

Thrombopénie dans le paludisme grave chez l'enfant au CNHU-HKM
Thrombocytopenia and severe malaria in children at the national teaching hospital
of Cotonou

Sagbo GG*, Bigot KA**, Padonou C*, **Bognon G***, Bagnan-Tossa L**, Alihonou F**

*Centre Hospitalier Universitaire Départemental de l'Ouémé-Plateau (CHUD-OP)

** Centre National Hospitalier Universitaire Hubert K. Maga (CNHU-HKM)

Auteur correspondant : Docteur Gratien G. Sagbo 06 BP 1692 Cotonou, Tél 00229668251, Mail : godsagbo@yahoo.fr

RESUME

Introduction : le paludisme grave demeure la première cause de morbidité et de mortalité en Afrique au sud du Sahara surtout chez les enfants. Il a été rapporté que la thrombopénie pouvait majorer la létalité du paludisme grave. L'objectif de cette étude était de rechercher la thrombopénie chez les enfants atteints de paludisme grave dans le service de Pédiatrie du CNHU-HKM de Cotonou en 2017.

Méthodes et patients : il s'agissait d'une étude transversale et analytique qui a été conduite du 07 avril au 15 juillet 2017 dans le service de Pédiatrie du CNHU-HKM de Cotonou. Elle avait consisté en la recherche de thrombopénie chez les enfants atteints de paludisme grave selon les critères de gravité de l'OMS 2015. La comparaison des proportions étaient faites à l'aide des tests de Fischer et de Pearson et celle des moyennes à l'aide du test de Student. L'association était significative lorsque p était inférieur à 0,05.

Résultats : sur 956 patients admis, 312 avaient présenté un paludisme grave soit une fréquence hospitalière de 32,6%. Parmi eux, 87,8% (n=274) avaient une thrombopénie. Près d'un enfant sur trois (34,3%) avait une thrombopénie sévère. Ils étaient âgés de trois mois à 16 ans avec un sex-ratio de 1,3. Les facteurs associés à la thrombopénie étaient la densité parasitaire (p = 0,000), l'hypoglycémie (p = 0,017), l'évolution (p = 0,04) et le saignement anormal (p = 0,02). Aucun de ces facteurs n'était lié à la survenue de la thrombopénie.

Conclusion : la thrombopénie est fréquente au cours du paludisme grave et des facteurs associés ont été identifiés dans la présente étude. Il s'avère nécessaire d'en tenir compte pour la prise en charge des enfants au cours du paludisme grave afin d'améliorer le pronostic.

Mots clés : Paludisme grave ; thrombopénie, saignement anormal.

SUMMARY

Introduction: severe malaria remains the leading cause of morbidity and mortality in sub-Saharan Africa, especially among children. Some data from the literature shows that thrombocytopenia could worsen its prognosis. The aim of this work was to study the relationship between thrombocytopenia and severe malaria in children at the National teaching hospital of Cotonou in 2017

Methods and patients: this was a cross-sectional, descriptive and analytical study that took place from April 7 to July 15, 2017 at the pediatric ward of the national teaching hospital of Cotonou. It focused on the investigation of thrombocytopenia on children with severe malaria according to WHO severity criteria. Fischer and Pearson's tests for proportions and of Student test for comparison of averages were used. The association was significant if p < 0.05.

Results: on the 956 patients treated, 312 had severe malaria, i. e. a hospital frequency of 32.6%. 87.8% of these patients, (n=274) had thrombocytopenia. Nearly one child out of three (34.3%) had severe thrombocytopenia. They were between three months and 16 years old with a sex ratio of 1.3. The age group most affected was children under five (70.1%). Factors associated with thrombocytopenia were parasitic density (p = 0.000), hypoglycemia (p = 0.017), progression (p = 0.04) and abnormal bleeding (p = 0.02). None of these factors were related to thrombocytopenia.

