. Parmi les mécanismes décrits également comme facteur causal de la thrombocytopénie lors du paludisme, notamment à *P. falciparum*, figure la destruction périphérique induite par ce dernier, dans lequel des complexes immuns générés par les antigènes paludéens, conduisent à la séquestration des plaquettes altérées par les macrophages dans la rate.

D'un autre côté, dans la phase aiguë du paludisme, les plaquettes se trouvent hypersensibles et elles augmentent les concentrations de protéines spécifiques de plaquettes telles que la β -thromboglobuline (β TG), et le facteur plaquettaire 4 (PF4). Également elles renforcent la production du thromboxane A2 et de la prostacycline. Ces plaquettes hypersensibles vont améliorer alors les réponses hémostatiques, ce qui explique pourquoi les épisodes hémorragiques sont rares dans les infections paludéennes aiguës, malgré la thrombocytopénie significative [66].

Tableau 9 : Tableau comparatif de la thrombopénie observée dans notre série avec celles observées dans cinq autres études.

Etude	Lieux et années de l'étude	Pourcentage de cas avec thrombopénie
Al Fandari et al. [67] (n=111)	Tourcoing(France) 1989-1994	85,6%
Proença E et al. [58] (n=205)	Lisbonne(Portugal) (1998-1995)	70%
B.Lmimouni et al. [57] (n=145)	Rabat (Maroc) (2000-2009)	73,2%
Antinori S et al. [68] (n=35)	Italie (2011)	82%
Mabiala-Babela et al. [69] (n=269)	Brazzaville (Congo) (2012-2013)	63,2%
Notre étude (n=30)	Meknès (Maroc) (2012-2015)	90%

Dans notre étude la thrombocytopénie a été observée chez 90% de nos patients (n=27).

Ce résultat est en corrélation avec d'autres études [67–68]. Néanmoins, les études de Proença et *al.* et de Lmimouni B et *al.* n'ont reporté ce trouble que chez à peu près 70% des malades [57–58]. Aussi Mabilia–Babela et *al.* n'ont observé ce trouble qu'après de 63,2% des cas de leur étude [69].

En effet, l'échantillon choisi par Mabilia et *al.*, était composé des cas de paludisme autochtone et non pas d'importation, où 15,5% des cas avaient une insuffisance pondérale et 34,5% des cas présentaient une anémie hypochrome microcytaire. Ces éléments regroupés orientent vers une anémie d'origine mixte chez une partie de l'échantillon ; hémolytique par phagocytose des érythrocytes infectés et non infectés et ferriprive préexistante à l'étude par carence en fer.

L'anémie ferriprive est souvent accompagnée d'une légère thrombocytose, qui peut camoufler la thrombopénie palustre et participer ainsi à abaisser les pourcentages enregistrés de thrombopénie par cette série d'étude.

Pour l'étude de Lmimouni B et *al.*, seulement 41% des patients de l'échantillon avaient un bilan comprenant la numération plaquettaire, elle manquait essentiellement dans les données des étrangers originaires des zones d'endémie, amenés à effectuer une formation au Maroc, mais aussi dans les données des marocains. Ce manque de données peut influencer les résultats trouvés par cette série d'étude et mène à la sous-estimation de cette perturbation [57].

1-3 Leucopénie

Une leucopénie modérée est volontier rapportée dans le paludisme; elle est attribuée à une augmentation du pool marginal et à une diminution du pool circulant. L'absence d'hyperleucocytose est quasiment constante et peut avoir une valeur d'orientation dans un état fébrile au retour d'une zone tropicale.

Normalement au cours du paludisme, les lymphocytes sont la lignée la plus touchée parmi les leucocytes.

La physiopathologie de cette lymphopénie reste discutée ; plusieurs hypothèses ont été évoquées, dont :

- La séquestration des lymphocytes dans les tissus ou les organes actifs tels que la rate.
- Un rétrocontrôle négatif suite à une hyperstimulation immunitaire ou dans le cadre d'un échappement immunitaire du parasite.
- Une réduction de la durée de vie des lymphocytes suite à l'expression des facteurs apoptotiques Fas et FasL (observée dans un modèle animal) [70].

Ces phénomènes ont très probablement contribué à l'état lymphopénique chez la moitié de nos patients. Valeur située entre les deux valeurs de l'étude de Chagnon et *a/.* et Richards et *a/.* qui représentaient respectivement 44% et 63% [4-71].

Tableau 10 : Tableau comparatif de lymphopénie observée dans notre série et celles observées dans deux autres études.

Etude	Années et lieux	Pourcentage des patients lymphopéniques
Chagnon et <i>al.</i> [4] (n=64)	Toulon (France) 1985–1991	44%
Richards et <i>al.</i> [71] (n=89)	London (Royaume-Unis) 1994	63%
Notre série (n=30)	Meknès (Maroc) 2012–2015	50%

Rodrigues-da-Silva et *al.* ont montré qu’au bout de quinze jours après le traitement, quand aucun parasite n'a été détecté chez les patients infectés par le *P. falciparum* et par le *P. vivax*, le nombre de lymphocytes était similaire à celui des sujets témoins, cela indique que cette période de temps était suffisante pour que les patients atteignent l'homéostasie lymphocytaire [56].

D'un autre côté, la leucopénie a été observée chez 10% des cas de notre étude. Ce résultat est en concordance exacte avec les résultats de Winters et *al.* et Ladhani et *al.*, qui ont été respectivement de 10% et 10,2% [65, 72], et inférieur aux résultats de la série d'Arnaez et *al.* [73]. La différence constatée entre notre échantillon et celle d'Arnaez pourrait être expliquée par la nature de l'échantillon choisi par Arnaez, formé exclusivement d'enfants qui ont souvent une tendance physiologique à une hyperleucocytose surtout pour les bas âges.

Tableau 11 : Tableau comparatif de la leucopénie observée dans notre série avec celles observées dans d'autres études.

Etude	Lieux et années de l'étude	Pourcentage des patients ayant une leucopénie
Winters et <i>al.</i> [72] (n=86)	New York (Etats unis) 1968–1975	10%
Richards et <i>al.</i> [71] (n=89)	London, (Royaume– unis) (Entre janvier et juillet 1994)	7%
Ladhani et <i>al.</i> [65] (n=1369)	Kilifi (Kenya) 2000	10,2%
Arnaez et <i>al.</i> [73] (n=60)	Madrid (Espagne) 1995–2007	23%
Mabiala–Babela et <i>al.</i> [69] (n= 269)	Brazzaville (Congo) 2012–2013	2,23%
Notre série (n=30)	Meknès (Maroc) 2012–2015	10%

En outre, la variation du taux des leucocytes est dynamique. De ce fait, l'amélioration clinique des patients s'accompagne souvent d'un retour à la normale de ce taux, d'où son utilité pour la surveillance clinique [56].

2– Perturbations inflammatoires et immunologiques

2–1 Perturbations inflammatoires

2–1–1 C–Réactive–Protéine

Le paludisme entraîne une mortalité et une morbidité élevées dans diverses régions tropicales. Ainsi, des mesures pour identifier la gravité de cette maladie sont nécessaires afin d'instituer une thérapie en temps opportun et éviter les complications. La protéine C–réactive, est le marqueur de l'inflammation le plus utilisé en pratique, en raison de son début de montée et de sa cinétique rapide. Elle se lie à des cellules hôtes, y compris endommagées comme des globules rouges parasités par le paludisme, entraînant leur élimination par les deux mécanismes immunitaires : humoraux et cellulaires [74].

Au cours de l'accès palustre, les cellules mononuclées activées par le *Plasmodium* produisent des cytokines de l'inflammation, telles que le Tumor Necrosis Factor (TNF), l'interleukine 1 (IL 1) ou l'interleukine 6 (IL 6) [75–76]. Ces cytokines stimulent la synthèse hépatique des protéines de la réaction inflammatoire comme la CRP afin de freiner l'invasion du *Plasmodium* et moduler la réponse immunitaire entraînant ainsi, l'élimination par le mécanisme immunitaire, tant humoral que cellulaire, des cellules hôtes endommagées, y compris les érythrocytes infectés par le *Plasmodium* [77, 79–80].

De ce fait des corrélations fortes ont été observées entre les niveaux de CRP et de la parasitémie [78].

À cet égard, l'étude d'Agarwal et *al.* impliquait des mesures séquentielles des concentrations sériques de la CRP chez les patients atteints du paludisme, sur une période de sept jours. Les valeurs les plus élevées de la CRP moyenne ont été observées le deuxième jour du traitement. Cette constatation est compatible avec le

fait que l'augmentation de la parasitémie se produit jusqu'à 18 heures après l'initiation de la chimiothérapie antipaludique [74].

En outre, la mesure de la CRP peut être utile dans la compréhension de la pathogenèse du paludisme grave et peut être utilisée également comme un indicateur discriminant des différentes formes cliniques du paludisme [81]. Partant de ce fait, Kamgaing et *al.* ont trouvé une différence significative des valeurs de la CRP entre les enfants avec un paludisme grave et ceux ayant un paludisme simple [82]. Dans le même sens d'autres auteurs, ont constaté que les patients qui sont morts à cause du paludisme avaient des niveaux de CRP significativement plus élevés que les patients qui ont survécu, et que les taux de CRP étaient significativement plus élevés chez les patients présentant de multiples complications que chez les patients présentant des complications uniques. Encore, la CRP de l'admission était plus élevée que la CRP des patients qui ont été traités [83]. Des constatations similaires ont été observées par Paul et *al.* et Bainik Adhikari dans leurs études [81, 84].

A propos du même sujet, Hurt N et *al.*, ont aussi mis en évidence que la CRP est connue comme un marqueur de morbidité et de mortalité lors du paludisme et que la valeur de la CRP a été en corrélation étroite avec les autres complications et peut éventuellement prédire la gravité de l'accès palustre [85]. Une étude d'Assam est également parvenue à la même conclusion [84].

Tableau 12 : Tableau comparatif des valeurs de CRP observées dans notre série avec celles observées dans d'autres études.

Etude	Années et lieux	Pourcentage de patients avec CRP élevé
Y.Hansmann et <i>a/</i>. [88] (n=188)	Strasbourg(France) (1984–1995)	94,4%
P. Bourée et <i>a/</i>. [87] (n=25)	Kremlin–Bicêtre(France) 2000	100%
Notre Série (n=30)	Meknès (Maroc) (2012–2015)	96,5%

Les résultats obtenus à partir de notre étude ont montré que 96,5% de nos patients avaient des taux élevés de CRP avec une moyenne estimée à 82,27mg/L. Ces résultats sont en accord avec les résultats de la littérature [21, 83, 86–88]. 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.

2–1–2 Procalcitonine (PCT)

La procalcitonine est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, dont le rôle physiologique reste inconnu hormis d'être le précurseur de la calcitonine [89]. Ce marqueur serait intéressant pour repérer les infections bactériennes ou parasitaires graves quand un patient présente une inflammation. Mais une forte élévation peut aussi s'observer dans quelques autres situations, comme dans les brûlures étendues, la pneumonie chimique et le coup de chaleur [90]. Du coup, on peut observer des faux négatifs et des faux positifs. Toutefois malgré l'existence de ces faux–négatifs et positifs, la PCT est le meilleur biomarqueur pour différencier

infection bactérienne ou parasitaire, d'infection virale ou d'inflammation d'origine non infectieuse.

