

C-Réactive Protéine (CRP) positive au cours du paludisme grave chez les enfants de moins de cinq ans au CHU de Yopougon (RCI) : prévalence et facteurs associés

Positive C Reactive protein during severe malaria in children under five years old at Yopougon university hospital: prevalence and associated factors

Eboua TKF, N'guessan R, Ehile-Kacou M, Boua-Kamon E, Lasm-Guillao E.

Service de pédiatrie du CHU de Yopougon

Auteur Correspondant : Eboua Tanoh Kassi François. Maître-Assistant. Email : ebouatk@yahoo.fr. tel: (225) 05 90 71 27 / 40 46 54 84

Résumé

Introduction : La CRP est un outil important dans le diagnostic différentiel des affections fébriles de l'enfant.

Objectif : mesurer la prévalence de la positivité de la CRP chez les enfants de moins de cinq ans atteints de paludisme grave et d'identifier les facteurs associés.

Matériel et méthode : Il s'agissait d'une étude transversale descriptive et analytique sur des données prospectives entre le 1^{er} octobre 2018 et le 31 mars 2019 au service de pédiatrie du CHU de Yopougon. Cette étude a concerné les enfants de moins de 5 ans atteints de paludisme grave. Un dosage de la CRP a été systématiquement effectué à l'admission. Une régression logistique a été effectuée pour la recherche de facteurs associés à la CRP.

Résultats : L'âge médian des enfants était de 24,00 mois (IIQ = 14 - 36mois). Le paludisme grave forme anémique (87,23%) et neurologique (39,57%) étaient les formes les plus retrouvées. La CRP était positive dans 51,91% des cas. Le taux moyens de CRP était de 45,79mg/l. En analyse multivariée, seule l'anémie sévère était le facteur associée à la CRP [RC= 0,35 (0,15 - 0,81)].

Conclusion : La CRP positive est fréquente au cours du paludisme grave. Le paludisme grave forme anémique est la principale forme sévère. Elle était inversement associée à la CRP. Ces résultats doivent être pris en compte dans le diagnostic du paludisme grave de l'enfant.

Mots clés : Paludisme grave, CRP, enfant

Summary

Introduction: CRP is an important tool in the differential diagnosis of febrile illnesses in children.

Objective: to measure the prevalence of positive CRP in children under five years old with severe malaria and to identify associated factors.

Material and method: This was a descriptive and analytical cross-sectional study on prospective data between October 1, 2018 and March 31, 2019 at the pediatrics University hospital of the Yopougon. This study concerned children under 5 years old with severe malaria. CRP essay was assessed in all children on admission. Logistic regression was used to identify factors associated with CRP.

Results: The median age of the children was 24.00 months (IIQ = 14 - 36 months). Severe anemic (87.23) and neurological (39.57) malaria were the most common forms. CRP was positive in 51.91% of cases. The average level of CRP was 45.79 mg / l. In multivariate analysis, only severe anemia malaria was the factor associated with CRP [RC= 0, 35 (0, 15 - 0, 81)].

Conclusion: Positive CRP is high in severe malaria. Severe anemic malaria is the main form. It was inversely associated with CRP. These results should be taken into account in the differential diagnosis of severe malaria in children.

Key words: Severe malaria, CRP, Children

Introduction

La C-Réactive Protéine (CRP) est une protéine présente à l'état normal dans l'organisme. Le principal site de sécrétion, mais non exclusif de ce marqueur de l'inflammation, est l'hépatocyte. Le taux s'élève rapidement au cours de l'inflammation. Cette réaction inflammatoire peut être la réponse à une agression infectieuse ou non [1,2]. Les états infectieux notamment bactériens constituent une situation pathologique très fréquente, dont le pronostic dépend de la rapidité de la prise en charge. Un des outils pour le diagnostic rapide de l'infection bactérienne est le dosage de la CRP. C'est la plus utilisée en pédiatrie [3] notamment dans le diagnostic différentiel des affections fébriles [4,5,6]. Il a été reconnu que la TNF (Tumor Necrosis Factor) était l'un des facteurs responsables de l'apparition des symptômes observés au cours de l'accès palustre notamment dans les formes graves [7,8,9] et le taux circulant de cytokines est connu comme étant le principal déterminant du taux plasmatique de la CRP via le nombre d'hépatocytes recrutés [3]. Les travaux de Rasamoelisoa et al, ont montré l'intérêt de la CRP dans le diagnostic et la prise en charge des infections bactériennes [10]. De ce fait, une CRP positive au cours du paludisme grave pourrait être responsable d'un risque important de prescription inappropriée d'antibiotiques aux urgences. Pour contribuer à minimiser la prescription abusive des antibiotiques dans les affections fébriles aux urgences, cette présente étude se propose de mesurer la prévalence de la positivité de la CRP chez les enfants de moins de cinq ans atteints de paludisme grave et d'identifier les facteurs associés.