Conclusion: thrombocytopenia is common during severe malaria and associated factors were identified through this study. This needs to be taken into account when caring for children during severe malaria in order to improve prognosis.

Key words: Severe malaria; thrombocytopenia; abnormal bleeding.

INTRODUCTION

Le paludisme demeure la principale cause de morbidité et de mortalité chez les enfants de moins de cinq ans en Afrique subsaharienne [1]. Le saignement anormal est l'un des signes cliniques de gravité du paludisme [2]. Ce saignement peut être lié à une thrombopénie et il existerait une relation étroite entre la thrombopénie et le paludisme grave [3,4]. Mieux, une thrombopénie inférieure à 100.000 éléments /mm³, constituerait un facteur majorant la létalité des autres critères de l'OMS [5]. Au Bénin, le paludisme grave reste la première cause d'admission et de décès aux urgences pédiatriques et il n'est pas rare d'observer des cas de thrombopénie avec ou sans saignement chez certains enfants. Il semble que la thrombopénie aggrave le pronostic de ses derniers. Nous nous proposons de rechercher la thrombopénie chez les enfants atteints du paludisme grave au CNHU-HKM de Cotonou en vue d'améliorer la prise en charge.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude transversale et analytique qui a été conduite d'avril à juillet 2017 dans le service de pédiatrie du CNHU-HKM de Cotonou. Elle a consisté en la recherche de la thrombopénie chez les enfants âgés de trois mois à 16 ans hospitalisés pour paludisme grave pendant la période selon les critères de l'OMS de 2015 [2].

Ont été exclu les enfants ayant présenté une comorbidité (septicémie, hémopathie, tumeurs, déficit immunitaire, maladies héréditaires familiales) pouvant entraîner une thrombopénie au cours de l'hospitalisation ou ceux qui avaient été transfusés il y a moins de trois mois.

L'échantillonnage était exhaustif et 312 enfants avaient été inclus. La thrombopénie (ou thrombocytopenie) correspondait à un taux de plaquettes dans le sang circulant inférieur 150 000 par millimètre cube de sang. Elle était classée en trois groupes : sévère si le taux de plaquettes sanguines chutait à moins de 50.000 par millimètre cube de sang, modérée si le taux des plaquettes sanguines était entre 100.000 et 50000 par millimètre cube de sang

et légère si le taux de plaquettes sanguines était compris entre 150.000 et 100.000 par millimètre cube de sang [6].

Les variables étudiées étaient sociodémographiques, cliniques (antécédent de transfusion remontant à plus de trois mois, signes hémorragiques liés à la thrombopénie, splénomégalie, signes cliniques du paludisme grave), biologiques (taux de plaquettes et les signes biologiques du paludisme grave), thérapeutiques (sang total/culot globulaire, plasma frais congelé, concentré plaquettaire, nombre de poches de produits sanguins labiles reçus) et évolutives (durée d'hospitalisation, guérison, décès). Ces données ont été collectées sur une fiche d'enquête. Après le consentement des parents il était procédé à l'interrogatoire suivi de l'examen physique en vue de rechercher les signes en rapport avec le paludisme grave et la thrombopénie et enfin les différents prélèvements sanguins de l'enfant à savoir GE/PD, NFS + plaquettes, créatinémie, glycémie.

Les prélèvements sanguins étaient gratuits et réalisés dès l'arrivée de l'enfant ceci avant toute administration de produits par voie intraveineuse. Ces prélèvements avaient été analysés dans les laboratoires du CNHU-HKM de Cotonou et dans celui de la clinique polyvalente MAHOUNA de Cotonou qui disposait d'un plateau technique qualifié. Les données collectées ont été saisies dans le logiciel EPI data 3.1 et analysées à l'aide des logiciels SPSS et Epi Info version 7.