Dans une méta-analyse parue dans "Clinical Infectious Diseases" et regroupant 1386 patients, la spécificité de l'élévation de la PCT était de 81 % vs 67 % pour la CRP [91]. Encore la surveillance de la décroissance de ses taux sous antibiotiques permet de diminuer la durée de ces traitements [89].

Non seulement la procalcitonine s'élève fortement dans les infections bactériennes, mais aussi lors des infections parasitaires systémiques comme le paludisme [16, 92].

En effet, la principale situation où la PCT est augmentée, en dehors des infections bactériennes ou fongiques, est le paludisme [93–94]. Les taux atteints sont fréquemment importants, de l'ordre de 20 µg/L, y compris dans les accès simples sans troubles neurologiques.

Chez l'enfant hospitalisé pour un paludisme sévère, la PCT est un marqueur biologique plus sensible que l'IL-6 lors de la phase initiale de l'accès, et surtout sa baisse est plus nette pour témoigner de l'efficacité du traitement [97].

D'autre part, le taux initial a également une valeur pronostique : dans une étude réalisée au Gabon, le seul malade qui avait un taux supérieur à 100 ng/mL est décédé d'un accès pernicieux [97].

De même, une étude récente réalisée en Mars 2016, a relevé qu'aucun des patients de leurs séries, atteints du paludisme compliqué, n'a présenté des niveaux de PCT dans les limites du normal et que la détermination de la PCT à l'admission a révélé de meilleurs résultats par rapport à la CRP [98].

D'autres auteurs ont montré que la procalcitonine peut être utilisée comme marqueur de gravité du paludisme notamment à *P. falciparum*, et cela à travers des observations faites en Côte d'Ivoire établis sur 30 enfants [99].

Ils ont remarqué aussi que les enfants atteints du paludisme grave avaient tous des taux plasmatiques de procalcitonine supérieurs à 10 ng/ml, et ceux atteints de paludisme simple avaient un taux plasmatique de procalcitonine situé entre 2 ng/ml et 10 ng/ml, sans atteindre 10 ng/ml et ceci indépendamment de la charge parasitaire [99].

Chiwakata et *al.* et Al Nawas et *al.*, ont atteint les mêmes conclusions, en prouvant dans leurs travaux que le taux plasmatique de procalcitonine était plus élevé chez les patients atteints du paludisme grave que ceux atteints du paludisme simple à *P. falciparum* [100–101].

Dans le même sens, Zhong et *al.* ainsi que Hollenstein et *al.* ont rapporté tous des taux élevés de procalcitonine dans les formes sévères du paludisme. Ces taux étaient en corrélation avec la parasitémie initiale [93, 102].

Signalons enfin, que l'accès palustre est l'une des situations où l'on retrouve des taux circulants de TNF α très importants tout en sachant que la PCT est produite en quantité importante après une perfusion de TNF α chez l'homme [95–96].

2-1-3 Vitesse de sédimentation

La vitesse de sédimentation (VS) est le marqueur classique du syndrome inflammatoire. Au cours du paludisme la VS est accélérée, vu la concentration plasmatique élevée des immunoglobulines. Cependant, la cinétique lente de l'ascension de ce marqueur le rend sans grand intérêt au moment du diagnostic.

Dans une étude comparative entre l'intérêt de la CRP et de la VS lors du paludisme, douze patients avaient une VS normale, alors que la CRP était toujours élevée. La même étude a conclu sur que la VS semble être insuffisante pour faire un diagnostic rapide du syndrome inflammatoire, et que la CRP représente un examen complémentaire nettement préférable, pour l'orientation diagnostique et la surveillance du paludisme [87].

De même, le manque de spécificité de l'élévation de ce paramètre est évident, étant donné que d'autres études n'ont pas montré de différences significatives pour l'ascension de VS entre les patients paludéens et ceux atteints d'autres affections fébriles [103].

Eriksson et *al.* ont observé également que la VS n'était sensible qu'une fois sur deux dans leur étude [104]. Ce manque de sensibilité et la dissociation entre une VS normale et une CRP élevée ont déjà été constatés dans d'autres pathologies inflammatoires, y compris chez l'enfant [105].

2-1-4 Fibrinogène

L'hémostase est le processus physiologique qui permet de limiter les pertes sanguines après une effraction vasculaire. Elle permet la constitution d'un caillot amarré au niveau de la brèche vasculaire. Ce caillot est constitué de plaquettes agrégées retenues par un filet de fibrine. Lors d'une plaie vasculaire, l'exposition du sous-endothélium va favoriser l'adhésion des plaquettes à la paroi du vaisseau par l'intermédiaire du facteur de Von Willebrand (FvW). Les plaquettes vont être activées et vont permettre la fixation du fibrinogène qui relie les plaquettes les unes aux autres. Le clou plaquettaire instable est ainsi formé. Le sous-endothélium va libérer le facteur tissulaire qui va à son tour directement activer le facteur VII. Le facteur VII activé va enclencher la réaction de coagulation, qui est une cascade de réactions enzymatiques dont le but est la transformation du fibrinogène (soluble) en fibrine (insoluble).

Chaque facteur de coagulation est une enzyme ou une coenzyme (fibrinogène-facteur I, thrombine-FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII, FXIII). Une fois la fibrine stabilisée, le caillot ainsi formé est stable. La fibrinolyse est l'étape ultime permettant la dissolution du caillot et la restitution de la fluidité sanguine [106].

Lors du paludisme la coagulation est en général peu perturbée, avec élévation des produits de dégradation de la fibrine, élévation du facteur VIII et du fibrinogène, et une baisse de l'antithrombine III et du taux de prothrombine [107].

Par conséquent un saignement significatif ne survient que chez 5% des adultes lors d'un épisode du paludisme grave [108].

Une étude faite par Carolyn Gray et Alister Craig, a révélé que des taux élevés de fibrinogène protègent contre le paludisme grave à *P. falciparum*, et ceci par l'inhibition de l'adhésion de ce dernier à une molécule d'adhésion intracellulaire (ICAM-1). A l'inverse, une hypofibrinogénémie peut augmenter la sensibilité au paludisme sévère et favoriser la propagation de l'infection [109].

Une autre étude d'Omoigberale et *al.* a révélé que les enfants qui ont une infection palustre présentent des proportions d'activité fibrinolytique diminuées, par contre les taux de fibrinogène sont proportionnellement élevés, ce qui peut contribuer à un processus thromboembolique chez ces enfants, et augmenter donc le risque de mortalité par le paludisme [110].

Dans le même sens Y.Hansmann et *al.* ont constaté lors de leur étude réalisée à Strasbourg entre 1984 et 1995 sur 210 sujets atteints du paludisme, que le taux moyen de fibrinogène a été plus important chez les patients avec une forme grave du paludisme, qu'avec ceux qui ont une forme simple. Pourtant cette hyperfibrinogénémie n'a été notée que chez 28, 9% des patients [88].

2-1-5 Haptoglobine

L'haptoglobine est une glycoprotéine principalement synthétisée par le foie. Elle est présente chez tous les mammifères, mais son polymorphisme n'a été retrouvé que chez l'homme [111]. Sa concentration plasmatique augmente dans le syndrome inflammatoire et diminue jusqu'à atteindre parfois zéro au cours des hémolyses intravasculaires. Elle se fixe avec une grande affinité à l'hémoglobine libérée lors des

épisodes hémolytiques, pour former un complexe Haptoglobine–Hémoglobine (Hp–Hb). La formation de ce complexe et son élimination grâce à sa fixation sur le récepteur CD163 des monocytes ou des macrophages permet de prévenir l'hémoglobinurie, la perte de fer et les dommages causés par le fer au niveau du parenchyme rénal.

Il est communément admis que l'invasion et le développement du *Plasmodium* dans les érythrocytes conduisent à leur éclatement. Ce mécanisme constitue la principale cause de la baisse du taux d'hémoglobine pendant le paludisme.

Cette libération de l'hémoglobine favorise ainsi la formation des complexes Hp–Hb qui provoquent une baisse du taux d'haptoglobine. C'était les mêmes constatations de Hiens et *al.* ainsi que Lim et *al.*, qui ont remarqué que le taux moyen d'haptoglobine était proportionnel au taux moyen d'hémoglobine [111–112].

Une étude prospective transversale chez 70 enfants atteints du paludisme grave à *P. falciparum* réalisée au Gabon a montré que le taux moyen d'haptoglobine est plus bas chez les enfants de 0 à 5 ans, traduisant une hémolyse plus importante chez cette tranche d'âge. Ainsi, cette étude a conclu que le taux moyen de l'haptoglobine était proportionnel à l'âge, mais inversement proportionnel à la densité parasitaire moyenne. De ce fait, dans les pays en développement où l'anémie palustre est cause du décès de milliers d'enfants, l'haptoglobine pourrait être alors un excellent marqueur pour le suivi des états inflammatoires et de la réémission des hémolyses intravasculaires en pratique pédiatrique [78, 113].

Par ailleurs, une autre étude a aperçu que les concentrations sanguines en haptoglobine étaient abaissées chez 27,1 % des patients atteints de paludisme signant une hémolyse, et augmentées chez 10,4% des cas traduisant une réaction inflammatoire [124].

En effet, pour des parasitémies relativement basses, l'anémie palustre présente un caractère hémolytique prédominant, l'haptoglobine est donc souvent basse. Alors que pour de fortes parasitémies, l'haptoglobine est généralement normale voire élevée, traduisant les effets antagonistes d'une inflammation et d'une hémolyse sur l'haptoglobinémie [124].

2-1-6 Orosomucoïde

L'orosomucoïde est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, elle est synthétisée principalement par le foie. Ses concentrations sanguines augmentent dans des situations de stress comme une blessure ou une infection.

Lors du paludisme grave, le dysfonctionnement hépatique est une situation fréquente, mais cela ne semble pas être suffisamment sévère pour nuire à la synthèse de l'orosomucoïde qui est constamment élevée [114]. Par contre, la stimulation des hépatocytes par des cytokines telles que le facteur de nécrose tumorale (TNF) semble être le mécanisme principal induisant la synthèse de l'orosomucoïde après l'invasion parasitaire [115].

Une étude faite par Silamut et *al.* montre que les concentrations plasmatiques d'orosomucoïde dans le paludisme aigu, étaient plus élevées de deux fois que celles des témoins sains adultes et que ces concentrations plasmatiques étaient proportionnelles à la sévérité de l'infection [116].

Il paraît aussi que l'orosomucoïde a un autre rôle lors du paludisme. À cet égard, Piafsky et *al.* ont remarqué que même si les concentrations sanguines d'orosomucoïde sont environ 100 fois plus faibles que celles de l'albumine chez les sujets sains, mais elle est la principale protéine de liaison pour les médicaments basiques, tels que la quinine [117].

