

Research Article

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

G. G. Sagbo,¹ M. J. Alao,² M. d'Almeida,¹ F. Lalya,¹ et B. Ayivi¹

¹Service de Pédiatrie et de Génétique Médicale, Centre National Hospitalier et Universitaire (CNHU), 01 BP 386 Cotonou, Bénin

²Hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune (HOMEL), 01 BP 107 Cotonou, Bénin

Address correspondence to G. G. Sagbo, godsagbo@yahoo.fr

Received 20 February 2011 ; Accepted 14 September 2011

Résumé Le paludisme grave chez le nourrisson de moins de six mois est rare et peut être associé à une infection bactérienne. Nous rapportons ici des cas dans cette tranche d'âge dont certains étaient associés à une infection bactérienne. L'étude est rétrospective, descriptive et analytique portant sur 47 nourrissons hospitalisés au CNHU du 1^{er} janvier 2006 au 31 juillet 2010. L'incidence hospitalière du paludisme grave était de 0,3%, 0,3%, 0,2%, 0,05% et 0,4%, respectivement, au cours des années 2006, 2007, 2008, 2009 et jusqu'en juillet 2010. Les principaux signes de gravité du paludisme retrouvés étaient l'anémie sévère (91,5%), les convulsions (44,7%), l'hyperparasitémie (23,4%) et coma (8,5%). Chez 18 enfants, il y avait une infection bactérienne associée. Les plus fréquentes étaient la pneumonie (huit cas) et la gastro-entérite (six cas). Tous les nourrissons avaient été traités par de la chlorhydrate de quinine, 42 (89,5%) transfusés et 18 avaient reçus une antibiothérapie appropriée parce que suspects d'infection bactérienne.

Mots Clés co-infection ; paludisme grave ; infection bactérienne

1 Introduction

Le paludisme est responsable de 300 à 500 millions d'accès par an dans le monde. La forme grave occasionne plus d'un million de décès chaque année et ceci surtout chez les enfants de moins de 5 ans vivant en zone sub-Saharienne [24]. Cette forme grave du paludisme est supposée être rare chez les nourrissons de moins de six mois puisqu'on estime que de la naissance à 6 mois, ils sont protégés par les anticorps de leurs mères [15]. Le paludisme peut prédisposer à certaines infections bactériennes spécifiques surtout chez le jeune enfant [17]. Ils représentent à eux deux les principales causes de décès des enfants dans les hôpitaux [3,5]. Cette étude se propose d'une part de rapporter des cas de paludisme grave chez des enfants de moins de six

mois traités dans le Service de Pédiatrie du Centre National Hospitalier et Universitaire (CNHU) de Cotonou et d'autre part de montrer la possibilité de co-infection bactérienne.

2 Patients et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique menée dans le mois de novembre 2010 et portant sur 47 nourrissons d'âge ≤ 6 mois, hospitalisés dans le Service de Pédiatrie du CNHU pour paludisme grave du 1^{er} janvier 2006 au 31 juillet 2010. Tout enfant ayant un frottis sanguin ou une goutte épaisse positif au *Plasmodium falciparum* associé à au moins un des signes cliniques et/ou biologiques (dont l'hémoglobine < 5 g/dL, la glycémie $< 0,40$ g/dL et la parasitémie $> 5\%$ hématies ou à 250 000 hématies parasites/ μ L) de gravité selon l'Organisation Mondiale de la Santé était considéré comme souffrant de paludisme grave [22]. Il a été ailleurs recherché la preuve d'une infection bactérienne associée sur la présence de signes cliniques évidents soit à l'admission ou en cas de persistance de ces signes après 48 heures de traitement correct par de la quinine. Le bilan paraclinique pour conforter l'infection bactérienne était une C-reactive protein (CRP) > 12 mg/L avec une hyperleucocytose à prédominance neutrophiles à la numération formule sanguine (NFS), ou des anomalies du liquide céphalorachidien (hypercellulorrhachie > 10 globules blancs/ mm^3 associée à une protéinorrhachie $> 0,40$ g/L) ou un examen cytobactériologique des urines (ECBU) pathologique ou enfin la présence d'opacité systématisée à la radiographie pulmonaire. Ainsi le diagnostic de méningite a été porté devant une persistance des signes neurologiques à type de convulsion, de coma et de liquide céphalorachidien (LCR) pathologique. La pneumonie a été retenue devant une fièvre, un tirage sous costal, des râles crépitant et une ou plusieurs opacités à la radiographie pulmonaire comme communément admise. L'infection urinaire était diagnostiquée devant une fièvre persistante et un examen