Matériel et méthode

Il s'est agi d'une étude transversale (descriptive et analytique) à partir de données prospectives entre le 1^{er} octobre 2018 et le 31 mars 2019 soit une période de 06 mois au service de pédiatrie du CHU de Yopougon.

Ont été inclus dans l'étude, les enfants atteints de paludisme grave sans autres affections associées. Pour chaque enfant, ont été recueillis, sur une fiche d'enquête standardisée, des données sociodémographiques (âge, sexe, provenance) et antécédents médicaux, des données cliniques (signes physiques et état nutritionnel) et biologiques (CRP, TDR, goutte épaisse, hémogramme, glycémie et autres examens orientés par la clinique). Enfin des données thérapeutiques (antipaludiques, transfusion) et le mode de sortie d'hospitalisation (Evasion, sortie contre avis médical, vivant ou décédé).

La CRP a été systématiquement mesurée chez tous les enfants admis pour paludisme grave. Le dosage a

été réalisé par la méthode de CRP latex (Spinreact*). La CRP était négative pour un taux < 6 mg/l. Le diagnostic de paludisme grave s'est fait sur la base de la positivité de la Goutte épaisse (GE) ou d'un test de diagnostic rapide (TDR) positif associé aux critères de gravité de l'OMS. L'état nutritionnel a été évalué par les indices poids pour âge (PPA), poids pour taille (PPT) et taille pour âge (TPA), exprimés en écart type par rapport à la médiane de référence (Z score) à l'aide du logiciel WHO-ANTHO [11]. La malnutrition aigüe, la malnutrition chronique, et l'insuffisance pondérale ont été respectivement retenues pour un Z score PPT, TPA et PPA < - 2. Les enfants qui avaient une autre infection localisée (clinique, radiologique et/ou biologique, associée au paludisme grave susceptibles de modifier les résultats de la CRP ont été exclus (affections supposées bactérienne et ou virales).

L'analyse a été réalisée à l'aide du logiciel EpiInfo7. La comparaison des fréquences a été réalisée par le test de Chi-deux de Pearson ou le test exact de Fisher lorsqu'un des effectifs théoriques était inférieur à 5. Un modèle de régression logistique a été utilisé pour rechercher les facteurs associés à la CRP. Les variables avec un taux de significativité < 25% ont été retenues pour l'analyse multi variée.

Résultats

Sur la période d'étude, 3208 enfants ont été reçus aux urgences pédiatriques. Parmi eux 258 (8,04%) enfants de moins de 5 ans ont été admis en hospitalisation pour un paludisme grave.

Sur les 258 enfants atteints de paludisme grave, 23 (9,9%) n'ont pas été inclus car avaient une autre affection (13 cas d'affections broncho-pulmonaire, 05 cas de septicémie, 03 cas d'otite moyenne aigüe, 02 cas de méningites, et 01 cas de rhinopharyngite). L'analyse a donc porté sur 235.

L'âge médian des enfants était de 24,0 mois (IIQ = 14-36mois). Le sexe-ratio était de 1,1. Ils provenaient de la commune de Yopougon dans 52,8% des cas. Dans 30,6% des cas ils dormaient sous moustiquaire imprégnée d'insecticide à longue durée d'action et n'étaient pas à jour des vaccins du programme élargi de vaccination (PEV) dans 48,1% des cas. Ils avaient un antécédent de transfusion dans 10,6% des cas. Une malnutrition aigüe a été retrouvée dans 21,3% des cas et une insuffisance pondérale dans 17,0% des cas. Aucun cas de malnutrition chronique n'a été dépisté. **La figure 1** montre les types de paludisme grave diagnostiqués. Ces formes étaient diversement associées et la forme associée la plus retrouvée était la forme anémique et neurologique (17,0%).