La comparaison des moyennes était faite avec le test t de Student puis celle des proportions avec le chi – 2 de Pearson si tous les effectifs théoriques sont supérieurs à 5 ou le test exact de Fisher si un effectif théorique est inférieur à 5. Une analyse multivariée selon le modèle de régression logistique par itérations de type pas à pas en introduisant dans le modèle, toutes les variables, dont la valeur p en analyse univariée, était inférieure ou égale à 10% a été faite. Le seuil de significativité était de 5% ($p < 0,05$). Ainsi, l'identification des déterminants dans la survenue de la thrombopénie et ou de la thrombopénie sévère a été obtenue à partir des facteurs associés.

RESULTATS

Caractéristiques des enfants atteints de paludisme grave

La fréquence hospitalière du paludisme grave au cours de la période de l'étude était de 32,6% (n=312). L'âge moyen des enfants inclus était de 51,3 ± 41,2 mois.

La tranche d'âge comprise entre 12 et 59 mois était la plus représentée (62,8%) suivie de la

tranche d'âge de cinq ans à 16 ans (31,1% ; n=97) puis de la tranche d'âge de un mois à cinq ans (6,1%). La sex ratio était de 1,3.

Les signes de gravité de paludisme les plus fréquents que présentaient ces enfants étaient les troubles neurologiques : le coma et les convulsions répétées (73,7%), l'anémie (46,5%) et l'hémoglobinurie (41,7%). Ces résultats sont présentés dans le tableau 1.

Tableau I : Répartition des enfants selon les signes cliniques et biologiques de gravité du paludisme

	Effectifs	Pourcentage
Troubles neurologiques	230	73,7
Hémoglobinurie	130	41,7
Détresse respiratoire	98	31,4
Collapsus circulatoire	44	14,1
Ictère	26	8,3
Saignement anormal	3	1,0
Œdème pulmonaire	1	0,3
Anémie (N=312)		
Hb < 50g/L	167	53,5
Hb ≥ 50g/L	145	46,5
Insuffisance rénale (N=312)		
Créat > 15mg/L	55	17,6
Hypoglycémie (N=277)		
glycémie < 40 mg/dl	34	12,3
Densité Parasitaire (N=312)		
< 250000	296	94,9
≥250000	16	5,1

NB : un enfant pouvait présenter plus d'un signe

Tous les enfants avaient reçu de l'artésunate en injection intraveineuse selon les recommandations actuelles de l'OMS. Deux cent soixante-dix-sept enfants (88,8%) avaient été transfusés avec du culot globulaire. Quatre enfants parmi eux (1,4% ; n=4) avaient reçu deux poches de plasma frais congelé (PFC) et un enfant a reçu deux poches de concentré plaquettaire.

Caractéristiques des enfants atteints de paludisme grave avec thrombopénie

La fréquence hospitalière de la thrombopénie au cours du paludisme grave était de 87,8% (n=274). La thrombopénie était sévère dans

34,3% des cas (n=94), modérée dans 46,0% des cas (n=126) et légère pour le reste (19,7% ; n=54). Le taux médian de plaquette était de 64,5G/L. Les enfants de moins de cinq ans étaient les plus représentés (70,1%) et la sex ratio était de 1,3.

Les manifestations cliniques et biologiques observées chez les enfants atteints de paludisme grave avec thrombopénie étaient dominées par les troubles neurologiques : coma (85,1%), prostration (89,2%), et convulsions répétées (89,2%), l'hémoglobinurie (84,6%) et l'anémie (85,6%). Ces résultats sont présentés dans le tableau 2.

