

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

Author and Affiliation

MOHAMMED YASSINE ALAMI^{1,*}, MOURAD BELAOUNI¹, RABII BAHRAOUY²,
LAHMADI KHALID³⁻⁵, MOHAMMED SBITI²⁻⁵, LHOUSSEINE LOUZI²⁻⁴, MOHAMMED
ER-RAMI¹⁻⁵

¹Parasitology Department, Moulay Ismail Military Hospital, Meknes, Morocco ²Bacteriology
Department, Moulay Ismail Military Hospital, Meknes, Morocco ³Serology-Immunology
Department, Moulay Ismail Military Hospital, Meknes, Morocco ⁴Mohamed V University,
Faculty of Medicine and Pharmacy, Rabat, Morocco ⁵Mohamed Ben Abdellah University,
Faculty of Medicine, Pharmacy and Dentistry, Fez, Morocco

*Corresponding author: MOHAMMED YASSINE ALAMI,

Email : medyassinealami673@gmail.com

Résumé :

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. 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 2021 à décembre 2024. 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. 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).

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.

Mots clés :

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

Article

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 Créactive 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.

Matériels and 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 2021 à décembre 2024. 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. 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. 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.

Résultats

L'âge moyen des patients étaient de 33 ans, avec des extrêmes d'âge oscillants de 20 à 49 ans, ils étaient tous de sexe masculin. 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). (Figure 1)

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)

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.

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)

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.

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)

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.

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.

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)

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 (< 0,4g/L).

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).

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.

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.

Discussion

Les mécanismes de l'anémie palustre sont l'objet de plusieurs études [5-7]. De nombreux facteurs ont été signalés, mais les mécanismes eux-mêmes restent controversés [8-13].

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 [14-18]. 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 [9, 17, 19-24]. Certains travaux ont suggéré que l'anémie sévère est associée à la prédominance des lymphocytes T-auxiliaires1 (Thelper 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 [25-26]. 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 monocytaire-1 (MCP-1), peuvent être également responsables de l'anémie [16, 27-28]. 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 [16, 27-28]. 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 [29]. Cependant, à la différence de l'enfant, l'anémie profonde est très rare chez l'adulte avec une fréquence régulièrement inférieure à 10 % [30-33]. 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 [34], une complication (hémorragie digestive sévère) ou une anémie préexistante. De plus, ce critère n'a pas de valeur pronostique chez l'adulte [32-36], et il semble peu pertinent pour définir l'accès pernicieux d'importation. 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 al., et Lmimouni B et al., qui représentaient respectivement 46,5% et 43,9% [37-38]. Alors qu'ils étaient inférieurs aux résultats de l'étude de Proença et al., qui étaient de 60% [39]. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'échantillon de Proença et al. [39], 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.

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* [40]. 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 <150G/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 [41]. 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 éléments/mm³ [42]. 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 [43]. 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 [44]. 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 [42,45]. 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 [46]. 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 thrombocytopenie significative [47]. Dans notre étude la thrombocytopenie 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 [38-39]. Aussi Mabiala-Babela et al. n'ont observé ce trouble qu'auprès de 63,2% des cas de leur étude [48]. En effet, l'échantillon choisi par Mabiala 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 [38].

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) [49].

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 al. et Richards et al. qui représentaient respectivement 44% et 63% [4-50].

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 [37]. 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% [46, 51], et inférieur aux résultats de la série d'Arnaez et al. [52]. 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. 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 [37].

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 [53]. 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) [54-55]. 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 [56, 57-58]. De ce fait des corrélations fortes ont été observées entre les niveaux de CRP et de la parasitémie [59]. 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 [53]. 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 [60]. 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 [61]. 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 [62]. Des constatations similaires ont été observées par Paul et al. et Bainik Adhikari dans leurs études [60, 63]. 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 [64]. Une étude d'Assam est également parvenue à la même conclusion [63]. 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 [62]. 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.

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'hypohaptoglobulinémie, 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.

