

# Facteurs pronostique au cours du paludisme grave forme neurologique de l'enfant au Centre Hospitalier Universitaire de Cocody

## Prognostic factors during severe neurological malaria in children at the University Hospital of Cocody

Kouakou C, Dainguy ME, Mansou A, Gro B, Kouadio E, Djivohessoun A, Djoman I, Folquet A.

Service de Pédiatrie CHU Cocody, Département mère-enfant, Faculté de médecine, Université Félix Houphouët Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire

**Auteur correspondant :** doccyprien@yahoo.fr BP V 13 ABIDJAN / Tel: +225 0707564690

### Résumé

**Introduction :** Le paludisme demeure un problème de Santé Publique. Sa gravité est liée aux formes graves notamment dans sa forme neurologique. L'objectif de ce travail était d'identifier les facteurs pronostic. **Matériels et méthode :** Nous avons mené une étude rétrospective portant sur les dossiers des enfants hospitalisés dans le service de Pédiatrie du CHU de Cocody de Janvier 2016 à Décembre 2020 pour Paludisme Grave Forme Neurologique (PGFN) selon les critères de l'OMS. Les variables étudiées étaient d'ordres épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs. Pour rechercher une association entre la variable dépendante qui était le mode de sortie et un facteur de risque présumé, l'Odds ratio et l'intervalle de confiance à 95% ont été calculés au seuil significatif  $p < 0,05$ . **Résultats :** Sur 7199 enfants hospitalisés sur la période d'étude, on notait 143 cas de PGFN soit une prévalence de 6,77%. L'âge moyen des patients était de  $49,7 \pm 36,37$  et les patients qui avaient un âge compris entre 24 et 60 mois étaient les nombreux (47,60%). Le sexe ratio était de 0,83. Le délai moyen de consultation était de  $4,27 \pm 4,38$ . On notait une absence d'utilisation de la Moustiquaire Imprégnée d'insecticide à longue durée d'action (MILDA) dans 53,85% des cas. Les motifs d'hospitalisation, les plus fréquents étaient les manifestations neurologiques associés à une fièvre (53,8%). Les signes cliniques étaient dominés par le coma stade 2 (97,9%). L'hypoglycémie était observée dans 28,7% des cas et une anémie sévère dans 27,3% des cas. Le traitement anti paludique était l'artésunate injectable (69,93%). La durée moyenne d'hospitalisation était de  $6,69 \pm 6$ . L'évolution était défavorable dans 34% des cas. En analyse multivariée, les facteurs significativement associés au décès étaient l'hypoglycémie ( $p=0,001$ ), la polypnée ( $p=0,001$ ) et l'utilisation du diazépam ( $p=0,000$ ) en cas de convulsion. **Conclusion :** Le paludisme grave dans sa forme neurologique reste une cause fréquente de mortalité en pédiatrie. L'hypoglycémie, la polypnée, et la durée d'hospitalisation, étaient associés au risque de décès. La maîtrise de ces facteurs constitue une nécessité permettra de réduire la mortalité liée au PGFN

**Mots clés :** Paludisme, neurologie, mortalité, Enfant, facteurs de risque

### Abstract

**Introduction:** Malaria remains a public health problem. Its severity is linked to severe forms, particularly in its neurological form. The objective of this work was to identify prognostic factors. **Materials and method:** We conducted a retrospective study on the records of children hospitalized in the Pediatrics department of the Cocody University Hospital from January 2016 to December 2020 for Severe Neurological Malaria (PGFN) according to WHO criteria. The variables studied were epidemiological, clinical, biological, therapeutic and evolutionary. To look for an association between the dependent variable which was the mode of discharge, and a presumed risk factor, the Odds ratio and the 95% confidence interval were calculated at the significant threshold  $p < 0.05$ . **Results:** Out of 7199 children hospitalized during the study period, there were 143 cases of PGFN, i.e. a prevalence of 6.77%. The average age of the patients was  $49.7 \pm 36.37$  and the patients who were between 24 and 60 months old were the most numerous (47.60%). The sex ratio was 0.83. The average consultation time was  $4.27 \pm 4.38$ . There was a lack of use of the Long-Lasting Insecticide-Treated Mosquito Net (LLIN) in 53.85% of cases. The most common reasons for hospitalization were neurological manifestations associated with fever (53.8%). The clinical signs were dominated by stage 2 coma (97.9%). Hypoglycemia was observed in 28.7% of cases and severe anemia in 27.3% of cases. The antimalarial treatment was injectable artesunate (69.93%). The average length of hospitalization was  $6.69 \pm 6$ . The evolution was unfavorable in 34% of cases. In multivariate analysis, the factors significantly associated with death were hypoglycemia ( $p = 0.001$ ), polypnea ( $p = 0.001$ ) and the use of diazepam ( $p = 0.000$ ) in case of convulsion.