Tableau II : Répartition des enfants selon les facteurs cliniques et biologiques associés à la thrombopénie au cours du paludisme grave

Signes de gravité cliniques et biologiques	Effectif	Thrombopénie		P
		n	%	
Coma	59	49	83,1	0,21
Prostration	167	149	89,2	0,41
Collapsus circulatoire	44	36	81,8	0,19
Convulsions répétées	163	146	89,6	0,32
Détresse respiratoire	98	84	85,7	0,44
Hémoglobinurie	130	110	84,6	0,16
Ictère	26	23	88,5	0,91
Œdème pulmonaire	1	1	100	0,71
Saignement anormal	3	3	100	0,71
Densité parasitaire	312			0,00
< 250 000	296	261	88,2	
≥ 250 000	16	13	81,3	
Insuffisance rénale	282			0,706
Non	227	198	87,2	
Oui	55	49	89,1	
Anémie	312			0,204
Non	145	131	90,3	
Oui	167	143	85,6	
Hypoglycémie	277			0,017
Non	243	219	90,1	
Oui	34	26	76,5	

Quarante-neuf enfants avaient une splénomégalie et eux tous avaient une thrombopénie (17,9%). Trois enfants avaient présenté un saignement anormal à type d'épistaxis (n=1), de gingivorragie (n=2), d'hématémèse (n=2) et de méléna (n=2). Un enfant pouvait présenter plus d'un type de saignement. Ces trois enfants avaient une thrombopénie sévère.

La durée moyenne d'hospitalisation était de $07 \pm 3,6$ jours. Sur les 312 enfants, 299 enfants sont sortis guéris (95,8%); six enfants étaient décédés soit une létalité hospitalière de 1,9%. Des six enfants décédés cinq avaient une thrombopénie (modérée ou sévère).

Facteurs associés à la thrombopénie au cours du paludisme grave

La densité parasitaire, l'hypoglycémie et le décès étaient les facteurs associés à la thrombopénie au cours du paludisme grave comme présenté dans le tableau 3.

Tableau III : Facteurs associés à la thrombopénie au cours du paludisme grave

	Total	Thrombopénie		P
		n	%	
Densité parasitaire (N=312)				0,000
< 250 000	296	261	88,8	
≥ 250 000	16	13	81,3	
Hypoglycémie (N=277)				0,017
Non	243	219	90,1	
Oui	34	26	76,5	
Evolution (N=312)				0,04
Décès	6	5	83,3	
Guéri	306	269	87,9	

Le saignement anormal, la densité parasitaire et l'hypoglycémie étaient les facteurs associés à la thrombopénie sévère comme présenté dans le tableau 4.

Tableau IV : Facteurs associés à la thrombopénie sévère au cours du paludisme grave

	Total	Thrombopénie		P
		n	%	
Saignement anormal	3	3	100	0,02
Densité parasitaire	261	86	33,0	0,03
< 250 000	13	8	61,5	
≥ 250 000				
Hypoglycémie	26	12	46,2	0,03
Non	219	78	35,6	
Oui				

Aucun de ces facteurs n'était lié ou déterminant dans la survenue de la thrombopénie.

DISCUSSION

La thrombopénie est un signe biologique fréquent au cours du paludisme grave et rapporté par plusieurs auteurs [3, 7- 9]. Dans cette étude, la fréquence hospitalière de la thrombopénie était de 87,8%. Deux auteurs ont rapporté aussi des proportions faibles de la thrombopénie sévère par rapport à la thrombopénie modérée ou légère en cas de paludisme grave [5,9].

Les mécanismes physiopathologiques de la thrombopénie restent encore peu connus. Ces mécanismes sont multifactoriels associant des phénomènes mécaniques et immunitaires. L'agglutination qui correspond à l'adhérence entre plusieurs hématies parasitées, est un phénomène secondaire et probablement favorisé par les plaquettes. Il y a donc une consommation périphérique des plaquettes circulant responsable d'une thrombocytopenie [9]. Au cours du paludisme, les plaquettes sont séquestrées par des mécanismes encore mal précisés, probablement immunologiques. D'autres mécanismes ont été également évoqués comme la phagocytose des érythrocytes parasités, dans la thrombopénie [10,11].

