



**PROTEINE C REACTIVE ET PALUDISME CHEZ LES ENFANTS AU GABON**  
KUISSI KAMGAING Eliane<sup>1,2</sup>, ATEGBO Simon Jonas<sup>1,2</sup>, MIMBILA MAYI Mylène<sup>2,3</sup>,  
BISVIGOU Ulrich<sup>2</sup>, MINTO'O Steeve<sup>2</sup>, NJIOMO Marcelle<sup>4</sup>, KOKO Jean<sup>2</sup>.

1. Service de Pédiatrie du Centre Hospitalo-Universitaire d'Angondjé
2. Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé. Libreville-Gabon
3. Hôpital d'instruction des armées Omar Bongo Ondimba. Libreville Gabon
4. Polyclinique El Rapha. Libreville Gabon

**Auteur correspondant : Dr Kuissi Kamgaing Eliane.** Département de Pédiatrie. Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé Libreville-Gabon. Université des Sciences de la Santé Libreville Gabon. BP : 14695 Libreville Gabon. Téléphone : 00 241 07023971 / 00 241 06566722. Email : e.kuissi@gmail.com

**RESUME**

La Protéine C Réactive (CRP), marqueur de l'inflammation le plus utilisée en pédiatrie s'élève au cours du paludisme. Elle a déjà été utilisée comme marqueur de paludisme dans des enquêtes épidémiologiques avec une bonne valeur prédictive positive pour le diagnostic du paludisme chez des sujets fébriles revenant d'une zone tropicale. **Objectif:** rechercher une corrélation entre la CRP et les critères de gravité du paludisme. **Matériels et méthodes:** Etude prospective, réalisée pendant 12 mois incluant tous les enfants et âgés de 0 à 16 ans, hospitalisés pour paludisme isolé et documenté **Résultats:** Au total 430 enfants étaient inclus. La moyenne d'âge était de 35,5±2 mois. Tous présentaient de la fièvre avec une moyenne de 39,12±0,8°C et isolée dans 27,5% des cas. Le paludisme grave était observé dans 45% des cas. La moyenne de la CRP des enfants présentant un paludisme grave était significativement différente de ceux ayant un paludisme simple ( $p=0,002$ ). Il y avait une différence significative entre les moyennes de CRP des enfants ayant une thrombopénie et ceux n'ayant pas ( $p=0,0001$ ), ainsi que ceux ayant présenté des convulsions par rapport à ceux n'ayant pas ( $p=0,02$ ). Par contre il n'y avait pas de différence des moyennes de la CRP des patients qui avaient des signes neurologiques globalement et ceux qui n'en avaient pas ( $p=0,20$ ), ni entre ceux qui avaient un taux d'Hb <5g/dl et >5g/dl ( $p=0,14$ ). **Conclusion:** La CRP pourrait être discriminant des différentes formes cliniques du paludisme.

**Mots clés:** Enfant-CRP-Paludisme-Libreville.

**ABSTRACT**

C Reactive Protein (CRP), the useful inflammation marker in paediatrics analysis, rise up in case of malaria. It has been yet use is a malaria diagnosis in epidemiologic studies with a good predictive value for people suffering fever, coming from endemic tropical areas. **Objectives:** Assess a correlation between CRP variation and malaria severity.

**Methodology:** A prospective study where conducted, during 12 month. All children aged from 0 to 16 years old. **Result:** 430 children were involved; the mean of age was 35.5±2 month old. All of them were feverish with a mean temperature of 39.9±0.8°C. The fever was the unique symptom in 27.5% cases. Severe malaria was observed in 45% cases. CRP mean value was significantly different between children with severe malaria vs children with mild malaria ( $p=0.002$ ). Mean of CRP value was significantly different between children with thrombopenia (low platelets) vs children without thrombopenia ( $p=0.0001$ ). On the other side, the mean of CRP was significantly different between children with seizure vs children without seizure ( $p=0.02$ ). There was not difference between, children with neurologic symptoms out of seizure vs patient without neurologic symptoms, out of seizure ( $p=0.20$ ), and children with severe anaemia (Hb<5g/dl) vs children with Hb>5g/dl ( $p=0.2$ ). **Conclusion:** CRP analysis, could be a tool for discriminate malaria clinic forms