**Conclusion:** Severe malaria in its neurological form remains a frequent cause of mortality in pediatrics. Hypoglycemia, polypnea, and the duration of hospitalization were associated with the risk of death. Controlling these factors is a necessity and will reduce mortality related to PGFN

**Keywords:** Severe malaria, Neurological form, Mortality, Child, Risk factors

**Introduction** Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), sur le plan mondial, le nombre de décès lié au paludisme chez les enfants de moins de 5 ans a diminué de 723.000 en 2000 à 272.000 en 2018 [1]. Cette baisse est plus prononcée en Afrique subsaharienne contribuant fortement à réduire de 2/3 le taux de mortalité des enfants de moins de 5ans entre 1990 et 2018. Le paludisme est donc passé de la 1<sup>ère</sup> à la 4<sup>ème</sup> cause de mortalité infantile en Afrique subsaharienne [2]. En Côte d'Ivoire, selon le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) l'incidence du paludisme chez les enfants de moins de 5ans était de 582 % [3]. Le ministère de la santé, par le biais du PNLP en 2011, ont fait une révision de la prise en charge du paludisme chez les enfants de moins de 5 en instituant la gratuité des tests diagnostiques rapides du paludisme, du traitement antipaludique dans tous les centres de santé et une distribution de MILDA. Malgré tous ses efforts, le paludisme demeure toujours un problème de santé publique en Côte d'ivoire. Au service de pédiatrie du CHU de Cocody, en 2017, la léthalité globale du paludisme grave était de 11% et la forme neurologique faisait partie des facteurs de mauvais pronostic [4]. Nous avons initié ce travail avec pour objectif d'identifier les facteurs pronostics au cours du paludisme grave forme neurologique. **Matiéris et méthode** Il s'agissait d'une étude rétrospective à visée analytique portant sur les dossiers des enfants hospitalisés dans le service de Pédiatrie du CHU de Cocody de Janvier 2016 à Décembre 2020 soit une période de 4 ans. Etaient inclus, tous les enfants âgés de 1 mois à 15 ans hospitalisés pour un paludisme grave forme neurologique selon les critères de l'OMS ( un coma avec Blantyre  $\leq 2$  (enfant de moins de 5 ans) ou un score de Glasgow modifié  $\leq 9$  (enfant de plus de 5 ans) et/ou plus d'une convulsion

**Tableau I:** répartition des patients selon les données sociodémographiques

Paramètres	Effectif (N=143)	%
Age (mois)		
[1-23]	33	23,10
[24-60]	68	47,60
[61-144]	36	25,20
>144	6	4,20
Sexe		
Masculin	66	46
Féminin	77	54