Du coup, au cours des formes graves du paludisme, l'augmentation de la synthèse d'orosomucoïde entraîne une augmentation de la liaison protéique et une diminution de la fraction libre de la quinine. C'est pourquoi une quininémie jusqu'à 20 mg/L, est le plus souvent bien tolérée dans les formes graves du paludisme [118]. Etant donné que l'orosomucoïde augmente pendant l'accès palustre, la chute de ce marqueur commence après administration de traitement à un taux estimé selon Silamut et *al.*, à 0,05g/L chaque jour [116].

2-2 Perturbations immunologiques

On pense que l'hyperactivation des macrophages, excités par des composantes parasites joue un rôle important dans la pathogenèse du paludisme sévère, et ceci à travers la surproduction de cytokines inflammatoires, et par leurs actions sur la destruction des érythrocytes par phagocytose et inhibition du fonctionnement de la moelle osseuse [119–122].

En effet, les molécules de surface des mérozoïtes de *Plasmodium* induisent l'expression de nombreux gènes de cellules hôtes qui sont impliqués dans la pathogenèse du paludisme, et stimulent donc la surproduction de l'interleukine-1 (IL1), oxyde nitrique synthase, le facteur de nécrose tumoral (TNF), IL-12, et plusieurs autres molécules d'adhésion qui sont exprimées à la surface de l'endothélium vasculaire [7, 123].

D'ailleurs les macrophages activés par l'interféron γ (IFN γ), produit principalement par les lymphocytes T CD4+, participent aussi à cette surproduction des cytokines, en élevant les niveaux d'ARNm, de TNF et en renforçant les récepteurs de TNF sur la surface de la cellule cible [125–126].

Même si ces cytokines ont des effets anti-plasmodiaux protecteurs, mais leurs surproductions peuvent jouer un rôle dans la pathogenèse des complications sévères du paludisme, comme l'anémie, les pneumopathies et l'atteinte cérébrale [126–127].

D'autre part, il existe à la surface de la membrane des hématies envahies par le *P. falciparum* des structures semi-cristallines denses aux électrons, formant des protubérances, appelées " knobs ".

Ces "knobs" contribuent à la séquestration des érythrocytes parasités au niveau des capillaires périphériques et dans certains organes comme la rate, le rein, les poumons et le cerveau [128]. La séquestration exacerbée est une conséquence directe du déséquilibre des cytokines, principalement la surproduction de TNF. Ce dernier augmente l'expression des molécules d'adhérence dans la paroi des vaisseaux endothéliaux, et par conséquent augmente les processus de séquestration et rend la maladie plus sévère [129].

Il est à noter que le *P. falciparum* est le seul des quatre espèces plasmodiales humaines à posséder des "knobs" que portent les hématies infectées au stade de trophozoïte âgé et de schizonte.

Différentes approches ont été essayées pour moduler le système immunitaire hyperactif dans le paludisme, principalement dans les modèles animaux. Les points clés de l'immunopathogénèse du paludisme, dans lesquels il est possible d'intervenir dans une tentative de réduire la gravité de la maladie sont :

- Moduler la surproduction de cytokines inflammatoires.
- Empêcher le processus de séquestration, en modulant l'expression des molécules d'adhérence et l'activation des plaquettes pour améliorer le flux sanguin.
- Prévenir les lésions ou le dysfonctionnement métabolique dûs à la surproduction de molécules réactives de l'oxygène et d'azote.

3– Perturbations biochimiques

3–1 Bilan lipidique

Les rapports entre infection avec fièvre et hypocholestérolémie sont identifiés depuis longtemps, puisque dès 1913, Grigaut en faisait état dans sa thèse consacrée aux variations de ce paramètre dans divers états pathologiques [130].

Justin-Besançon et *al.* reconsidéraient cette notion en 1960, précisant que deux maladies bactériennes sur trois modifiaient franchement la cholestérolémie [131].

De même, de nombreux auteurs ont démontré une modification des taux lipidiques au cours d'un état fébrile ou septique. En effet, l'association d'une hypocholestérolémie et d'une hypertriglycémie, est la plus fréquemment retrouvée durant la phase aiguë d'une infection. Ces modifications s'accroissent dans les trois premiers jours de l'infection [132].

Brotons et *al.* ont observé lors des études de population que les valeurs de cholestérol sont plus faibles en Afrique, où le paludisme est endémique, que dans beaucoup d'autres parties du monde [133].

Tableau 13 : Tableau comparatif de l'hypocholestérolémie observée dans notre série avec celles observées dans d'autres études.

Etude	Lieux et années de l'étude	Pourcentage des patients avec une hypocholestérolémie
Badiaga et <i>a/</i>. [136] (n=129)	Marseille (France) 1994-1997	40%
Chukuocha et <i>a/</i>. [134] (n=55)	Owerri (Nigeria) 2011	84%
Chagnon et <i>a/</i>. [4] (n=64)	Toulon (France) 1985-1991	45%
Notre série (n=30)	Meknès (Maroc) 2012-2015	93%

Les résultats de notre série se rapprochent de ceux de Chukuocha et *a/*., qui était de 84% [134]. Cependant, ils étaient nettement supérieurs aux valeurs de la série de Badiaga et *a/*. et Chagnon et *a/*. qui étaient respectivement de 40% et 45% [4, 135].

Quant à l'hypertriglycéridémie, elle a été observée chez 85% des malades impaludés de notre étude. Sur ce point, les résultats d'autres auteurs [4, 88, 136], sont largement au-dessous des résultats de notre travail. Pourtant, les conclusions d'une étude récente, faite en 2016 et publiée dans le "British Journal of Medicine" 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 [137]. Une autre étude de Parola et *a/*. a montré aussi que les taux sériques des triglycérides étaient significativement plus élevés chez les patients

atteints du paludisme grave à *P. falciparum* par rapport aux autres sujets atteints de paludisme simple à *P. falciparum*. Ils ont donc suggéré que l'hypertriglycémie peut être utilisée comme indicateur de gravité dans le paludisme [138].

Par ailleurs, les différences perçues de pourcentage de dyslipidémie entre notre série d'étude et les autres séries peuvent être expliquées par plusieurs raisons, parmi lesquelles le fait que nos patients sont reçus en général au service des urgences à n'importe quelle heure de la journée et par conséquent ils ne sont pas nécessairement à jeûn.

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'hypertriglycémie.

De ce fait ils ont considéré que les sujets de leur série présentaient une hypertriglycémie à partir de 2,3 mmol/L soit 2 g/L, cependant cette valeur ne représente pas la valeur seuil de l'hypertriglycémie mais le seuil pathologique pour établir un traitement médicamenteux plus un régime alimentaire.

De la même façon, l'étude parle d'hypocholestérolémie à partir de 1 g/L, ce qui correspond à un abaissement profond de la cholestérolémie et non pas seulement à une hypocholestérolémie ordinaire.

Ceci explique la sous-estimation des pourcentages de l'hypocholestérolémie et de l'hypertriglycémie dans cette série d'étude.

Pour ce qui concerne l'étude de Baptista et *al.* faite à Sao Tomé de Prince, 70% des enfants du groupe témoin de cette étude avaient une baisse préalable de HDLc. De plus le calcul de la concentration de LDLc par la formule de Friedewald a trouvé des valeurs qui sont toutes inférieures à la concentration limite, y compris une tranche des enfants du groupe témoin. Ce qui laisse penser qu'une partie de la population d'enfants choisie par Baptista et *al.* souffraient préalablement d'hypocholestérolémie, probablement en rapport avec l'état nutritionnel altéré des enfants d'un pays pauvre

comme Sao tomé de prince, classé par les listes de la banque mondiale en bas de l'échelle du développement [136].

Ce constat est donc probablement responsable de la surestimation des pourcentages d'hypocholestérolémie et de la sous-estimation des pourcentages d'hypertriglycéridémie par rapport à notre série d'étude.

Tableau 14 : Tableau comparatif des différentes valeurs d'hypertriglycéridémie observées dans notre série et celles observées dans d'autres études.

Etudes	Années et lieux	Pourcentage des patients avec valeurs élevées des triglycérides
Chagnon et <i>al.</i> [4] (n=64)	Toulon (France) 1985-1991	42,3%
Y.Hansmann et <i>al.</i> [88] (n=188)	Strasbourg(France) 1984-1995	62%
Baptista et <i>al.</i> [136] Les cas <i>grave</i> (n=12)	SÃO TOMÉ 1996	50%
Baptista et <i>al.</i> [136] Les cas <i>simples</i> (n=44)	SÃO TOMÉ 1996	45,5%
Notre série (n=30)	Meknès (Maroc) 2012-2015	85%

Toutefois, les mécanismes physiopathologiques de cette dyslipidémie restent complexes. En effet, l'hypertriglycéridémie peut être expliquée par la réduction de l'activité de la lipoprotéine lipase, notamment sous l'influence du tumor necrosis

factor (TNF), et par une déficience du compartiment plasmatique [136]. Cette hypertriglycéridémie est depuis longtemps liée au risque d'accident cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, de coronaropathie et de décès chez l'adulte indépendamment des autres composantes du profil lipidique, d'où la problématique de cette constatation [139–140].

D'ailleurs, il semble que le paludisme ait la singularité d'abaisser dans un nombre non négligeable des cas la cholestérolémie davantage que la plupart des autres états infectieux fébriles, ce qui pourrait conférer à une telle constatation une valeur d'appoint diagnostique.

Les mécanismes de cette hypocholestérolémie restent obscurs. En effet, les parasites du paludisme sont des protozoaires intracellulaires, auxotrophes et incapables de synthétiser les éléments nutritifs organiques nécessaires à sa croissance. Pour assurer sa survie et sa propagation, ils doivent échanger avec son hôte, des nutriments sur la membrane parasitophore vacuolaire (PVM) qui entoure le parasite [141–143]. De ce fait le *Plasmodium* ne peut pas synthétiser le cholestérol lui-même, comme d'autres pathogènes intracellulaires [144]. C'est pourquoi il utilise les lipides de l'hôte par la voie exogène ou endogène [145–146].

Une étude récente montre que le *Plasmodium* détourne le cholestérol de la cellule hépatocytaire jusqu'à la libération des mérozoïtes. C'est ainsi que l'élimination des lipoprotéines plasmatiques in vitro a entraîné une réduction de 70% de la teneur en cholestérol dans les mérozoïtes hépatiques [147].

Une autre étude a démontré que les HDLc sont essentielles pour le maintien de *P. falciparum* en culture in vitro [148–149]. En effet, à des concentrations relativement faibles, l'HDLc est capable de favoriser la croissance et la propagation des parasites. Tandis qu'à des concentrations plus élevées, le HDL est toxique pour le parasite à l'intérieur des érythrocytes infectés après l'invasion, ce qui provoque la maturation

anormale et la mort des trophozoïtes [148]. Conformément à ces données, Ozkaya G a observé de faibles taux de cholestérol chez les patients infectés par le paludisme par rapport aux témoins sains normaux [150]. Également Al Omar IA rapporte des changements dans les lipoprotéines plasmatiques lors du paludisme aigu résultant d'une diminution des niveaux de HDLc et LDLc et d'une augmentation modérée des triglycérides [78]. A propos du même sujet, d'autres enquêteurs ont trouvé de manière significative de faibles niveaux du profil lipidique dans les zones d'endémie palustre lorsqu'ils ont analysé les concentrations plasmatiques du cholestérol HDL et LDL chez les enfants infectés par *P. falciparum* [151].