Le paludisme est une cause importante de morbidité et de mortalité infanto-juvéniles dans les pays tropicaux [2, 12, 13]. Cent quatre-vingt-douze enfants âgés de trois mois à cinq ans avaient une thrombopénie avec une fréquence de 70,1%. La tranche d'âge comprise entre 12 et 60 mois était la plus repré-

sentée (59,8%). Il était observé un pic de fréquence élevé dès six mois pour être patent dans la tranche d'âge compris entre 12 et 60 mois. La fréquence de la thrombopénie selon les tranches d'âge était comprise entre 84 et 90%. La sex ratio retrouvée dans la présente étude était de 1,3. D'autres auteurs avaient obtenu une prédominance féminine sans justification particulière [5, 11, 13]. Les troubles neurologiques (coma, prostration et convulsions répétées) étaient les manifestations les plus observées chez ces enfants. Ces troubles neurologiques s'expliquent par le fait que les érythrocytes infectés se regroupent entre eux et forment de micro agrégats susceptibles d'obstruer les capillaires d'organes profonds (cerveau). La rupture paroxystique des schizontes est susceptible de libérer de grandes quantités de toxines à l'origine de lésions cellulaires responsables de crises convulsives. De même les amas d'hématies, parasitées ou non, par cytoadhérence et auto-agglutination avec la participation des plaquettes, réduisent le flux sanguin au niveau des micros vaisseaux profonds, principalement cérébraux responsables à la fin des troubles neurologiques [10,11].

A propos du coma, l'étude sénégalaise avait noté une association significative entre l'amélioration du niveau de conscience et l'élévation du taux des plaquettes, suggérant une valeur pronostique de la thrombopénie inférieure à 100 000 thrombocytes/mm³ dans le neuropaludisme [5]. Dans la présente

étude, trois enfants parmi les 274 avaient une thrombopénie sévère soit 1,1% et avaient présenté des saignements anormaux à type de gingivorragie, d'hématémèse, de méléna et d'épistaxis. Ces auteurs estiment que la thrombopénie dans le paludisme grave, bien que souvent sévère n'entraîne généralement pas de phénomènes hémorragiques ceci à cause d'une hypersensibilité des plaquettes à l'Adénosine Di phosphate (ADP) qui augmenterait l'installation d'une l'hémostase primaire [15]. La thrombopénie est associée à la densité parasitaire indépendamment de l'espèce plasmodiale en cause [10, 16]. Dans la présente étude la densité parasitaire était aussi associée à la thrombopénie. Une étude réalisée en Inde sur la densité parasitaire chez les enfants thrombopéniques, avait rapporté une différence statistiquement significative entre la prévalence et la sévérité de la thrombopénie selon l'espèce plasmodiale (*vivax* ou *falciparum*) [17,18].

Par ailleurs le taux médian de plaquettes était significativement plus bas dans les formes graves de paludisme. Il a été rapporté dans deux études une relation inverse entre les niveaux de parasitémie élevé à *P. falciparum* et la diminution du nombre de plaquettes [20, 20]. Il y avait une différence statistiquement significative entre la thrombopénie et l'évolution. Deux auteurs avaient déjà fait le lien entre l'évolution et la thrombopénie. Ils avaient identifié la thrombopénie comme un facteur prédictif du décès et ont observé une amélioration de la conscience avec la disparition de la thrombopénie [5, 21]. Il y avait également une différence statistiquement significative entre la thrombopénie sévère et la densité parasitaire ($p = 0,03$) et l'hypoglycémie ($p = 0,03$). A ceci s'ajoute le saignement anormal ($p = 0,02$). Trois enfants parmi les 94 qui avaient une thrombopénie sévère ont présenté un saignement anormal. Ceci suggère qu'au cours du paludisme la décision de transfusion de plaquette doit prendre en compte non seulement le taux de plaquettes mais aussi la clinique avec l'existence de saignements anormaux. Dans cette étude, aucun déterminant n'a été identifié dans la survenue de la thrombopénie légère, modérée ou sévère au cours du paludisme grave.