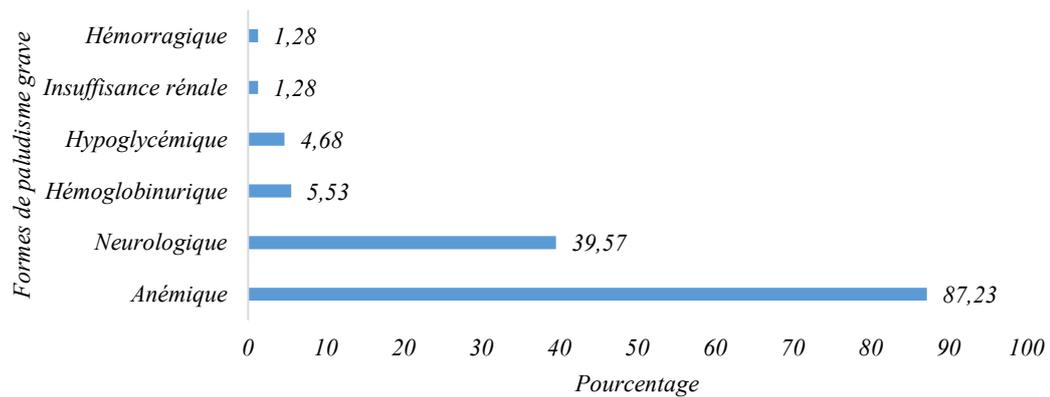


Figure 1 : Différentes formes de paludisme grave diagnostiquées

La goutte épaisse moyenne était de 11117,6 trophozoites de *plasmodium falciparum*/mm³ (écart-type = 2975,2). La CRP était positive dans 51,9% des cas avec un taux moyen de 45,79 (écart-type = 63,49) mg/l. Le taux d'Hb < 5g/dl dans 40,4% des cas. Dans 26% des cas les enfants présentaient une dysglycémie. Il s'est agi d'une hypoglycémie ou d'une hyperglycémie respectivement dans 7,2% et 17,9% des cas. Les molécules antipaludiques prescrites étaient l'Artesunate injectable (92,8%) et l'Arthemeter (7,2%). La durée moyenne

d'hospitalisation était de 05 (écart-type = 2,8) jours. L'évolution a été marquée par un décès (9,8%), une sortie contre avis médicale (0,43%) et dans 87,7% des cas l'évolution a été favorable.

Les tableaux I et II représentent respectivement la répartition des patients selon le résultat de la CRP et les facteurs associés à la CRP. Après analyse uni et multi variée, seule l'anémie sévère à l'admission était significativement associée à la CRP ($p = 0,02$). Les enfants ayant une anémie sévère étaient plus susceptibles d'avoir une CRP négative.

Tableau I : Répartition des patients selon les résultats de la CRP

Paramètres		CRP Négative (N = 113) Effectif (%)	CRP positive (N= 122) Effectif (%)	P
Age	< 6 mois		10 (52,63)	0,5
	6 - 24 mois	55 (52,38)	50 (47,62)	
	> 24 mois	49 (44,14)	62 (55,86)	
Sexe	Féminin	50 (45,45)	60 (54,55)	0,22
	Masculin	63 (50,40)	62 (49,60)	
Insuffisance pondérale	Non	94 (48,21)	101 (51,79)	0,47
	Oui	19 (47,50)	21 (52,50)	
Malnutrition aigue	Non	90 (48,65)	95 (51,35)	0,37
	Oui	23 (46,00)	27 (54,00)	
Anémie sévère (Hb<5g/dl)	Non	8 (26,67)	22 (73,33)	0,006
	Oui	105 (51,22)	100 (48,78)	
Coma	Non	91 (50,28)	90 (49,72)	0,11
	Oui	22 (40,72)	32 (59,22)	
Convulsions	Non	80 (52,63)	72 (47,37)	0,03
	Oui	33 (39,76)	50 (60,24)	
Formes PG associées	Non	75 (49,02)	78 (50,98)	0,35
	Oui	38 (46,34)	44 (53,66)	
Durée hospitalisation <5jours	Non	35 (43,75)	45 (56,25)	0,17
	Oui	78 (50,32)	77 (49,68)	
Mode de sortie	Décédés	10 (43,48)	13 (56,52)	0,33
	Autres issues	103 (48,58)	109 (51,42)	

Tableau II : Facteurs associés à la positivité de la CRP chez les enfants atteints de paludisme grave : analyse uni et multivariée