D'autres hypothèses de la baisse de la cholestérolémie lors de l'accès palustre ont été évoquées. Parmi elles, la réduction du transport du cholestérol estérifié au foie, suite à l'inhibition de la lécithine-cholestérol acyl- transférase par le parasite ou ses sous-produits [155].

Encore semble être une hypothèse acceptable, 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 [156].

3-2 Hypoglycémie

Selon le rapport de l'OMS 2013 la fréquence de l'hypoglycémie profonde à l'admission d'un patient, présentant un accès palustre, reste rare. En effet, les valeurs de la glycémie sont souvent supérieures à 2,2 mmol/L, soit 0,4 g/L.

Cette hypoglycémie est due à une défaillance de la néoglucogenèse hépatique, et plus accessoirement à une surconsommation de glucose par le parasite [157]. Elle est rare chez l'adulte, souvent remplacée par une hyperglycémie, mais plus fréquente chez les enfants de moins de trois ans, qui ont des réserves limitées en glycogène et des besoins métaboliques accrus [158].

La symptomatologie de l'hypoglycémie est identique à celle du neuropaludisme (convulsions, coma profond...). Elle peut se voir ou compliquer le paludisme dans trois situations différentes pouvant néanmoins se chevaucher :

- **Chez les patients recevant un traitement par quinine** : la quinine induit un hyperinsulinisme. Il faut donc y penser quand l'état de conscience se dégrade brutalement après la mise en route d'un traitement à base de quinine [159].
- **Chez la femme enceinte** : le risque d'hypoglycémie survient préférentiellement au cours du deuxième ou troisième mois de grossesse. Cependant, l'hypoglycémie quinino-induite persiste plusieurs jours après le post-partum [160].
- **En cas du paludisme grave** : elle est alors de mauvais pronostic quand elle est associée à des troubles neurologiques, à l'anémie sévère, à l'ictère, à une forte parasitémie et à l'acidose lactique, et ce, avant traitement par quinine et sans hyperinsulinémie. En pratique son installation brutale et la difficulté d'un diagnostic clinique chez des patients comateux, imposent des apports glucidiques systématiques et surtout une surveillance régulière de la glycémie [161].

Pour notre étude aucun patient n'a présenté une hypoglycémie sévère, ce qui est en concordance avec les résultats d'autres auteurs [57–58, 160, 162] qui ont trouvé des valeurs ne dépassant pas les 5%.

En effet, notre série de patients ne contient, ni enfants, ni femmes enceintes, et la plupart des cas ne sont pas des cas du paludisme grave. Aussi, la glycémie a été prise à l'admission des patients avant toute administration du traitement.

Tableau 15 : Tableau comparatif de l'hypoglycémie profonde observée dans notre série avec celles observées dans quatre autres études.

Etude	Années et lieux	Taux de d'hypoglycémie profonde
Oh HM et <i>a/</i>. [162] (n=200)	Singapore 1992_1993	3%
Proença et <i>a/</i>. [58] (n=205)	Lisbonne 1998–1995	0,5%
Brunel et <i>a/</i>. [52] (n=79)	Paris 1999	3%
B.Lmimouni et <i>a/</i>. [57] (n=145)	Rabat (Maroc) 2000–2009	4,9%
Notre série (n=30)	Meknès (Maroc) 2012–2015	0%

Pour l'hyperglycémie elle existait chez 22% des cas de notre série, ce qui est en contradiction avec les mécanismes physiopathologiques du paludisme qui mènent plutôt vers une hypoglycémie. Cette contradiction peut être expliquée soit par le non-respect du jeûne avant le prélèvement biologique situation fréquente lors des consultations d'urgence, soit au prélèvement chez des sujets transfusés au sérum glucosé, il pourrait y avoir aussi des sujets diabétiques parmi notre population d'étude.

3-3 Transaminases

Le dysfonctionnement hépatique dans le cas du paludisme grave à

P. falciparum, avait été reconnu depuis longtemps. En effet, il a été attribué à diverses causes.

Des auteurs ont signalé que les changements induits par la forme grave du *P. falciparum*, sont relativement courants, et peuvent être compliqués et génèrent de vrais problèmes de prise en charge. Cependant, ils ont démontré que la fonction hépatique retourne à la normale en quelques semaines après le début d'un traitement adéquat [163–164].

Ce dysfonctionnement de la fonction hépatique peut aussi être induit par d'autres espèces responsables du paludisme humain (*P. ovale*, *P. malaria* et *P. vivax*). Ils sont en général modérés et réversibles après quelques semaines du traitement antipalustre [164].

Une étude réalisée par Uzuegbu et *al.* a montré qu'il y a une augmentation des enzymes hépatiques sériques (ASAT et ALAT), au cours de l'infection palustre à *P. falciparum*. Ils ont expliqué ceci par la fuite et la libération des enzymes à partir de cellules hépatiques qui ont été détruites ou endommagées par des processus auto-immuns et / ou par l'activation cellulaire anormale induite par les parasites [165]. Cette constatation appuie les résultats d'une autre étude faite en 2007 par Guthrow et *al.* [166].

Pourtant, les niveaux des deux enzymes (ASAT et ALAT) sériques constituent un test non spécifique pour déterminer le dysfonctionnement hépatique car ils proviennent d'autres tissus extra-hépatiques. Par conséquent, le dosage des taux sériques de bilirubine conjuguée et de bilirubine non conjuguée, vient souvent pour consolider l'hypothèse de dysfonctionnement hépatique.

Dans notre série, environ 10% des patients avaient un taux élevé de transaminases, mais à des valeurs qui restent faiblement augmentées (<2 fois la normale).

Tableau 16 : Tableau comparatif entre les valeurs de transaminases observées dans notre série et celles observées dans d'autres études.

Etudes	Lieux et années	Pourcentage des patients avec Transaminases élevés
Winters et al. [72] (n=86)	New York (Etats unis) (1975-1990)	23%
Y.Hansmann et al. [88] Les cas graves (n=15)	Strasbourg(France) 1984-1995	60%
J.Koko et al. [167] (n=48)	Libreville (Gabon) 1993-1994	83,3%
Y.Hansmann et al. [88] Les cas simple (n=173)	Strasbourg 1984-1995	35,6%
Antinori S et al. [68] (n=35)	Italie (2011)	33%
Notre Série (n=30)	Meknès (Maroc) 2012-2015	10%

Les valeurs trouvées dans notre étude sont nettement moins élevées que celles trouvées par d'autres auteurs [68, 72, 88, 167], ceci pourrait être expliqué par divers causes. En effet, notre échantillon est constitué exclusivement de sujets adultes dont la plupart ne présentant pas de signes de gravités. En revanche, J.Koko et al. ont choisi

un échantillon constitué exclusivement de 48 enfants atteints de la forme grave du paludisme, donc plus susceptibles de développer des perturbations hépatiques [167].

Une autre raison pourrait être évoquée : en effet, l'espèce prédominante dans notre étude était représentée principalement par le *P. ovale* (60%). Or, le *P. falciparum* pourvoyeur de plus de potentiel pour provoquer des perturbations hépatiques était l'espèce prédominante dans les autres études.

Par ailleurs, le taux d'élévation des transaminases a chuté de moitié entre les cas graves et les cas simple de la série d'Y.Hansmann et *al.* [88]. Ce constat explique en partie le faible taux d'élévation des transaminases de notre série constituée presque exclusivement des cas simples.

3-4 Lactate déshydrogénase (LDH)

Au cours du paludisme, la LDH peut être élevée, probablement à cause de l'hémolyse intravasculaire [168]. Cependant la présence de cette enzyme dans de nombreux autres tissus (le foie, le cœur, les muscles, les globules rouges, les reins et le squelette) reproduit ce phénomène dans d'autres situations pathologiques aiguës ou chroniques (infarctus myocardique, embolie pulmonaire, maladies musculaires, hépatites, pathologies lymphoprolifératrice, etc.).

D'ailleurs, la LDH est un exemple d'enzyme casé comme un véritable enzyme intracellulaire, en raison de son haut degré de spécificité tissulaire où les concentrations globales dans les tissus sont environ 500 fois plus élevées que les niveaux de sérum dans des circonstances normales [169, 170].

De ce fait, Y.Hansmann et *al.* ont remarqué qu'il y a une bonne corrélation entre l'élévation de la LDH et l'augmentation de la bilirubine, un stigmate d'hémolyse. Ils ont également montré qu'il y a une différence significative entre le taux élevé de la

LDH au cours du paludisme grave (où l'hémolyse est plus prononcée), et son taux moins élevé quand il s'agit de la forme simple du paludisme [88].

Cette probabilité d'augmentation des taux sériques de la LDH à l'occasion de l'hémolyse, peut être renforcée par la combinaison de la diminution d'un autre marqueur biologique qui est l'haptoglobine vu que cette combinaison est spécifique d'une hémolyse dans 90 % des cas [171].

D'autres auteurs ont signalé, lors d'une étude faite à Singapour sur 152 patients atteints du paludisme, que l'augmentation observée de la LDH sérique lors de l'infection palustre à *P. falciparum*, peut être expliquée par une synergie entre deux processus physiopathologiques habituellement associés [172] ;

- Un dysfonctionnement hépatique suite à l'envahissement du foie par les sporozoïtes du parasite, menant à des dommages centrolobulaires et une insuffisance circulatoire locale.
- Une destruction cellulaire chez l'hôte, résultante de l'agression des globules rouges par le *Plasmodium*.

Ces deux sites cibles du *Plasmodium* contiennent des concentrations importantes de la LDH. Cela explique l'augmentation de son taux après destruction et invasion de ces cellules cibles. Dans notre série la LDH était élevée chez 62,5% des cas. Ce pourcentage est en corrélation parfaite avec les résultats d'Y.Hansmann et *al.*, trouvés pour les cas du paludisme simple [88]. Alors qu'il y était nettement moins élevé que les valeurs constatées par d'autres études [68, 72, 88].

Tableau 17 : Tableau comparatif de la LDH observée dans notre série et celles observées dans d'autres études.

Etudes	Lieux et années	Pourcentage des cas avec LDH élevée
Winters et <i>al.</i> [72] (n=86)	New York (1975–1990)	83%
Y.Hansmann et <i>al.</i> [88] Les cas <i>graves</i> (n=15)	Strasbourg (1984–1995)	93,3%
Y.Hansmann et <i>al.</i> [88] Les cas <i>simple</i> (n=173)	Strasbourg (1984–1995)	62,4%
Antinori S et <i>al.</i> [68] (n=35)	Italie (2011)	95%
Notre Série (n=30)	Meknès (Maroc) 2012–2015	62,5%

En effet, l'hyperparasitémie est souvent liée à une hémolyse accrue, et donc à une élévation de la LDH.