Le délai moyen de consultation était de  $4,27 \pm 4,38$ . Ce délai était supérieur à 3 jours dans 76% des cas. On notait une absence d'utilisation de la Moustiquaire Imprégnée d'Insecticide à Longue Durée d'Action (MILDA) dans 53,85% des cas et plus de la moitié n'avait pas reçu de traitement avant l'hospitalisation (50,4%). Parmi ceux qui avaient reçu un traitement (49,6%), près de la moitié avait reçu de l'artémether en injectable. Les motifs d'admission étaient de types neurologiques et hématologiques associées à une

généralisée ou focale par 24h, et/ou une prostration associé à la présence de *Plasmodium Falciparum* dans le sang). Les paramètres étudiés étaient : les données épidémiologiques (âge, sexe, motifs de consultation, délai de consultation, traitement anti palustre avant la consultation, l'utilisation de MILDA), les données cliniques (température, coloration des téguments, conscience, détresse respiratoire, hémoglobinurie, hépatomégalie, splénomégalie), les données biologiques (Goutte épaisse ou TDR, taux de Globules blancs, taux d'hémoglobine, taux de plaquette, glycémie), les données thérapeutiques (Quinine, Artémether, Artesun, antibiotique, diazépam, phénobarbital, oxygénothérapie, transfusion) et l'évolution (durée d'hospitalisation, décès, vivant). La saisie et l'analyse des données ont été faites avec le logiciel EPI INFO version 7 et XLSTAT. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et les variables qualitatives en pourcentages. Les comparaisons ont été faites selon le test statistique du chi deux et le test exact de Fisher. Pour rechercher une association entre la variable dépendante qui sera le mode de sortie (vivant ou décédé) et un facteur de risque présumé, l'Odds ratio et l'intervalle de confiance à 95% ont été calculés. Lorsque la valeur attendue p était inférieure à 0,05, elle a été considérée comme significative. **Résultats** Sur 7199 enfants hospitalisés, le paludisme grave représentait 29,3% (2113/7199) dont 6,7% (143/2113) de forme neurologique. L'âge moyen des patients était de  $49,7 \pm 36,37$  mois avec des extrêmes de 1 mois et 168 mois. Les patients dont l'âge étaient compris entre 24 et 60 mois étaient les nombreux (47,60%). Le sexe ratio était de 0,83. **Le tableau I** résume les données sociodémographiques des enfants

fièvre dans respectivement 53,8% et 36,4% des cas. A l'examen clinique, on retrouvait un coma stade 2 (98%), une pâleur, une hyperthermie et des crises convulsives dans respectivement 89%, 76% et 74% des cas. Les autres manifestations biologiques du paludisme grave étaient l'hypoglycémie (29%), l'anémie sévère (27%) et la thrombopénie (77%). L'artésunate était la molécule la plus utilisée (70%). La durée moyenne d'hospitalisation était de  $7 \pm 6,18$  jours. La léthalité était de 34 %.

**Le tableau II** résume les données thérapeutiques et évolutives.

**Tableau II : Répartition des patients selon des données thérapeutiques et évolutives**

Paramètres	Effectif (N=143)	%
<b>Molécules antipaludiques</b>		
Artésunate injectable	100	69,93
Artemether injectable	37	25,87
Quinine injectable	6	4,2
<b>Traitements adjoints</b>		
Paracétamol	108	75,5
Diazépam	96	67,1
Phénobarbital	79	55,2
Oxygène	78	54,55
<b>Durée d'hospitalisation (jours)</b>		
< 3	34	23,8
≥ 3	109	76,3
<b>Devenir des patients</b>		
Favorable	94	65,73
Décès	49	34,27

**Le tableau III** présente le lien statistique entre les paramètres étudiés et le décès. En analyse multivariée, les facteurs significativement associés

au décès étaient l'hypoglycémie ( $p=0,001$ ), la polypnée ( $p=0,001$ ) et l'utilisation du diazépam ( $p=0,000$ ) en cas de convulsion.

**Tableau III : analyse statistique entre le décès et les paramètres étudiés.**

Age	Décès		Vivant		<i>p</i>	OR	Chi2
	n=48.	%	n=95	%			
<b>Age</b>							
< 5 ans	35	34,65	66	65,34			
≥ 5 ans	13	30,95	29	69,43	0,6	1,1	0,18
<b>Délai de consultation</b>							
< 3 jours	21	26,58	58	73,41			
≥ 3 jours	27	42,18	37	57,81	0,049	1,27	0,5
<b>Existence d'une polypnée</b>							
Oui	40	42,55	54	57,44			
Non	8	16,32	41	83,67	0,001	3,76	9,94
<b>Usage du diazépam</b>							
Oui	23	23,95	73	76,04			
Non	25	53,19	22	46,80	0,0002	3,93	12
<b>Existence d'une hypoglycémie</b>							
Oui	9	69,23	4	30,76			
Non	25	24,5	77	75,49	0,001	6,9	11