Figure :

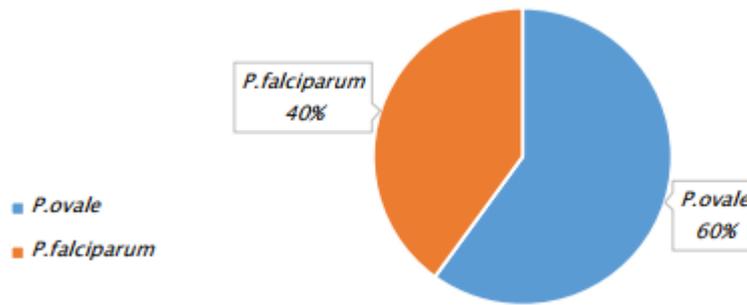


Figure 1 : Répartition des cas en fonction des espèces plasmodiales.

Tableaux:

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

Tableau 1 : Répartition des différentes valeurs d'hémoglobine.

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

Tableau 2 : Répartition des différentes valeurs des globules blancs.

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%

Tableau 3 : Représentation des différentes valeurs du cholestérol total.

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

Tableau 4 : Représentation des différents pourcentages des triglycérides.

Remerciements

Les résultats présentés reflètent les efforts indépendants des auteurs, qui ont conçu, exécuté et interprété l'étude. Tous les résultats et conclusions reposent uniquement sur l'analyse et l'interprétation des auteurs.

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]. 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.

[6]. 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

[7]. Mishra SK, Mohanty S, Mohanty A, Das BS.

Management of severe and complicated malaria. J Postgrad Med 2006;52:281-7

[8]. 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.

[9]. Ekvall H.

Malaria and anemia. Curr Opin Hematol 2003;10:108-14.

[10]. 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.

[11]. Wickramasinghe SN, Abdella SH.

Bood and bone marrow changes in malaria. Baillieres Best Pract Tes Clin Haematol 2000;13:277-99.

[12]. Abdalla DJ, Weatherall SN, Wickramasinghe, Hughes M.

The anemia of P. falciparum malaria. Br J Haematol 1980;46:71-183.

[13]. 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. *1986QJM*58:305–23.

[14]. 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.

[15]. 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.

[16]. 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

[17]. 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.

[18]. Weatherall DJ, Abdalla S.

The anemia of *Plasmodium falciparum* malaria. *Br Med Bull* 1982;38:147–51.

[19]. 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.

[20]. Chang KH, Stevenson MM.

Effect of anemia and renal cytokine production on erythropoietin reduction during blood-stage malaria. *Kidney int* 2004;65:1640-6.

[21]. Daniel Ribeiro CT, Zanini G.

Autoimmunity and malaria: what are they doing together? *Acta Trop* 2000;2;76:205-21.

[22]. 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.

[23]. Ritter K, Kuhlencord A, Thomssen R, Bommer W.

Prolonged haemolytic anaemia in malaria and autoantibodies against triosphosphate isomerase. *Lancet* 1993;27:1333-4.

[24]. Voller A.

Immunopathology of malaria. *Bull World Health Organ* 1974;50:177-86.

[25]. 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.

[26]. Othoro C, Lal AA, Nahlen B, Koech D, Orago AS, Udhayakumar V.

A low interleukin-10 tumor necrosis factor alpha ration is associated with malaria anemia in children residing in holondemic malaria region in western Kenua. *J infect Dis* 1999;179:279-82.

[27]. Clark IA, Al Yaman FM, Jacobson LS .

The biological Basis of malarial disease *int J arasitol* 1997;27:1237-49.

[28]. Facer CA.

Direct atiglobulin reactions in Gabian children with *P. falciparum* malaria. Exresion of IgG subclass determinants and genetic markers and association with anemia. *Clin Exp Immunol* 1980;41:81-90.

[29].Rolling T, Schmiedel S, Wichmann D, Wittkopf D, Burchard GD, CramerJP.

Posttreatment 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>.

[30]. Danis M, Gentilini M.