cytobactériologique des urines (ECBU) pathologique (urines troubles avec une leucocyturie $> 10^4/\text{mm}^3$ et une bactériurie $> 10^5$ germes/ mm^3). L'entérite a été retenue sur le caractère des selles (plus de trois fois par jour, glaireuses, liquides fétides). Enfin, devant l'absence de laboratoire de virologie et le coût élevé des examens bactériologiques à la charge des parents, la septicémie a été retenue devant un état de sepsis sévère avec atteinte de deux foyers au moins. Par ailleurs, l'hyperparasitémie a été retenue lorsque le nombre d'hématies parasitées au *Plasmodium falciparum* \geq à 250 000/ μL ou \geq 5% des globules rouges. Le recrutement avait été exhaustif par exploitation des registres d'hospitalisation. Les données avaient été collectées à l'aide d'une fiche de dépouillement dans les dossiers d'hospitalisation et les variables étudiées étaient : les données épidémiologiques (incidence, âge, sexe), les données cliniques (motif d'admission et les signes de l'examen physique), paracliniques (goutte épaisse et densité parasitaire (GE, DP), NFS, examen cytobactériologique du LCR, CRP, radiographie pulmonaire, ECBU et glycémie), les données thérapeutiques (les différents traitements institués) et évolutives (durée d'hospitalisation et devenir des enfants). Ces données (gérées en toute confidentialité) avaient été traitées et analysées à l'aide du logiciel Epi Info 6.04d et le test de Chi2 de Pearson avait été utilisé pour comparer les proportions avec le seuil de signification à $P \leq 0,05$.

3 Resultats

3.1 Aspects épidémiologiques

3.1.1 Incidence hospitalière du paludisme grave chez le nourrisson de moins de 6 mois

Les enfants de moins de six mois hospitalisés dans le service de Pédiatrie du CNHU de Cotonou pour paludisme grave étaient au nombre de 15 ; 11 ; 9 ; 3 et 9, respectivement, en 2006, 2007, 2008, 2009 et pendant les sept premiers mois de 2010 avec une incidence hospitalière de 0,3% ($n = 4879$), 0,3% ($n = 3671$), 0,2% ($n = 4476$), 0,05% ($n = 5358$) et 0,4% ($n = 2021$).

3.1.2 Le sexe et l'âge

Le sexe-ratio était 1,2. Les nourrissons de plus de trois mois représentaient 80,9% du total.

3.2 Aspects cliniques et biologiques

3.2.1 Les motifs d'admission

Les principaux motifs d'admission étaient l'anémie (66,0%), les convulsions (27,6%) et le coma (2,1%).

3.2.2 Les caractéristiques cliniques

Les signes de l'examen physique étaient dominés par la pâleur toute intensité confondue (97,9%), la polypnée

	Effectif	Pourcentage
Pâleur	46	97,9
Polypnée	13	27,7
Convulsion	8	17
Râles crépitants	8	17,0
Troubles digestifs	6	12,8
Urines foncées	5	10,6
Coma	3	6,3
Ictère	1	02,1
Bulles cutanées	1	02,1
Splénomégalie	1	02,1
Détresse respiratoire	1	02,1

Tableau 1: Les signes à l'examen physique ($N = 47$).