Paramètres	Analyse univariée			Analyse multivariée	
	Effectif n/N	RC (IC 95%)	p	RC (IC 95%)	P
Age	>24 mois	62/111	1	-	
	< 24 mois	60/124	1,35 (0,81 - 2,26)	-	
Sexe	Masculin	62/125	1	-	
	Féminin	60/110	0,82 (0,49 - 1,37)	-	
Anémie sévère (Hb<5)	Oui	100/205	1	1	0,02
	Non	22/30	0,35 (0,15 - 0,81)	0,35 (0,15 - 0,81)	
Coma	Oui	32/54	1	-	
	Non	90/181	1,47 (0,79 - 2,72)	-	
Convulsions	Oui	50/83	1	-	
	Non	72/152	1,68 (0,98 - 2,90)	-	
Formes associées de PG	Oui	44/82	1	-	
	Non	78/153	1,11 (0,65 - 1,91)	-	
Insuffisance pondérale	Oui	21/40	1	-	
	Non	101/195	1,01 (0,52 - 2,03)	-	
Malnutrition aigue	Oui	27/50	1	-	
	Non	95/185	1,11 (0,59 - 2,08)	-	
Statut vital	Vivants	106/206	1	-	
	Décédés	16/29	0,86 (0,39 - 1,88)	-	

Discussion

Cette étude a porté sur la prévalence de la CRP positive au cours du paludisme grave de l'enfant de moins de 5 ans et les facteurs associés. L'intérêt de cette étude réside dans le fait que la CRP est un outil important dans le diagnostic différentiel des affections fébriles de l'enfant notamment dans les affections bactériennes. Sa positivité en pratique courante motive bien souvent la prescription d'une antibiothérapie qui pourrait s'avérer excessive. Dans cette étude sur les 235 enfants inclus, 122 (51,9%) avaient une CRP positive. Plusieurs études ont mis en évidence une CRP positive au cours du paludisme grave. Ce résultat a été retrouvé chez tous les patients dans l'étude de Khermach et al au Maroc [12]. Elle a été positive respectivement dans 74,60% cas dans l'étude de Monde et al en Côte d'Ivoire [13], 85,8% dans l'étude de Mansour et al au Niger [14]. La positivité de la CRP est donc fréquente au cours du paludisme grave. La prévalence de la positivité de la CRP dans ces différentes études est largement au-dessus de celle retrouvée dans notre étude. Cette différence pourrait s'expliquer par le moment du dosage de la CRP qui ne s'est pas toujours faite dès l'admission aux urgences avant le début du traitement antipaludique dans notre étude. En effet des auteurs ont émis l'hypothèse que la normalisation de la CRP s'expliquerait par le fait que sa brève demi-vie (19 heures) assurerait un retour rapide vers un taux de base de 1mg/l dès la fin de l'agression inflammatoire [4,15]. Dans notre étude, il été mis en évidence une part importante du paludisme grave forme anémique (**figure 1**). Cette anémie sévère était un facteur protecteur de la positivité de la CRP [RC= 0,35 (0,15 - 0,81)]

(**Tableau II**). Les enfants présentant un paludisme grave forme anémique étaient moins susceptibles d'avoir une CRP positive. Ce résultat corrobore celui de l'étude de Hien et al [16], qui a trouvé que le taux de la CRP était inversement corrélé au taux d'hémoglobine. Des auteurs ont expliqué cette relation inverse entre le taux de la CRP et l'anémie [17,18]. Pour ces auteurs, au cours du paludisme grave, la CRP sécrétée se fixerait spécifiquement aux érythrocytes parasités qui va aboutir à l'altération de la forme discoïdale normale de l'érythrocyte, suivi de la fragilité de la membrane érythrocytaire. La fixation de la CRP sur l'hématie parasitée réduirait chez celle-ci les protéines régulatrices du système du complément (CR1 ou CD35, CD55 et CD59), ainsi que leur affinité. Tout ceci serait responsable de la phagocytose et de l'hémolyse des érythrocytes, médiées par le complément avec à la clé une diminution du taux de CRP. La fréquence élevée de la positivité de la CRP pourrait être un facteur d'erreur dans le diagnostic différentiel des affections fébriles en pratique courante en pédiatrie. En effet La CRP est considérée en pédiatrie comme un outil important dans le diagnostic des infections bactérienne en urgence. Une étude marocaine a montré que la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative s'amélioreraient avec des taux plus élevés de la CRP et que l'apport de la CRP variait également selon le type d'infection étudié avec une bonne sensibilité pour certaines infections (pneumonie, méningite) [10]. De ce fait les prescriptions abusives d'antibiotiques pourraient être importantes, au cours de l'infection palustre.