À cet égard, tous les malades de notre série, étaient des militaires marocains bénéficiant avant leur départ en zone d'endémie palustre, d'une éducation sanitaire avec une sensibilisation aux différents risques sanitaires liés au milieu tropical notamment le paludisme, et de la distribution gratuite du traitement prophylactique, dont l'approvisionnement est financé par le service de santé militaire. Ceci peut contribuer à une baisse de la parasitémie si l'infection palustre se manifeste pendant les premières semaines après le retour de la zone d'endémie étant donné que les patients continuent la prise de leur chimioprophylaxie (à base de mefloquine pour nos

cas) trois semaines après leur rapatriement. L'hémolyse donc serait alors faible au même titre que la LDH.

En revanche, pour les autres études [68, 72, 88], la dispensation des antipaludiques se fait sur prescription médicale payante, et où les voyageurs n'ont pas toujours le réflexe d'aller chercher leurs ordonnances dans un centre de médecine de voyage avant le départ, et encore moins d'aller acheter leur traitement dans une pharmacie contribuant ainsi en cas de non prise de la chimioprophylaxie, à l'augmentation de la parasitémie et donc de l'hémolyse et la LDH en cas d'infection.

Conclusion

Quoique non spécifique, la perturbation regroupée de ces paramètres, associée à des données cliniques avec notion de séjour en zone d'endémie, augmente la probabilité diagnostique en faveur du paludisme malgré une recherche négative du parasite. Aussi ils nous incitent à réexaminer d'une manière plus attentive et sur une durée plus longue la goutte épaisse et le frottis sanguin afin de déceler d'éventuels hématozoaires du parasite.

En effet un certain nombre d'anomalies biologiques ont une fréquence et une précocité suffisantes dans le paludisme aigu, pour que leur prise en compte et, surtout, leur combinaison paraissent susceptibles d'étayer le diagnostic. Notamment pour la présence d'une thrombopénie, l'absence d'hyperleucocytose, l'hypocholestérolémie, l'élévation de la protéine C réactive, l'hypohaptoglobinemie, et l'élévation de la LDH. L'ensemble de ces paramètres facilement accessible peut aider à la démarche diagnostique d'un médecin confronté à une suspicion de paludisme.

Considérés isolément, ces paramètres ont une bonne sensibilité, une faible spécificité et leur regroupement inverse, classiquement, cette tendance.

Il ne s'agit évidemment pas d'une nouvelle et improbable machine à diagnostic mais d'un argument supplémentaire dans une démarche médicale rigoureuse qui doit intégrer l'épidémiologie et une évaluation clinique précise et complète.

L'élaboration de scores diagnostiques de ces paramètres biologiques associés à d'autres données épidémiologiques et cliniques, par des études pourtant sur des effectifs importants, 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 pauciparasitisme.

RESUME

Thème : Perturbations biologiques au cours du paludisme d'importation : à propos de 30 cas.

Rapporteur : Professeur Mohammed ER-RAMI.

Auteur : Yassine HAMRAOUI.

Mots clés :

Paludisme d'importation, cholestérol, Thrombopénie, CRP, anémie, lactate déshydrogénase, lymphopénie.

Introduction :

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence, au développement et à la multiplication dans les hématies d'un protozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par la piqûre d'un insecte, l'anophèle femelle. Il constitue une menace pour les voyageurs en général et les militaires en particulier issus de pays non endémiques et se rendant dans les régions tropicales.

Cette infection s'accompagne assez fréquemment de perturbations hématologiques et biochimiques. Quoique non spécifiques, ces signes biologiques peuvent être évocateurs du paludisme chez des patients ayant séjourné en zone d'endémie et présentant des signes cliniques de la maladie. A travers ce travail, nous avons essayé d'étudier les caractéristiques des perturbations biologiques portant sur la numération formule sanguine (NFS) ; la C-réactive protéine (CRP) ; le bilan lipidique et la lactico-déshydrogénase (LDH) du paludisme d'importation.

Méthodes :

C'est une étude rétrospective réalisée au service de parasitologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès durant une période de 4 ans, du janvier 2012 à décembre 2015. Nous avons analysé la NFS, le bilan lipidique, la CRP et la LDH chez une série de 30 cas de paludisme d'importation chez des militaires ayant séjourné en Afrique tropicale.

Résultats :

La thrombopénie était présente chez 90% des cas (n=27), l'anémie chez 43% des cas (n=13) et la lymphopénie chez 50% des cas (n=15). La CRP était augmentée chez 96,5% des cas (n=27). L'hypocholestérolémie était observée chez 93% des cas (n=27), l'hypoHDLémie chez 88% des cas (n=22) et l'hypertriglycéridémie chez 85% des cas (n=23). Concernant les enzymes, une élévation de la LDH a été observée chez 62,5% des cas (n=10), des ASAT chez 7% des cas (n=2) et des ALAT chez 13,4% (n=4). L'hypoglycémie a été retrouvée chez 7,4% des cas (n=2).

Conclusion :

Devant une suspicion d'infection palustre avec un examen direct négatif, la présence associée de ces perturbations biologiques augmenterait la probabilité diagnostique en faveur du paludisme.

Abstract

Theme: Biological perturbations during import malaria: about 30 cases.

Rapporteur: Professor Mohammed ER-RAMI.

Author: Yassine HAMRAOUI.

Keywords: Import malaria, cholesterol, Thrombocytopenia, CRP, anemia, lactate dehydrogenase, lymphopenia.

Introduction:

Malaria is a febrile and haemolyzing erythrocytopathy caused by the presence, development and multiplication of the *Plasmodium* genus protozoa in red blood cells, transmitted to humans by the sting of the female *Anopheles* mosquito. It is a threat to travelers in general and in particular to military personnel from non-endemic countries and traveling to tropical regions.

This infection is often accompanied by hematological and biochemical disturbances. Although not specific, these biological signs may be suggestive of malaria in patients who stayed in endemic areas and with clinical signs of the disease. We tried through this study to assess the frequency of these disorders in a series of cases with imported malaria.

Methods:

This is a retrospective study performed at the parasitology department of the military hospital Moulay Ismail of Meknès during a period of 4 years, from January 2012 to December. We analyzed the NFS, lipid profile, CRP and LDH in a series of 30 cases of import malaria among soldiers who had stayed in tropical Africa.

Results:

Thrombocytopenia was present in 90% of cases ($n = 27$), anemia in 43% of cases ($n = 13$) and lymphopenia in 50% of cases ($n = 15$). CRP was increased in 96.5% of cases ($n = 27$). Hypocholesterolemia was observed in 93% of cases ($n = 27$), hypoHDLemia in 88% of cases ($n = 22$) and hypertriglyceridemia in 85% of cases ($n = 23$). An increase in LDH was observed in 62.5% of cases ($n = 10$), ASAT in 7% ($n = 2$) and ALAT in 13.4% ($n = 4$). Hypoglycemia was found in 7.4% of cases ($n = 2$).

Conclusion:

Before a suspected malaria infection with negative direct examination, the presence of these biological perturbations associated increase the diagnostic probability in favor of malaria.

الملخص

الموضوع: الاضطرابات البيولوجية في الملاريا المستوردة: تقرير حول 30 حالة.

المقرر: الأستاذ محمد الرامي.

المؤلف: ياسين الحمراوي.

الكلمات الأساسية: الملاريا المستوردة، الكوليسترول، نقص الصفائح، فقر الدم، البروتين سي التفاعلي، نقص

اللمفاويات، نازعة اللبنيك.

المقدمة:

تعتبر الملاريا مرضا يصيب الكريات الحمراء الدموية ويؤدي إلى انحلالها ويكون مصاحبا بالحمى. يُعزى هذا المرض إلى وجود وتطور وتكاثر البروتوزوا من جنس المُنصَّوِّرة داخل كريات الدم الحمراء. تنتقل الملاريا إلى الإنسان عن طريق وخزه من طرف أنثى بعوض الأنوفيليس ويشكل المرض تهديدا للمسافرين بشكل عام وللجيش بشكل خاص، الذين يسافرون من دُولٍ غير موبوءة إلى مناطق إستوائية.

هذه العدوى يرافقها في الكثير من الأحيان اضطرابات دموية وكيموحيوية. بالرغم من أن هذه الاضطرابات ليست محددة، إلا أنها قد تكون موحية على الملاريا عند المرضى الذين مكثوا بالمناطق الموبوءة وتظهر عليهم علامات سريرية للمرض. حاولنا من خلال هذا العمل دراسة خصائص الاضطرابات البيولوجية المرافقة للملاريا المستوردة، من خلال تحاليل تعداد الدم، البروتين سي التفاعلي، الدهون، ونازعة اللبنيك.

طرق العمل:

قمنا بدراسة استعادية في قسم علم الطفيليات في المستشفى العسكري مولاي إسماعيل في مكناس لمدة أربعة سنين من يناير 2012 إلى دجنبر 2016، حيث قمنا بتحليل تعداد الدم، البروتين سي التفاعلي، الدهون، ونازعة اللبنيك من خلال سلسلة مكونة من 30 حالة ملاريا مستوردة لعسكريين سبق لهم أن قطنوا بإفريقيا الاستوائية.

النتائج:

كان نقص الصفائح الدموية موجودة في 90% من الحالات (27 حالة) وفقر الدم في 43% من الحالات (13 حالة). أما نقص اللمفاويات فكان في 50% من الحالات (15 حالة)، وارتفاع البروتين سي التفاعلي في 96.5% من الحالات (27 حالة).

الكوليسترول الدموي كان منخفضا في 93% من الحالات (27 حالة)، أما الكوليسترول الدموي الجيد فكان منخفضا عند 88% من الحالات (22 حالة)، في حين لوحظ ارتفاع الدهون الثلاثية عند 85% من الحالات (23 حالة)، وارتفاع نازعة اللبنيك في 62,5% من الحالات (10 حالات). سجلت أيضا اضطرابات أخرى مثل نقص سكر الدم في 7.4% من الحالات (حالتين)، أو ارتفاع أنزيمات الكبد كالأساط 7% (حالتين) وكالآلات 13.4% (أربع حالات).

الخاتمة:

أمام احتمال الإصابة بالمalaria مع تحليل مجهري مباشر سلبي، تبقى الاضطرابات البيولوجية خاصة مجتمعة وسيلة لزيادة احتمال التشخيص لصالح الملاريا.

Références

- 1– Bruce–Chwatt LJ. Epidemiology of malaria. In: essential malariology. Second edition. London: William Heinemann medical books; 1985.p.452.
- 2– Organisation mondiale de la santé. (Page consultée en Avril 2016). Paludisme,[enligne].<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr>.
- 3– Alan Kang–Wai M, Ping Chong B, Yee Ling L and Yang C. Identification of Protein Markers in Patients Infected with *Plasmodium knowlesi*, *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax*. Int J Mol Sci 2014;15:19952–61.
- 4– Chagnon A, Paris JK, N'Dri AY, Marlier S, Carli PH. Modifications biologiques au cours de l'accès palustre. Rev Med Interne 1993;14:739–40.
- 5– Staudt EA. Un Vaccin contre le paludisme : obstacles, espoirs et avancées. [Thèse d'état de docteur en pharmacie]. Nancy 1: Université Henri Poincare,2009,P.110.
- 6– Institut Pasteur, [En ligne], Peter David, 2007, [consulté le 2 février 2009], disponible sur <http://www.pasteur.fr>
- 7– Rasti N, Wahlgren M, Chen Q. Molecular aspects of malaria pathogenesis. Immunol Med Microbiol 2004;41:9–26.
- 8– Menard R. Medicine: knockout malaria vaccine? Nature, 2005;433:113–4.
- 9– Gentilini M. Le Paludisme. Médecine tropicale, 1995.5ème Edition:p.91–5
- 10– <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours> 01/01 /2015.
- 11– Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Paludisme. Université Médicale Virtuelle Francophone ;2014.p:4–5.
- 12– Norbert Ifrah, Jean–Yves Cahn. Hématologie, 2eme Edition. Issy–les–Moulineaux : Elsevier Masson;2014.p.358.
- 13– Valdiguié P. Biochimie clinique 2eme édition. Paris : Edition médicales internationales ;1993.p.391.