	Cas anormal/effectif ayant eu l'examen	Pourcentage
CRP > 12 mg/L	19/22	86,3
Polynucléose neutrophile	18/47	58,1
ECBU positif	1/2	50,0
Opacités pulmonaires	8/18	44,44
LCR pathologique	1/25	04,0

CRP = C-reactive protein

LCR = liquide céphalorachidien

ECBU = examen cytobactériologique des urines

Tableau 2: Eléments de suspicion d'infection bactérienne.

(27,7%), les convulsions (17%), les râles crépitant (17%), les diarrhée/vomissements (12,8%) et le coma (6,4%) comme présenté dans le Tableau 1. Un enfant pouvait présenter plusieurs signes à la fois.

3.2.3 Les caractéristiques paracliniques

La parasitémie variait de 1200 à 1 480 000 avec une moyenne de 174 523/ μL . Onze nourrissons (23,4%) avaient une parasitémie $\geq 250 000/\mu\text{L}$ déterminant une hyperparasitémie. Les examens paracliniques en faveur d'une infection bactérienne sont présentés dans Tableau 2.

3.2.4 Les signes de gravité du paludisme retrouvés

Les signes de gravité du paludisme retrouvés étaient l'anémie sévère (91,5%), les convulsions (44,7%), l'hyperparasitémie (23,4%), le coma (8,5%), la détresse respiratoire (2,1%) et l'hypoglycémie après dosage de la glycémie plasmatique (2,1%).

3.2.5 Co-infection paludisme grave et infection bactérienne

Dix huit enfants (38,8%) étaient suspects d'infections bactériennes représentées par la pneumonie (17%), les gastro-entérites (12,7%), la septicémie (2,1%), l'infection urinaire (2,1%) et la méningite (2,1%). La parasitémie moyenne chez les 18 nourrissons ayant présenté un paludisme grave associé à une infection bactérienne était de

210 160 hématies/mm³ contre 152 402 hématies/ μ L chez ceux ayant un paludisme grave isolé sans que la différence ne soit statistiquement significative ($P = 0,4978$). Les différentes formes de paludisme grave retrouvées étaient le paludisme grave dans sa forme anémique (91,5%), le paludisme grave dans sa forme neurologique (53,2%), le paludisme grave dans sa forme hyperparasitémiq ue (23,4%) et le paludisme grave dans sa forme hypoglycémique (2,1%).

3.3 Prise en charge thérapeutique

Tous les nourrissons avaient été traités par des sels de quinine sous forme de chlorhydrate à raison de 10 mg/Kg de poids corporel toutes les 8 h pendant 4 h au plus dans du sérum glucosé hypertonique à 10%. La perfusion de quinine était relayée par la voie orale à la même posologie dès que possible (conscience bonne et arrêt des vomissements). Seuls 42 nourrissons (89,5%) avaient bénéficié d'une transfusion sanguine à base de concentré globulaire. Vingt et un enfants avaient reçus de façon empirique de la gentamicine en association soit avec de la ceftriaxone ($n = 12$) soit de l'ampicilline ($n = 9$) soit du céfuroxime ($n = 3$). Les autres traitements de soutien administrés étaient faits d'antipyrétiques (paracétamol ou acide acétyl salicylique à 10 mg/Kg toutes les 4 à 6 h en cas de fièvre), des anticonvulsivants (diazépam et/ou phénobarbital) et de l'oxygène en cas de SaO₂ < 95%.

3.4 Evolution

La durée moyenne d'hospitalisation des nourrissons était de 7 jours avec une variation de 3 à 17 jours. Nous avons noté 1 décès soit un taux de létalité de 2,1%.