**Discussion** L'objectif de cette étude rétrospective était d'identifier les facteurs pronostics associés aux décès liés au paludisme grave forme neurologique pour. Le caractère rétrospectif de l'étude avec ces données manquantes ne nous a pas permis d'avoir des informations sur les autres formes biologiques du paludisme, les séquelles neurologiques après hospitalisation et leur prise en charge. Ce qui constitue une limite de cette étude. Malgré la limite méthodologie, l'étude suscite au niveau des résultats épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs, les points de discussion suivants. Au niveau des données épidémiologiques, la prévalence du paludisme grave forme neurologique était de

6,77%. Elle était inférieur à celui retrouvé à Cotonou (12,71 %) [5]. Cette différence pourrait s'expliquer par la durée de l'étude ; elle s'était déroulée sur une période d'un an. La tranche d'âge de 2 ans à 5 ans était la plus représentée (47,6%) avec une moyenne d'âge de 4 ans. Ce constat avait été rapporté par d'autres auteurs [5]. La non acquisition de la prémunition anti palustre pourrait expliquer la prédominance de cette tranche d'âge, car pour une protection efficace contre les formes asexuées de plasmodium dans le sang en zone endémique, il faut attendre 5 ans [6]. La prédominance féminine retrouvé dans cette étude avait également été rapporté par d'autres auteurs [5, 7].

Pour les données cliniques et paracliniques, l'étude révèle que le délai moyen de consultation était de 4,7 jours. Ce délai était souvent mal précisé par les parents qui ne consultaient qu'à la découverte d'un ou de plusieurs signes fonctionnels majeurs. Ce délai pourrait s'expliquer par le revenu faible de la plupart des parents, qui optent pour des soins traditionnels et une automédication [5]. A l'admission, le coma stade 2 était le principal signe physique retrouvé (98%), suivi de la pâleur cutanéo-muqueuse (89%), de l'hyperthermie (75%) et des crises convulsives (32%). Les signes cliniques du PGFN restent pratiquement les mêmes en Afrique sub-sharienne ou seul leur ordre de fréquence variait selon les études [5]. L'hyperthermie est par contre un signe constant comme l'ont rapporté la plupart des auteurs. Si ces signes font partie de la maladie l'anémie biologique avec un taux d'hémoglobine inférieure à 5g/dl était fréquente également et mortelle chez les enfants [5]. Elle est liée à la lyse des globules rouges parasités mais aussi à la libération de toxines plasmatiques [6]. L'hypoglycémie était retrouvée dans 28,7% des cas contrairement à d'autres auteurs [5]. Elle accompagne très souvent le neuropaludisme du fait de la consommation excessive du glucose par le cerveau. S'agissant des données thérapeutiques et pronostic l'artésunate injectable était utilisé en première intention comme dans la plupart des pays de la sous-région [6, 8]. Ce choix s'explique par la mise en application des directives de l'organisation mondiale de la santé (OMS) en 2013 qui a recommandé l'artésunate en intraveineuse comme le traitement de première intention des formes graves de paludisme chez l'adulte et chez l'enfant [9]. Il faut noter aussi la disponibilité et la gratuité de l'artésunate dans notre contexte de gratuité ciblée