- 14– Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special references to C–reactive protein and related protein (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983;34:140–212.
- 15– Koj A. The role of interleukin–6 as the hepatocyte–stimulating factor in the network of inflammatory cytokines. *Ann NY Acad Sci* 1989;557:1–8.
- 16– Audia S, Leguy V, Bonotte B. Syndrome inflammatoire diagnostic difficile en médecine interne, 3ème édition. Maloine;2008.p.863–76.
- 17– Bonotte B, Olsson NO, Lorcerie B. Le syndrome inflammatoire. *Rev Prat* 2003;53:489–94.
- 18– Grasland A, Pouchot J. Syndrome inflammatoire biologique persistant : orientation diagnostique. *Rev Prat* 1997;47:75–9.
- 19– Deberly M. Guide des médicaments d'officine, 3eme Edition. Paris : Vernazobres Grego;2016.p.111.
- 20– Caquet R, 250 examens du laboratoire, 12ème édition. Issy–les–Moulineaux : Elsevier Masson ;2015.p.535.
- 21– Gillespie SH, Dow C, Raynes JG, Behrens RH, Chiodini PL, Mc Adam KP. Measurement of acute phase proteins for assessing severity of *Plasmodium falciparum* malaria. *J Clin Pathol* 1991;44:228–31.
- 22– William J, Marshall S, Bangert K. Biochimie médicale physiopathologie et diagnostic, 5ème édition. France: Elsevier;2004.p.385.
- 23– Casals–Pascual, Kai O, Cheung JO, Williams S, Lowe B et *al.* Suppression of erythropoiesis in malarial anemia is associated with hemozoin in vitro and in vivo. *Blood* 2006;108:2569–77.
- 24– Mc Devitt MA, Xie J, Ganapathy–Kanniappan S, Griffith J, Liu A, et *al.* A critical role for the host mediator macrophage migration inhibitory factor in the pathogenesis of malarial anemia. *J Exp Med* 2015;4;212:825

- 25– Mishra SK, Mohanty S, Mohanty A, Das BS. Management of severe and complicated malaria. J Postgrad Med 2006;52:281–7.
- 26– Dondorp AM, Angus BJ, Chotivanich K, Silmut K, Silmut K, Ruangveerayuth R, et al. Blood cell deformability as a predictor of anemia in severe falciparum malaria. AM J Trop Med Hyg 1999;60:7337–7.
- 27– Ekvall H. Malaria and anemia. Curr Opin Hematol 2003;10:108–14.
- 28– Nussenblatt VG, Mukasa A, Metzger G, Ndeezi, et al. Anemia and interleukin-10, tumor necrosis factor alpha, and erythropoietin levels among children with acute, uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. Clin Diagn Lab Immunol 2001; 8:1164–70.
- 29– Wickramasinghe SN, Abdella SH. Blood and bone marrow changes in malaria. Baillieres Best Pract Tes Clin Haematol 2000;13:277–99.
- 30– Abdalla DJ, Weatherall SN, Wickramasinghe, Hughes M. The anemia of *P. falciparum* malaria. Br J Haematol 1980;46:71–183.
- 31– Phillips RE, Looareesuwan S, Warrell DA, Lee SH. The importance of anemia in cerebral and uncomplicated falciparum malaria: role of complications, dyserythropoiesis and iron sequestration. 1986QJM58:305–23.
- 32– Biemba GV, R Gordeuk PE, Thuma GF, Mabeza, Weiss G. Prolonged macrophage activation and persistent anemia in children with complicated malaria. Trop Med Int Health 1998;3:60–5.
- 33– Camacho LH, Gordeuk VR, Wilairatana P, Pootrakul P, Brittenham GM, Looareesuwan S. The course of anemia after the treatment of acute falciparum malaria. Ann Trop Med Parasitol 1998;92:525–37.
- 34– Facer CA, Bray RS, Brown J. Direct Coombs antiglobulin reactions in Gambian children with *Plasmodium falciparum* malaria: incidence and class specificity. Clin Exp Immunol 1979;35:119–27.

- 35– Rosenberg EB, Strickland GT, Yang SL, Whalen GE. IgM Antibodies to red cells and autoimmune anemia in patients with malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1973;22:146–52.
- 36– Weatherall DJ, Abdalla S. The anemia of *Plasmodium falciparum* malaria. *Br Med Bull* 1982;38:147–51.
- 37– Biemba G, Gordeuk VR, Thuma P, Weiss G. Markers of inflammation in children with severe malarial anemia. *Trop Med Int Health* 2000;5:256–62.
- 38– Chang KH, Stevenson MM. Effect of anemia and renal cytokine production on erythropoietin production during blood-stage malaria. *Kidney int* 2004;65:1640–6.
- 39– Daniel Ribeiro CT, Zanini G. Autoimmunity and malaria: what are they doing together? *Acta Trop* 2000;2;76:205–21.
- 40– Daniel-Ribeiro C. T, Banic DM, Issa-Ahmed I, Galvao-Castro B. Polyclonal B-lymphocyte activation and sensitization of erythrocytes by IgG in human malaria: relevance to the development of anemia in a holo endemic area in north western Brazil (Ariquemes – Rondonia). *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1986;81:169–76.
- 41 – Ritter K, Kuhlencord A, Thomssen R, Bommer W. Prolonged haemolytic anaemia in malaria and autoantibodies against triosephosphate isomerase. *Lancet* 1993;27:1333–4.
- 42– Voller A. Immunopathology of malaria. *Bull World Health Organ* 1974;50:177–86.
- 43– Kurtzhals JA, Adabayeri V, Goka BQ, Akanomtri BD, Oliver-Commey JO, et al Low plasma concentrations of interleukin 10 in severe malarial anemia compared with cerebral and uncomplicated malaria. *Lancet* 1998;351:1769–72.
- 44– Othoro C, Lal AA, Nahlen B, Koech D, Orago AS, Udhayakumar V. A low interleukin-10 tumor necrosis factor alpha ratio is associated with malaria anemia in children residing in holoendemic malaria region in western Kenya. *J infect Dis* 1999;179:279–82.

- 45– Clark IA, Al Yaman FM, Jacobson LS . The biological Basis of malarial disease *int J parasitol* 1997;27:1237–49.
- 46– Facer CA. Direct atiglobulin reactions in Gabian children with *P. flaciparum* malaria. Exresion of IgG subclass determinants and genetic markers and association with anemia. *Clin Exp Immunol* 1980;41:81–90.
- 47– Rolling T, Schmiedel S, Wichmann D, Wittkopf D, Burchard GD, CramerJP. Post-treatment haemolysis in severe imported malaria after intravenous artesunate: case report of three patients with hyperparasitaemi. *Malar J* 2012;11:169, <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2875-11-169>.
- 48– Danis M, Gentilini M. Le paludisme fléau mondial. *Rev Prat* 1998;48:254–7.
- 49– White NJ. Malaria. In: Cook CC, ed *Manson's tropical diseases*, 20th edition. London :WB Saunders Company ;1996;1087–144.
- 50– Hocqueloux L, Bruneel F, Chevret S, Régnier P, Thuong M, Wolff M, et *a/*. Etude descriptive et pronostique des accès pernicioeux palustres d'importation. *Réanim Urg* 1998;7Suppl:89–89.
- 51– Lalloo DG, Trevett AJ, Paul M, Korinhona A, Laurenson IF, Mapao J, et *a/*. severe and complicated falciparum malaria in Melanesian adults in Paua new Guinea. *Am J Trop Med Hyg*, 1996 Aug;55(2):119–24.
- 52– Bruneel F, Gachot B, Thuong M, Bedos JP, Wolff M, Regnier B, et *a/*. Resurgence de la fièvre bilieuse hemoglobinurique. *Réanim Urg* 1997;6:814.
- 53– Hien TT, Day NPJ, Phu NH, Mai NTH, Chau TTH, Lot PP, et *a/*. A controlled trial of arthemeter or quinine in Vietnamese adults with severe falciparum malaria. *N Engl J Med* 1996;335:76–83.
- 54– Blumberg L, Lee RR, Lipman J, Beards SS. Predictors of mortality in severe malaria: a two-year experience in a non- endemic area. *Anesth Intens Care* 1996;24:217–23.

- 55– Kyriacou DN, Spira AM, Talan DA, Mabey DCW. Emergency Department Presentation and Misdiagnosis of Imported falciparum Malaria. *Annals of Emergency Medicine* 1996;27:696–99.
- 56– Rodrigues-da-Silva RN, Lima-Junior Jda C, Fonseca Bde P, Antas PR, Baldez A, Storer FL, et *a/*. Alterations in cytokines and haematological parameters during the acute and convalescent phases of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* infections. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2014;109:154–62.
- 57– Lmimouni B, El Wartiti M. Paludisme d'importation À L'hôpital Militaire d'instruction Mohamed V de Rabat : Données épidémiologiques (2000 – 2009). Rabat :Université Mohammed V faculté de medecine et de pharmacie,2010.p135.
- 58– Proenca P, Cabral T, Docarmo G, Ferreira L, Xavier R. (1997). Le paludisme d'importation l'hôpital de Santa Maria de Lisbonne (1989–1995).*Médecine et Maladies Infectieuses* 1997;27,691–95.
- 59– Al-Omar IA, Eligail AM, Al-Ashban RM, Shah AH. Effect of falciparum malaria infection on blood cholesterol and platelets. *Journal of Saudi Chemical Society* 2010;14:83–89.
- 60– Erhart LM, Yingyuen K, Chuanak N, Buathong N, Laoboochai A, et *a/*. Hematologic and clinical indices of malaria in a semi-immune population of western Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70:8–14.
- 61– Moulin F, Lesage F, Legros AH, Maroga C, Moussavou A, et *a/*. Thrombocytopenia and *Plasmodium falciparum* malaria in children with different exposures. *Arch Dis Child* 2003;88:540–1.
- 62– Berrya A, Iriarta X, Magnavala JF. Nouvelles méthodes de diagnostic du paludisme. *Rev Franc Labo* – Novembre 2009–N°416.
- 63– Imbert P, Gerardin P, Rogier C, Jouvence IP, Brousse V, Ka AS. Pertinences des critères OMS de paludisme grave chez l'enfant non immun à Dakar Sénégal. *Soc Pathol Exot* 2003;96:156–60.