4 Discussion

Le nourrisson de moins de six mois peut aussi présenter le paludisme grave mais sa fréquence est relativement basse comme décrite dans d'autres auteurs [1,4]. Cette rareté relative serait due à deux facteurs essentiels que sont la transmission transplacentaire des anticorps maternels et la présence de l'hémoglobine F défavorable à la croissance du parasite dans les hématies [15]. Le traitement préventif intermittent du paludisme chez les femmes enceintes par la combinaison sulfadoxine-pyriméthamine [7,12] démarré au Bénin en 2006 associé à la vulgarisation et à l'usage de la moustiquaire imprégnée chez les femmes accouchées ont certainement contribué à cette rareté.

Les signes de gravité retrouvés étaient dominés par l'anémie (91,5%), les convulsions (44,7%) et le coma (8,5%) et retrouvés par d'autres auteurs [2,6,9,13]. La fréquence élevée de l'anémie chez ces jeunes nourrissons pourrait être liée à la parasitémie élevée au *Plasmodium falciparum* puisqu'ils sont à priori nourris au sein. Le lait

maternel couvrant les besoins nutritionnels de la naissance à six mois, ces nourrissons sont donc protégés de l'anémie nutritionnelle fréquente chez l'enfant dans les pays en développement [23,26].

Dix huit enfants (38,8%) avaient présenté des faisceaux d'arguments cliniques et paracliniques en faveur d'une infection bactérienne associée. Les principales infections bactériennes retrouvées étaient la pneumonie et les gastro-entérites. Plusieurs auteurs avaient relevé l'association du paludisme grave à des infections bactériennes [5,14]. Certains pensent que le paludisme peut prédisposer à certaines infections bactériennes telles que la salmonellose non-typhi et la pneumonie à pneumocoque [11,14,17,18,20]. Le diagnostic de la pneumonie bactérienne était retenu sur des arguments cliniques (fièvre, tirage sous costal et râles crépitant), biologiques (CRP > à 12 mg/L avec une hyperleucocytose à prédominance neutrophiles à la NFS) et radiologiques (opacité à la radiographie pulmonaire). Si certains signes cliniques et radiologiques de la pneumonie peuvent prêter à confusion avec certaines manifestations du paludisme grave [10,21], il n'en demeure pas moins que l'association des arguments biologiques dans la présente étude fait penser à une infection bactérienne pulmonaire associée. Cette co-infection paludisme grave et pneumonie bactérienne a été décrite par plusieurs autres auteurs [4,10,16]. Le risque de faire une co-infection paludisme grave et infection bactérienne dont la pneumonie serait plus important si l'enfant à moins de six mois ou s'il a une anémie ou une parasitémie supérieure à 100 000 hématies parasitées par μ L [4,10]. La population d'étude était constituée uniquement de nourrissons de moins de six mois, avec une anémie sévère (taux d'hémoglobine < 5 g/dL) chez 91,5% et une parasitémie moyenne de 174 523/ μ L. Les germes souvent rapportés dans ces associations étaient le *Streptococcus pneumoniae*, le *Staphylococcus aureus*, le *salmonella non typhi* et l'*Hemophilus influenzae* [4,10]. Nous n'avons pas réalisé de culture dans l'étude, néanmoins des arguments tant cliniques, radiologiques que biologiques associés font suspecter fortement une pneumonie bactérienne chez ces nourrissons. Huit nourrissons sur les 47 (17%) avaient été diagnostiqués comme porteur d'une pneumonie. Cette proportion semble plus importante que celles relevées dans d'autres études, 2,8%, 1996 au Kenya ($n = 783$) [4] et 5% toujours au Kenya en 1994 ($n = 207$) [10]. Dans ces deux études, les populations cible étaient plus importantes et comprenaient aussi des enfants plus âgés. De plus, le diagnostic d'infection bactérienne était posé sur la mise en évidence de germe dans les cultures. Dans une autre étude où le diagnostic de co-infection paludisme grave et pneumonie était basé sur les signes cliniques associés à une goutte épaisse positive au *Plasmodium falciparum*, la proportion était de 30% ($n = 3671$) [16]. Mais une infection

bactérienne devrait être envisagée même en l'absence de culture et traitée comme telle.