Le paludisme fléau mondial. *Rev Prat* 1998;48:254-7.

[31]. White NJ.

Malaria. In: Cook CC, ed *Manson's tropical diseases*, 20th edition. London :WB Saunders Company ;1996;1087-144.

[32]. Hocqueloux L, Bruneel F, Chevret S, Régnier P, Thuong M, Wolff M,

et al. Etude descriptive et pronostique des accès pernecieux palustres d'importation. *Réanim Urg* 1998;7Suppl:89-89.

[33]. Lalloo DG, Trevett AJ, Paul M, Korinhona A, Laurenson IF, Mapao J, et al.

severe and complicated falciparum malaria in Melanesian adults in Pua new Guinea. *Am J Trop Med Hyg*, 1996 Aug;55(2):119-24.

[34]. Bruneel F, Gachot B, Thuong M, Bedos JP, Wolff M, Regnier B,

et al. Resurgence de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. *Réanim Urg* 1997;6:814.

[35]. Hien TT, Day NPJ, Phu NH, Mai NTH, Chau TTH, Lot PP, et al.

A controlled trial of arthemeter or quinine in Vietnamese adults with severe falciparum malaria. *N Engl J Med* 1996;335:76-83.

[36]. 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.

[37]. Rodrigues-da-Silva RN, Lima-Junior Jda C, Fonseca Bde P, Antas PR, Baldez A, Storer FL, et al.

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.

- [38]. 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.
- [39]. 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.
- [40]. 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.
- [41]. Erhart LM, Yingyuen K, Chuanak N, Buathong N, Laoboochai A, et al.**
Hematologic and clinical indices of malaria in a semi-immune population of western Thailand. Am J Trop Med Hyg 2004;70:8-14.
- [42]. Moulin F, Lesage F, Legros AH, Maroga C, Moussavou A, et al.**
Thrombocytopenia and Plasmodium falciparum malaria in children with different exposures. Arch Dis Child 2003;88:540-1.
- [43]. Berrya A, Iriarta X, Magnavala JF.**
Nouvelles méthodes de diagnostic du paludisme. Rev Franc Labo - Novembre 2009-N°416.
- [44]. 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.
- [45]. Gerardin P, Rogier C, Ka AS, Jouvencel P, Brousse V, Imbert P.**
Prognostic value of thrombocytopenia in African children with falciparum malaria. Am D Trop Med Hyg 2002;66:686–91.
- [46]. 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 Haemato 2002;119:839-47.
- [47]. 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.
- [48]. Mabilia-Babela JR, Ollandzobo Ikobo LC, Nika ER, Diatewa BG, Moyen G.**
Profil évolutif de l'anémie grave due au paludisme chez les enfants congolais. Arch Pédiatr 2015;22:325-7.
- [49]. 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.
- [50]. Richards MW, Behrens RH, Doherty JF.**
Short report: hematologic changes in acute, imported Plasmodium malaria. Am Trop Med Hyg 1998;59:859.

[51]. Winters RA, Murray HW.

Malaria-the mime revisited fifteen more years of experience at a New York City teaching hospital. *Am J Med* 1992;93:243-6.

[52]. Arnáez J, Roa MA, Albert L, Cogollo 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.

[53]. 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.

[54]. Graninger W, Thalhammer F, Hollenstein U, Zotter GM, Kremsner PG.

Serum protein concentration in Plasmodium falciparum malaria. *Acta Trop* 1992;52, 121-28.

[55]. Warrel DA.

Pathophysiologie du paludisme grave. *Cahiers Santé*;1993,276-79.

[56]. 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.

[57]. Volanakis JE.

Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001;38:189-97.

[58]. 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.

[59]. 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.

[60]. 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.

[61]. 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.

[62]. Chhatrivala M, Patel B, Shah R, Shaikh N, Gokani R, Nilawar A.

Prognostic value of Serum C-Reactive Protein in Malaria. *IJBAR* (2014) 05 (10).

[63]. 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.

[64]. 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.