- 64– Gerardin P, Rogier C, Ka AS, Jouvencel P, Brousse V, Imbert P. Prognostic value of thrombocytopenia in African children with falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 2002;66:686–91.
- 65– Ladhani S, Lowe B, Cole AO, Kowuondo K, Newton CR. Changes in white blood cells and platelets in children with falciparum malaria: Relationship to disease outcome. *Br J Haematol* 2002;119:839–47.
- 66– Abro AH, Ustadi AM, Younis NJ, Abdou AS, Al Hamed D, et al. Malaria and Hematological changes. *Pak J Med Sci* 2008;24:287–91.
- 67– Al Fandari S, Santr   C, Chidiac C, Senneville E, Leroy O, et al: Imported malaria: Presentation and outcome of 111 cases. *Clin Microbiol Infect* 1996;2:87–90.
- 68– Antinori S, Cigardi B, Galimberti L, Orlando G, Schifanella L, et al. Diagnosis and therapy for hospitalized imported malaria in adults in Italy. *J Travel Med* 2011;18:379–85.
- 69– Mabiala–Babela JR, Ollandzobo Ikobo LC, Nika ER, Diatewa BG, Moyen G. Profil   volutif de l’an  mie grave due au paludisme chez les enfants congolais. *Arch P  diatr* 2015;22:325–7.
- 70– Matsumoto J, Kawai S, Terao K, Kirinoki M, Yasutomi Y, et al. Malaria infection induces rapid elevation of the soluble Fas ligand level in serum and subsequent T lymphocytopenia: possible factors responsible for the differences in susceptibility of two species of Macaca monkeys to *Plasmodium coatneyi* infection. *Infect Immun* 2000;68:1183–8.
- 71– Richards MW, Behrens RH, Doherty JF. Short report: hematologic changes in acute, imported *Plasmodium* malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59:859.
- 72– Winters RA, Murray HW. Malaria–the mite revisited fifteen more years of experience at a New York City teaching hospital. *Am J Med* 1992;93:243–6.

- 73– Arnáez J, Roa MA, Albert L, Cogollos R, Rubio JM, et al. Imported malaria in children: a comparative study between recent immigrants and immigrant travelers (VFRs). J Travel Med 2010;17:221–7.
- 74– Vandana A, Vaishali J, Shubho B. Evaluation of C–reactive protein as a biochemical marker for assessing disease severity in Malaria. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR–JDMS) 2013;8:23–6.
- 75– Graninger W, Thalhammer F, Hollenstein U, Zotter GM, Kremsner PG. Serum protein concentration in *Plasmodium falciparum* malaria. Acta Trop 1992;52, 121–28.
- 76– Warrel DA. Pathophysiologie du paludisme grave. Cahiers Santé;1993,276–79.
- 77– Suhrbier A, Roynes JG, Walby MI, Mc Adam WJ, Sinden RE. C reactive protein and the stage of *Plasmodium vivax* and *P. berghei* . Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1990;84,781.
- 78– Yapi HF, Ahiboh H, Koffi D, Yapo A, BlaK B et al. Assessment of inflammatory and immunity proteins during falciparum malaria infection in children of Côte d'Ivoire. Am J Sci Ind Res 2010;1:233–7.
- 79– Volanakis JE. Human C–reactive protein: expression, structure, and function. Mol Immunol 2001;38:189–97.
- 80– Ansar W, Bandyopadhyay SM, Chowdhury S, Habib SH, Mandal C. Role of C–reactive protein in complement–mediated hemolysis in Malaria. Glycoconj J 2006;23:233–40.
- 81– Paul R, Sinha PK, Bhattacharya R, Banerjee AK, Raychaudhuri P, Mondal J. Study of C–reactive protein as a prognostic marker in malaria from Eastern India. Adv Biomed Res 2012;1:41.
- 82– Kamgaing FK, Atgbo S, Mayi MM, Bisvigou U, Minto S, Njiomo M. Paludisme et syndrome inflammatoire chez l'enfant. Arch pédiatr 2015;22:233–371.

- 83– Chhatriwala M, Patel B, Shah R, Shaikh N, Gokani R, Nilawar A. Prognostic value of Serum C–Reactive Protein in Malaria. IJBAR (2014) 05 (10).
- 84– Banik S, Adhikary AK. CRP Level as a prognostic indicator of morbidity and mortality in malaria. [Internet]. JAPI ; 2009 [cited 2011 sept 2]. Available from http://www.japi.org/march_2009/tropical_medicine_poster_session.html.
- 85– Hurt N, Smith T, Teuscher T, Tanner M. Do high levels of C–reactive protein in Tanzanian children indicate malaria morbidity. Clin Diagn Lab Immunol 1994; 1:437–44.
- 86– Hurt N, Smith T, Tanner M, Mwankusye S, Bordmann G, et al. Evaluation of C–reactive protein and haptoglobin as malaria episode markers in an area of high transmission in Africa. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994;88:182–6.
- 87– Bourée P, Botterel F, Lancon A. Etude comparative VS–CRP dans le paludisme. Malaria and Infectious Diseases in Africa 2000;p.1–5.
- 88– Hansmann Y, Staub–Schmidt T, Christmann D. [Malaria brought into Strasbourg: an epidemiological, clinical, biological and therapeutic study] (Article in French). Trop Med Int Health 1997;2:941–52.
- 89– Wolf M, Joly–Guillou ML. La procalcitonine (PCT): Un outil diagnostique et de stratégie thérapeutique. Rev Francophon Lab 2011;434:1033–41.
- 90– Wibrow BA, Ho KM, Flexman JP, Keil AD, Kohrs DR. Eosinopenia as diagnostic markers of bloodstream infection in hospitalised paediatric and adult patients: a case–control study. Anesth intens care 2011;39:224–30.
- 91– Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint Luis P, Lacroix J. Serum procalcitonine and C – reactive protein level as markers of bacterial infection: a systematic review and méta–analys. Clin infect Dis 2004;39:206–17.
- 92– Mouthon L, Hanslik T, Viallard J. Medecine interne. Paris: Med Line Edition; 2016.p.434.

- 93– Hollenstein U, Looareesuwan S, Aichelburg A, Thalhammer F, Stoiser B, et *al.* Serum procalcitonin levels in severe *Plasmodium falciparum* malaria. Am J Trop Med Hyg 1998;59:860–3.
- 94– Davis TME, Assicot M, Bohuon C, St John A, Li GQ, Anh TK. Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 1994;88:670–3.
- 95– Grau GE, Taylor TE, Molyneux ME, Wirima JJ, Vassalli P, et *al.* Tumor necrosis factor and disease severity in children with falciparum malaria. N Engl J Med. 1989 15;320:1586–91.
- 96– Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet 1993;341:515–8.
- 97– Richard–Lenoble D, Tuong TH, Ferrer A, Lacombe C, Assicot M, Gendrel D, et *al.* Changes in procalcitonin and interleukin 6 levels among treated African Patients with different clinical forms of malaria. Trans Roy Soc trop Med Hyg 1997;91: 305–6.
- 98– Righi E, Merelli M, Arzese A, Siega PD, Scarparo C, Bassetti M. Determination of PCT on admission is a useful tool for the assessment of disease severity in travelers with imported *Plasmodium falciparum* malaria. Acta Parasitol. 2016;61:412–8.
- 99– Djohan YF, Camara Cisse, Tiahou G, Kouacou AP, Dere KA, et *al.* Intérêt de la procalcitonine (Pct) dans le diagnostic du paludisme grave en Côte D’Ivoire. J Sci Pharm Biol; Vol8 N°2–2007;p.42–7.
- 100– Chiwakata CB, Manegold C, Bönicke L, Waase I, Jülch C, Dietrich M. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with *Plasmodium falciparum* malaria. J Infect Dis 2001 1;183:1161–4.
- 101– Al–Nawas B, Shah P. Procalcitonin in acute malaria. Eur J Med Res 1997 28;2:206–8.

- 102– Zhong KJ, Kain KC. Evaluation of a colorimetric PCR-based assay to diagnose *Plasmodium falciparum* malaria in travelers. J Clin Microbiol 1999;37:339–41.
- 103– Egart T, Gosset D, Savinel P, Devulder B, Delcambre B. La Protéine C réactive. La semaine des hôpitaux de Paris, 65,237–44.
- 104– Eriksson B, Hellgren U, Rombo L. Changes in erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and hematological parameters in patients with acute malaria. J Infect Dis 1989;21:435–41.
- 105– Hachulla E. Vitesse de sédimentation ou protéine-C-réactive: que choisir?. NPN médecine 1991,133–6.
- 106– Lienhart A, Meunier S. Syndrome hémorragique d'origine hématologique. La revue du praticien VOL. 65 N°4 2015,p.545.
- 107– Phillips RE, Looareesuwan S, Warrell DA, Lee SH, Karbwang J, et al. The importance of anaemia in cerebral and uncomplicated falciparum malaria: role of complications, dyserythropoiesis and iron sequestration. Q J Med 1986;58:305–23.
- 108– World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. Severe falciparum malaria. . Trans R Soc Trop Med Hyg. 2000;94 Suppl 1:1–90.
- 109– Gray C, Craig A. Fibrinogen binding to intercellular adhesion molecule 1:Implications for *Plasmodium falciparum* adhesion. Infect Immun 2002;70:3962–4.
- 110– Omoigberale AI, Abiodun PO, Famodu AA. Fibrinolytic activity in children with *Plasmodium falciparum* malaria. East Afr Med J 2005;82:103–5.
- 111– Hien S, Angbo KMA, Dasse SR, Yeboah O, N'guessan K, et al. L'haptoglobine chez les enfants atteints de paludisme grave a *Plasmodium falciparum* de 0 à 15 ans : Relations avec l'âge, la parasitémie et le taux d'hémoglobine. Journal of Applied Biosciences 2014.76:6425–32.

- 112– Lim SK, Ferraro B, Moore K, Halliwell B. Role of haptoglobin in free hemoglobin metabolism. *Redox Rep* 2001;6:219–27.
- 113– Fowkes FJ, Imrie H, Migot-Nabias F, Michon P, Justice A, et al. Association of haptoglobin levels with age, parasite density, and haptoglobin genotype in a malaria-endemic area of Gabon. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74:26–30.
- 114– White NJ. Clinical pharmacokinetics of the antimalarial drugs. *Clin Pharmacokinet* 1985;10:187–215.
- 115– Kwiatkowski D, Hill AV, Sambou I, Twumasi P, Castracane J, et al. TNF concentration in fatal cerebral, non-fatal cerebral, and uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet* 1990 17;336:1201–4.
- 116– Silamut K, Molunto P, Ho M, Davis TM, White NJ. Alpha 1-acid glycoprotein (orosomucoid) and plasma protein binding of quinine in falciparum malaria. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:311–5.
- 117– Piafsky KM. Disease-induced changes in the plasma binding of basic drugs. *Clin Pharmacokinet* 1980;5:246–62.
- 118– Corne P, Jonquet O. Paludisme grave d'importation chez l'adulte : diagnostic et traitement. Masson, Paris, 2004,p.229–35.
- 119– Clark IA, Cowden WB. The pathophysiology of falciparum malaria. *Pharmacol Ther* 2003;99:221–60.
- 120– Hunt NH, Grau GE. Cytokines: accelerators and brakes in the pathogenesis of cerebral malaria. *Trends Immunol* 2003;24:491–9.
- 121– Biemba G, Gordeuk VR, Thuma PE, Mabeza GF, Weiss G. Prolonged macrophage activation and persistent anaemia in children with complicated malaria. *Trop Med Int Health* 1998;3:60–5.
- 122– Carvalho LJ, Lenzi HL, Pelajo-Machado M, Oliveira DN, Daniel-Ribeiro CT, et al. *Plasmodium berghei*: cerebral malaria in CBA mice is not clearly related to plasma TNF levels or intensity of histopathological changes. *Exp Parasitol* 2000;95:1–7.