Près de neuf nourrissons sur dix (89,5%) avaient été transfusés avec le concentré globulaire et ceci pose le problème d'une grande utilisation du sang avec tous les risques notamment infectieux et immunologiques [19]. La double antibiothérapie instituée avait tenu compte des signes infectieux sévères notés chez ces nourrissons. En effet, selon certains auteurs la co-infection paludisme grave et infection bactérienne augmenterait le risque de décès [5,8]. Berckley et al. recommande d'associer une antibiothérapie dans le traitement du paludisme grave de l'enfant si 24h de temps après le démarrage de la malariathérapie aucune amélioration n'est notée dans les hôpitaux où la culture n'est pas possible [4]. Un décès était observé et semble exceptionnel par rapport aux manifestations cliniques, à la tranche d'âge et aux taux de la littérature. En effet, la létalité du paludisme grave chez l'enfant de moins de cinq ans est estimé à 15–20% en cas de prise en charge même correcte [25]. Ceci est probablement dû à la mise à disposition par le Programme National de Lutte contre le Paludisme des services de pédiatrie des kits gratuits de médicaments pour la prise en charge du paludisme grave chez l'enfant de moins de 5 ans.

La limite principale de cette étude était l'absence d'examen bactériologiques notamment la mise en évidence des bactéries.