#### Références

1. **World Health Organization.** World Malaria report. [En ligne]. 2020 [cite le 30 Novembre 2020]. Disponible : <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2020>
2. **OMS.** Rapport Annuel sur la Situation Sanitaire (RASS) 2015. <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/report/>
3. **Ministère de santé et de l'hygiène publique, Programme national de lutte contre le paludisme.** [En ligne]. 2020 Disponible : <https://www.pnlpctedivoire.org>
4. **Kouakou C, Folquet AM, Dainguy Me, Djivohessoun A, Kouadio E, Gro Bi A, et al.** Déterminants de la mortalité au cours du des soins. Les anticonvulsifs ont été utilisés chez 67,1% des patients, et 54,55% ont bénéficié d'une oxygénothérapie par lunette nasale. La létalité du paludisme grave dans sa forme neurologique était de 34%. Cette létalité était supérieure à celle rapportée par d'autres auteurs [5]. Cela pourrait s'expliquer d'une part par l'hospitalisation tardive des patients et d'autre part par l'existence d'autres pathologies morbides observées au cours du paludisme et à l'absence d'une unité de soins intensif pédiatrique pour la prise en charge [10]. Les facteurs associés au décès relevés dans cette étude étaient l'hypoglycémie, la polypnée, et l'utilisation du Diazepam. L'hypoglycémie était observée dans d'autres études [5,6]. Ces auteurs relevaient le mauvais pronostic de l'hypoglycémie car son expression clinique peut être masquée par d'éventuels troubles neurologiques. Elle multipliait le risque de décès par 11. L'autre signe qui avait été associé au décès était la polypnée mais dans une proportion moindre que la série de Imbert et al.[11] et supérieure à celle de Boushab [12]. Nous avons constaté comme ces auteurs que la détresse respiratoire chez l'enfant était souvent l'expression d'un trouble biologique profond tel que l'anémie ou l'hypoglycémie. L'usage du Diazépam en cas de crises convulsives sans monitoring respiratoire pourrait entraîner une dépression respiratoire. Cela expliquerait pourquoi l'usage du diazépam était statistiquement lié au décès. Devant une polypnée en cas de paludisme grave, il faudrait utiliser avec prudence le diazépam [13]. **Conclusion** Les facteurs pronostics au cours du paludisme grave dans sa forme neurologique sont évitables. La prise en compte des facteurs identifiés permettra d'affiner les stratégies en vue de réduire la mortalité.
5. **Bagnan-Tossa L, Sagbo G., Alihonou F, d'Almeida M, Lalya F, Koumakpaï S, et al.** Neuropaludisme chez l'enfant : aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs dans le service de Pédiatrie du Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert K. Maga de Cotonou (CNHU-HKM). RAMUR-SARAF Tome 18 n°2-2013
6. **B. Camara, N.R. Diagne-Gueye, P.M. Faye, M.L. Fall, J.L. Ndiaye, M. Ba et al.** Critères de gravité et facteurs pronostiques du paludisme chez l'enfant à Dakar. Médecine et maladies infectieuses 41 (2011) 63-7.

- 7.** Ossou-Nguit PM, Okoko AR, Ekouya-Bowassa G, Oko AP, Mabiala-Babela JR, Ndjobo Mamadoud IC. et al. Déterminants du neuropaludisme en milieu pédiatrique congolais. Revue neurologique 169(2013) 510-14.
- 8. World Health Organization.** Guidelines for the treatment of malaria. Third edition Geneva April 2015
- 9. Sagbo GG, Alao MJ, D'Almeida M, Lalya F, Ayivi B.** Infection bactérienne au cours du Paludisme Grave chez le nourrisson de moins de six mois au Centre National Hospitalier et Universitaire (CNHU) de Cotonou, Bénin. Clinics In Mother And Child Health. 2011 ; 8, 4p.
- 10. Imbert P, Gerardin P, Rogier C, Jouvencel P, Brousse V, Ka AS.** Pertinences des critères OMS de paludisme grave chez l'enfant non immun à Dakar Sénégal. Soc Pathol Exot 2003;96(3):156–60
- 11. Boushab MB, Fall-Malick FZ, Savadogo M, Sow M, Basco L.** Paludisme grave à Aïoun : étude rétrospective à propos de 64 cas ; Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie 2016, Tome 7 ; Page 6.
- 12. Stewart WA, Harrison R, Dooley JM.** Respiratory depression in acute seizure management, Archives of disease in childhood, 01 sept. 2002,87(3) :225-6