- 123– Cooke BM, Wahlgren M, Coppel RI. *Falciparum* malaria: sticking up, standing out and out-standing. *Parasitol Today* 2000;16:416–20.
- 124– Ahiboh H, Oga AS, Yapi HF, Kouakou G, Boua KD, et *al.* [Anaemia, iron index status and acute phase proteins in malaria (Abidjan, Côte d'Ivoire)] (Article in French). *Bull Soc Pathol Exot* 2008;101:25–8.
- 125– Grau GE, Piguet PF, Engers HD, et *al.* LT4+ T lymphocytes play a major role in the pathogenesis of murine cerebral malaria. *J Immunol* 1986;137:2348–54.
- 126– Lou J, Lucas R, Grau GE. Pathogenesis of cerebral malaria: recent experimental data and possible applications for humans. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:810–20.
- 127– Muniz-Junqueira MI, dos Santos-Neto LL, Tosta CE. Influence of tumor Necrosis factor-alpha on the ability of monocytes and lymphocytes to destroy intraerythrocytic *Plasmodium falciparum* in vitro. *Cell Immunol* 2001 15;208:73–9.
- 128– Qu'est-ce que le paludisme? [En ligne], Bischoff Emmanuel, 2006, [consulté le 13 octobre 2008], disponible sur <http://ebischoff.free.fr> .
- 129– Ângulo I, Fresno M. Cytokines in the pathogenesis of and protection against malaria. *Clin Diag Lab Immunol* 2002;9:1145–52.
- 130– Grigaut A. Le cycle de la cholestérolémie [thèse]. Paris ;1913.
- 131– Justin-Besançon L, Pequignot H, Etienne JP. Les variations de la cholestérolémie au cours des fièvres infectieuses. *Presse Med* 1960;68:21–2.
- 132– Bentz MH, Magnette J. Hypocholestérolémie au cours de la phase aigüe de la réaction inflammatoire d'origine infectieuse à propos de 120 cas. *Rev Med Interne* 1998;19:168–72.
- 133– Brotons C, Ribera A, Perich RM, Abrodos D, Magaña P, et *al.* Worldwide distribution of blood lipids and lipoproteins in childhood and adolescence: a review study. *Atherosclerosis* 1998;139:1–9.

- 134– 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 of Trop Med* 2011;4:993–6.
- 135– Badiaga S, Barrau K, Parola P, Brouqui P, Delmont J. Contribution of non specific laboratory test to the diagnosis of malaria in febrile travelers returning from endemic areas: value of hypocholesterolemia. *J Travel Med* 2002;9:117–21.
- 136– Baptisa JL, Mervoort T, Stuyft PVD, Wery M. Variations dans les taux de lipides plasmatiques en fonction de l'infection à *Plasmodium falciparum* à Sao Tomé. *Parasite* 1996;3:335–40.
- 137– Warjri SB, Ete T, Mishra A, Barman B, Mishra J, et al. Association between clinical malaria and Blood Lipids in north eastern India. *British Journal of Medicine & Medical Research* 2016;16:1–7.
- 138– Parola P, Gazin P, Patella F, Badiaga S, Delmont J, Brouqui P. Hypertriglyceridemia as an indicator of the severity of falciparum malaria in returned travelers: A clinical retrospective study. *Parasitol Res* 2004;92:464–6.
- 139– Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with no fasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *Journal of the American Medical Association* 2007;298:309–316.
- 140– Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. No fasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease and death in men and women. *Journal of the American Medical Association* 2007; 298:299–308.
- 141– Lingelbach K, Joiner KA. The parasitophorous vacuole membrane surrounding *Plasmodium* and *Toxoplasma*: an unusual compartment in infected cells. *J Cell Sci* 1998;111:1467–75.
- 142– Sinai AP, Joiner KA. Safe haven: the cell biology of nonfusogenic pathogen vacuoles. *Annu Rev Microbiol* 1997;51:415–62.

- 143– Kirk K. Membrane transport in the malaria-infected erythrocyte. *Physiol Rev* 2001;81:495–537.
- 144– Sherman IW. Biochemistry of *Plasmodium* (malarial parasites). *Microbiol Rev* 1979;43:453–95.
- 145– Coppens I, Sinai AP, Joiner KA. Toxoplasma gondii exploits host low-density lipoprotein receptor-mediated endocytosis for cholesterol acquisition. *J Cell Biol* 2000;149:167–80.
- 146– Kumar Y, Cocchiaro J, Valdivia RH. The obligate intracellular pathogen Chlamydia trachomatis targets host lipid droplets. *Curr Biol* 2006;16:1646–51.
- 147– Labaied M, Jayabalasingham B, Bano N, Cha SJ, Sandoval J, et al. Plasmodium salvages cholesterol internalized by LDL and synthesized de novo in the liver. *Cell Microbiol* 2011;13:569–86.
- 148– Imrie H, Ferguson DJ, Carter M, Drain J, Schiflett A, et al. Light and electron microscopical observations of the effects of high-density lipoprotein on growth of Plasmodium falciparum in vitro. *Parasitology* 2004;128:577–84.
- 149– Trager W, Jensen JB. Human malaria parasites in continuous culture(1976). *J Parasitol* 2005;91:484–6.
- 150– Ozkaya G, Yildirim T, Aydin K, Erguven S, Unal S. [A Plasmodium falciparum malaria case originated from Mozambique: clues for the diagnosis and therapy] (in Turkish). *Mikrobiyol Bul* 2006;40:407–11.
- 151– Blair S, Carmona J, Correa A. [Malaria in children: links between nutrition and immunity] (Article in Spanish). *Rev Panam Salud Publica* 2002;11:5–14.
- 152– Bansal D, Bhatti HS, Sehgal R. Role of cholesterol in parasitic infections. *Lipids Health Dis* 2005;9;4:10.
- 153– Vial HJ, Eldin P, Tielens AG, van Hellemond JJ. Phospholipids in parasitic protozoa. *Mol Biochem Parasitol* 2003;126:143–54.

- 154– Goldstein JL, Brown MS, Anderson RG, Russell DW, Schneider WJ. Receptor-mediated endocytosis: concepts emerging from the LDL receptor system. *Annu Rev Cell Biol* 1985;1:1–39.
- 155– Djoumessi S. Serum lipids and lipoproteins during malaria infection. *Pathol Biol (Paris)* 1989;37:909–11.
- 156– Mohanty S, Mishra SK, Das BS, Satpathy SK, Mohanty D, et al. Altered plasma lipid pattern in falciparum malaria. *Ann Trop Med Parasitol* 1992;86:601–6.
- 157– Lichtman AR, Mohrcken S, Engel Brecht M, Bilgalke M. Pathophysiology of severe forms of falciparum malaria. *Crit Care Med* 1990;18:666–8.
- 158– Organisation mondiale de la Sante. Guide pratique pour la prise en charge du paludisme grave. Genève: OMS;2013.p.83.
- 159– Campbell CC. Challenges facing antimalarial therapy in Africa. *J Infect Dis* 1991;163:1207–11.
- 160– Bruneel F, Hocqueloux L, Chevret S, Regnier P, Vachon F. Paludisme d'importation à *P. falciparum* quelle est la pertinence des critères de gravité de l'organisation mondiale de la santé ? *Med Mal Infect* 1999;29:345–55.
- 161– Planche T, Krishna S. The relevance of malaria pathophysiology to strategies of clinical management. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:369–75.
- 162– Oh HM, Kong PM, Snodgrass I. Imported malaria in a Singapore hospital: clinical presentation and outcome. *Int J Infect Dis* 1999 Spring;3:136–9.
- 163– Murthy GL, Sahay RK, Sreenivas DV, Sundaran V. Hepatitis in falciparum malaria. *Trop Gastroenterol* 1998;19:152–4.
- 164– Wilairatana P, Looareesuwan S, Charoenlarp P. Liver profile changes and complications in jaundiced patients with falciparum malaria. *Trop Med Parasitol* 1994;45:298–302.

- 165– 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,p.172– 4.
- 166– Guthrow CE, Morris JF, and Day JW. Enhanced non-enzymatic glycosylation of human serum albumin. *Quart T Med* 2007;p:30–8.
- 167– Koko J, Guiyédi V, Dufillot D, Duong TH, Moussavou A, et *a/*. Profil biologique du paludisme grave chez l'enfant gabonais à propos de 48 observations. Faculté de médecine et des sciences de la santé, BP 4009,Libreville, Gabon.
- 168– Wagner N, Chappuis F, Klara M. Posfay-Barbe. Prise en charge du paludisme chez l'enfant en Suisse. *Rev Med Suisse* 2012;1007–12.
- 169– Sullivan JM, Alpers JP. In vitro regulation of rat heart 5'-nucleotidase by adenine nucleotides and magnesium. *J Biol Chem* 1971;246:3057–63.
- 170– Podlasek SJ, Mc Pherson RA. Streptokinase binds to lactate dehydrogenase subunit-M, which shares an epitope with plasminogen. *Clin Chem* 1989;35:69–73.
- 171– Marchand A, Galen RS, Van Lente F. The predictive value of serum haptoglobin in hemolytic disease. *JAMA* 1980;243:1909.
- 172– Garba IH, Ubom GA. Total serum lactate dehydrogenase activity in acute *Plasmodium falciparum* malaria infection. *Singapore Med J* 2005;46:632.

جامعة سيدي محمد بن عبد الله
كلية الطب والصيدلة بفاس



أطروحة رقم 245/16

سنة 2016

الاضطرابات البيولوجية في الملاريا المستوردة: تقرير حول 30
حالة
الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم
16 دجنبر 2016
من طرف

السيد : ياسين الحمر اوي
المزداد في فاتح مارس 1986 بمكناس
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

الملاريا المستوردة، الكوليسترول، نقص الصفائح، فقر الدم، البروتين سي التفاعلي، نقص
اللمفاويات، نازعة اللبنيك

اللجنة

الرئيس	السيد: الحسين بلوش
	أستاذ في علم الكيمياء الاحيائية
المشرف	السيد محمد الرامي
	أستاذ في علم الطفيليات والفطريات
أعضاء	السيد عبد السلام القرطوطي
	أستاذ في علم الصيدلانية الإكلينيكية
	السيد مولاي أحمد الهاشمي
	أستاذ في علم الإنعاش والتخدير