Bibliographie

- [1] M. J. Alao, F. Lalya, G. Sagbo, and B. Ayivi, *Paludisme grave chez les nourrissons de 2 à de moins de 6 mois à l'hôpital de Ouidah*, Rev CAMES - Série A, 11 (2010), 68–70.
- [2] B. Ayivi, R. Toukourou, and R. Gansey, *Le paludisme grave chez l'enfant au CNHU de Cotonou*, Le Bénin Médical, 14 (2000), 146–152.
- [3] Q. Bassat, C. Guinovart, B. Sigaùque, P. Aide, J. Sacarlal, T. Nhampossa, et al., *Malaria in rural Mozambique. Part II: Children admitted to hospital*, Malar J, 7 (2008), 37.
- [4] J. Berckley, S. Mwarumba, K. Bramham, B. Lowe, and K. Marsh, *Bacteraemia complicating severe malaria in children*, Trans R Soc Trop Med Hyg, 93 (1999), 283–286.
- [5] J. A. Berkley, B. S. Lowe, I. Mwangi, T. Williams, G. Bauni, S. Mwarumba, et al., *Bacteremia among children admitted to rural hospital in Kenya*, N Engl J Med, 352 (2005), 39–47.
- [6] G. Bobossi Serengbe, J. Ndoyo, A. Gaudeuille, J. D. Longo, M. E. Bezzo, S. F. Ouillibona, et al., *Les aspects actuels du paludisme grave de l'enfant en milieu hospitalier pédiatrique centrafricain*, Med Mal Infect, 34 (2004), 86–91.
- [7] V. Briand, J. Bottero, H. Noël, V. Masse, H. Cordel, J. Guerra, et al., *Intermittent treatment for the prevention of malaria during pregnancy in Benin: A randomized, open-label equivalence trial comparing Sulfadoxine-Pyrimethamine with Mefloquine*, J Infect Dis, 200 (2009), 991–1001.
- [8] R. N. Bronzan, T. E. Taylor, J. Mwenechanya, M. Tembo, K. Kyira, L. Bwanaisa, et al., *Bacteremia in Malawian children with severe malaria: Prevalence etiology HIV coinfection and outcome*, J Infect Dis, 195 (2007), 895–904.
- [9] K.-E. Djadou, A. Komlangan, B. Balaka, D. Dokounor, A.-D. Gbadoé, D. Atakouma, et al., *Prise en charge du paludisme grave de l'enfant au centre hospitalier régional de tsévié (Togo)*, Arch Pediatr, 13 (2006), 1555–1556.
- [10] M. English, J. Punt, I. Mwangi, K. McHugh, and K. Marsh, *Clinical overlap between malaria and severe pneumonia in Africa children in hospital*, Trans R Soc Trop Med Hyg, 90 (1996), 658–662.
- [11] J. A. Evans, A. Adusei, C. Timmann, J. May, D. Mark, T. Agbenyega, et al., *High mortality of infant bacteraemia clinically indistinguishable from severe malaria*, Q J Med, 97 (2004), 591–597.
- [12] J.-F. Faucher, A. Aubouy, A. Adeothy, G. Cottrell, J. Doritchamou, B. Gourmel, et al., *Comparison of Sulfadoxine-Pyriméthamine, unsupervised Artemether-Lumefantrine, and unsupervised Artesunate-Amodiaquine fixed-dose formulation for uncomplicated plasmodium falciparum malaria in Benin: A randomized effectiveness noninferiority trial*, J Infect Dis, 200 (2009), 57–65.
- [13] A.-D. Gbadoè, M. Kini-Cassim, S. Koffi, H. Traoré, D. Atakouma, K. Tatagan-Agbi, et al., *Évolution du paludisme grave de l'enfant au Togo de 2000 à 2002*, Med Mal Infect, 36 (2006), 52–54.
- [14] S. M. Graham, A. L. Walsh, E. M. Molyneux, A. J. Phiri, and M. E. Molyneux, *Clinical presentation of non-typhoidal Salmonella bacteraemia in Malawian children*, Trans R Soc Trop Med Hyg, 94 (2000), 310–314.
- [15] P. Imbert and P. Minodier, *Paludisme de l'enfant*, EMC (Elsevier Masson SAS), Maladies infectieuses, 8-507-A-30 (2011).
- [16] K. Källander, J. Nsungwa-Sabiiti, and S. Peterson, *Symptom overlap for malaria and pneumonia—policy implications for home management strategies*, Acta Trop, 90 (2004), 211–214.
- [17] D. C. Mabey, A. Brown, and B. M. Greenwood, *Plasmodium falciparum malaria and salmonella infections in Gambian children*, J Infect Disease, 155 (1987), 1319–1321.
- [18] G. Mackenzie, S. J. Ceesay, P. C. Hill, M. Walther, K. A. Bojang, J. Satoguina, et al., *A decline in the incidence of invasive non-typhoidal salmonella infection in the gambia temporally associated with a decline in malaria infection*, PloS One, 5 (2010), e10568.
- [19] J. Y. Muller, *Transfusion sanguine: Produits sanguins labiles*, EMC (Elsevier Masson SAS), Hématologie, 13-054-A-10 (2003).
- [20] E. B. Norton, L. K. Archibald, O. C. Nwanyanwu, P. N. Kazembe, H. Dobbie, L. B. Reller, et al., *Clinical predictors of bloodstream infections and mortality in hospitalized Malawian children*, Pediatr Infect Dis J, 23 (2004), 145–151.
- [21] T. J. D. O'Dempsey, T. F. McArdle, B. E. Laurence, A. C. Lamont, J. E. Todd, and B. M. Greenwood, *Overlap in the clinical features of pneumonia and malaria in Africa children*, Trans R Soc Trop Med Hyg, 87 (1993), 662–665.
- [22] W. H. Organization, *Severe falciparum malaria*, Trans R Soc Med Hyg, 94 (2000), 1–90.
- [23] S. P. Walker, T. D. Wachs, J. M. Gardner, B. Lozoff, G. A. Wasserman, E. Pollit, et al., *Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries*, Lancet, 369 (2007), 145–157.
- [24] WHO, *The Africa malaria report*, Tech. Report WHO/CDS/MAL/2003.1093, World Health Organization, Genève, 2003.
- [25] WHO, *Directives pour le Traitement du Paludisme*, World Health Organization, Genève, 2nd ed., 2011. p. 201.
- [26] R. Yip, *Prevention and control of iron deficiency in developing countries*, Curr Issues Public Health, 2 (1996), 253–263.