Cependant les auteurs ont souligné qu'il serait important que la positivité de CRP soit couplée à l'hyperleucocytose dans le diagnostic des infections bactériennes afin d'éviter la prescription d'une antibiothérapie excessive responsable de l'apparition de résistance des germes aux antibiotiques.

Conclusion : La prévalence de la CRP positive au cours du paludisme est élevée. Elle est en rapport

Avec la forme de gravité du paludisme. Les enfants présentant une anémie sévère sont moins susceptibles de présenter une CRP positive. Devant la prévalence élevée de la CRP positive au cours du paludisme grave, la confirmation d'une infection bactérienne devrait tenir compte d'autres outils diagnostiques afin de minimiser une prescription abusive d'antibiotique.

Références :

- Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring BSJE** Non-HDL Cholesterol, Apolipoproteins A-I and B100, Standard Lipid Measures, Lipid Ratios, and CRP as Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *JAMA* 2005; 294 (3): 326 -33.
- Brull DJ, Serrano N, Zito F, Jones L, Montgomery HE, Rumley A et al.** Human CRP gene polymorphism influences CRP level implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 ; 23 :2063-69.
- Eklund CM.** Chapter 5 Pro inflammatory cytokines in CRP baseline regulation. *Clinical Chemistry* 2009 ; 48 : 111-36.
- Dupuy AM, Terrier N, Sénécal L, Morena M, Leray H, Canaud B et al.** La CRP est-elle plus qu'un marqueur de l'inflammation ? *Néphrologie* 2003 ; 24 (7) : 337-41.
- Peltola H, Jaakola M.** C-reactive protein in early detection of bacteremic versus viral infections in immunocompetent and compromised children. *J Paediatr* 1988; 118: 641-6.
- Santolaya ME, Cofre J, Bérés V.** C-reactive protein: a valuable aid for the management of febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1994 ; 18 : 589-95.
- Clark IA, Chaudri G, Cowden WB.** Role of tumor necrosis factor in the illness and pathology of malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989 ; 83 : 436-40.
- Kwiatkowski D, Molyneux ME, Stephens S et al.** Anti-TNF therapy inhibits fever in cerebral malaria. *Q. J. Med.*, 1993, 86 : 91-98.
- Grau GE, Taylor TE, Molyneux ME et al.** Tumor necrosis factor and disease severity in children with falciparum malaria. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 1586-91.
- Rasamoelisoa JM, Tovone XG, Andriamady RCL, Rasamoela NW,**
- Rasamindrakotroka A.** Intérêt de la C-Reactive Protein (CRP) dans les affections fébriles de l'enfant. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1999 ; 65 (2) : 113-16.
- OMS : WHO-ANTHRO.** [Internet]. Consulté le 22 mars 2020. Disponible sur : <https://fr.freedownloadmanager.org/Windows-PC/WHO-Anthro-GRATUIT.html>
- Khermach A, Khalki H, Louzi L, Zinebi A, Moudden K, Elbaaj M.** Perturbations biologiques au cours du paludisme : à propos de trente cas. *Pan African Medical Journal.* 2017 ; 26 : 174.
- Monde AA, Djessou P, Tiahou G, Niamke AGG, Sess ED.** Evaluation de la C reactive proteine (CRP) au cours du paludisme a plasmodium falciparum à Abidjan. *Rev. Int. Sc. Méd ;* 10, 3 : 22-27.
- Mansour MA, Samaila B, Mahamane ML, Mahamadou D, Ramatoulaye HL, Ibrahim A et al.** Facteurs associés au paludisme grave de l'enfant et son pronostic à l'hôpital national de Niamey, Niger. *Médecine d'Afrique Noire* 2019 ; 66, 8/9 : 466-76.
- Kawamura M, Nishida H, Matsunaga S.** L'utilité des mesures de la CRP pour le suivi des infections néonatales. *Rev. Int. Pédiatr.* 1994, 246 ; 31-35.
- Hien S, Yeboah OR, Adou H, N'Guessan K, Kouacou APV, Dassé SR.** Study about relationship between C-reactive protein (CRP) and other indicators in children with malaria. *J. Infect. Dis. Immun* 2016 ; 8 (2) : 10-17.
- Schwartz E, Sadetzki S, Murad H et Raveh D.** Age as a risk factor for severe Plasmodium falciparum malaria in non-immune patients. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 1774-77.
- Waliza A, Sumi M N, Bandyopadhyay et al.** Role of C-reactive protein in complement mediated hemolysis in Malaria. *Glycoconj J* 2006 ; 23 : 233-40.