CONCLUSION

La thrombopénie était fréquente au cours du paludisme grave mais les signes hémorragiques étaient rares. Les facteurs associés à la thrombopénie étaient la densité parasitaire, l'hypoglycémie, le décès et le saignement anormal. Aucun de ces facteurs n'était lié à la survenue de la thrombopénie. La transfusion des plaquettes peut être réservée aux patients présentant des signes hémorragiques.

REFERENCES

- 1- Organisation Mondiale de la Santé. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030. OMS: Geneva; 2016.
- 2- OMS. Recommandations pour la prise en charge du paludisme 2013 ; Genève.2015
- 3- Lacerda MV, Mourao MP, Coelho HC, Santos JB. Thrombocytopenie dans le paludisme: qui se soucie? Mem Inst Oswaldo Cruz. 2011; 106 ((Suppl 1)): 52-63.
- 4- 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.
- 5- Imbert P, Gérardin 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;96:156-68.
- 6- Latger-Cannard V, Salignac S, Silman A, Mansuy L, de Martre E, Botte C et coll. Validation et classification clinico-biologique d'une thrombopénie. Ann Biol Clin 2005 : 63(6) ; 599-610
- 7- Bourrée P, Torossian A. Thrombopénie au cours du paludisme : étude de 242 cas. Presse Med 1994; 23 :449.
- 8- Essien EM. Medical hypothesis: the circulating platelet in acute malaria infection. Brit. Jour.Haematol. 1989; 72 : 589-90.
- 9- Hien S, Angbo Kma Kouacou Apv, N'guessan K Dasse Sr Sombo Mf. Rôle de la CRP dans la survenue de l'anémie au cours du paludisme grave à *plasmodium falciparum* chez les en-

- fants de 0 à 15 ans. J. Sci. Pharm. Biol. 2013; 14(2): 5-11.
- 10- Skdowitz RB. Mechanisms of Thrombocytopenia in malignant tertian malaria. Br Med J 1973; 2:515-7.
 - 11- El- Shoura S. falciparum malaria in naturally infected humans. Platelet ultrastructural alteration during Thrombocytopenia. Virchows Arch B Cell Pathol Inc Mol Pathol 1993; 63: 257-62.
 - 12- World Health Organization. World malaria report 2014 (data 2013). WHO: Genève; 2014.
 - 13- Murray CJ, Rosenfeld LC, Lim SS, Andrews KG, Foreman KJ. Global malaria mortality between 1980 and 2010: a systematic analysis. Lancet 2012; 379:413-31
 - 14- Mbanya D, Takpo JB, Azowe F, Kaptue L. Les étiologies et présentations cliniques des thrombopénies chez les adultes camerounais : place du paludisme à *Plasmodium falciparum*. Cahiers d'études et de recherches francophones/ Santé. 2002 ; 12(3) : 331-5.
 - 15- Inyang A.G., Soioeinde O., Okpado D.T., Et Essien KM. Platelet reactions after interaction with cultured plasmodium falciparum infected erythrocytes. Brit.Jour.Haematol., 1987; 66: 375-8.
 - 16- Sharma SK. haematological and coagulation profile in acute falciparum malaria. J Assoc Physicians India 1992; 40: 581-3.
 - 17- Khermach A, Khaliki H, Louzi L, Zinabi A, Mouddin K, Elbaag M. Perturbations biologiques au cours du paludisme: à propos de trente cas. Pan Afr Med J 2017 ;26 :174.
 - 18- McMorran BJ, Marshall UM, de Graaf C. Rôle ambivalent des plaquettes au cours du paludisme. Sciences 2009 ; 323 (5915) :797-800.
 - 19- Richards MW, Behrens RH, Doherty JF. Court rapport: modifications hématologiques chez aiguë, importé *Plasmodium falciparum* malaria. Am J Trop Med Hyg 1998 ; 59 : 859 .
 - 20- Wickramasinghe SN, Abdalla SH. Le sang et la moelle osseuse des changements dans le paludisme. Baillieres Meilleur Pract Res Clin Haematol 2000 ; 13 : 277 - 99.
 - 21- 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.