**Key-word:** Children, CRP, malaria, Libreville

**INTRODUCTION**

Le paludisme reste actuellement la plus grande endémie parasitaire tueuse dans le monde avec 198 millions de cas de paludisme et 584 000 décès associés. La plupart des décès surviennent chez des enfants vivant en Afrique où chaque minute un enfant meurt du paludisme malgré la diminution de la mortalité liée au paludisme observée en 2013 sur le continent. [1]. Le rôle de la réaction inflammatoire dans la physiopathologie du paludisme grave est bien connu, notamment dans la

forme neurologique. L'on sait maintenant qu'au cours du neuro paludisme, des cytokines pro-inflammatoires telles que la TNF, la lymphotoxine et différents produits métaboliques sont produits en cascade par les cellules mononucléées, stimulés par la libération des "endotoxines" plasmodiales lors de la lyse des cellules hépatiques. [2, 3, 4]. Ces cytokines pro-inflammatoires sont responsables de l'élévation du taux de la Protéine C Réactive (CRP), marqueur de choix de la réponse inflammatoire à cause de la précocité de son

augmentation et de sa cinétique rapide [5]. Découverte en 1941, la CRP est depuis 1957, utilisée comme moyen de mesure de la phase aiguë de la réaction inflammatoire [6, 7]. C'est la plus utilisée en pédiatrie [8] notamment dans le diagnostic différentiel des affections fébriles [9, 10].

La CRP constitue un indicateur important dans la surveillance de l'évolution de la maladie et de l'efficacité thérapeutique de par sa cinétique [11, 7]. Son seuil de détection est passé de 10 mg/l à des valeurs inférieures à 0,01 mg/l grâce à de nouvelles méthodes de détermination avec un taux basal de CRP plasmatique de 1 mg/l. [8,12]. Il est bien établi qu'au cours du paludisme, on observe une élévation du taux de la CRP. Elle a été utilisée comme marqueur de paludisme dans des enquêtes épidémiologiques avec une bonne valeur prédictive positive pour le diagnostic du paludisme chez des sujets fébriles revenant d'une zone tropicale [13, 14, 15].

Le but de ce travail était de rechercher une corrélation la CRP et les critères de gravité du paludisme, puis secondairement de savoir si un taux seuil de CRP pouvait constituer un facteur de gravité du paludisme.

L'objectif principal de notre étude est de rechercher une relation entre le taux de la CRP et les critères de gravité du paludisme. Secondairement de savoir si un taux seuil de la CRP pouvait constituer un critère prédictif de paludisme grave chez l'enfant.

#### **MATERIELS ET METHODES**

Il s'agit d'une étude prospective, réalisée sur une période de trois ans allant de janvier 2013 à décembre 2014 dans 3 structures de Libreville (CHU d'angondjé, polyclinique El Rapha et Hôpital d'instruction des armées Omar Bongo Ondimba).

##### **Critères d'inclusion**

Etaient inclus dans l'étude tous les enfants et adolescents âgés de 0 à 16 ans, hospitalisés pour paludisme isolé documenté, avec une goutte épaisse et frottis sanguin positive et un bilan infectieux négatif (taux de leucocyte, ECBU, hémoculture, ponction lombaire) ainsi qu'une radiographie pulmonaire normale.

##### **Critères de non inclusion**

Les enfants présentant un paludisme associé à un syndrome infectieux bactérienne ou virale clinique et /ou biologique. Ainsi que les enfants homozygotes pour la drépanocytose.

#### **Déroulement de l'étude**

De manière systématique, nous réalisons chez tous les enfants admis en hospitalisation pour hyperthermie une Numération Formule Sanguine (NFS), une Goutte Epaisse associée à un frottis sanguin, une C Réactive Protéine (CRP), un Examen Cytobactériologique des Urines (ECBU), une hémoculture, une ponction lombaire (en cas de convulsion ou trouble de la conscience) et une radiographie pulmonaire. En fonction des critères de gravité paludisme définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [16], nous avons séparé les enfants en deux groupes dont le premier était constitué d'enfants présentant un paludisme grave et le second par ceux présentant un paludisme simple.

#### **Technique d'analyse :**

Le sang était recueilli par ponction veineuse dans deux tubes; EDTA pour la goutte épaisse, le frottis sanguin et la NFS et dans un tube sec pour la réalisation de la CRP.

- Le frottis, permet de mettre en évidence les hématozoaires intra érythrocytaires. Le diagnostic d'espèce et la quantification de la parasitémie se faisait par un étalement mince d'une goutte de sang sur une lame, coloré au May-Grunwald-Giemsa (M.G.G.), puis la lecture se faisait grâce à un microscope
- La goutte épaisse, se faisait par le dépôt d'une goutte de sang une lame qu'on tourne (défibrination) jusqu'à ce qu'elle soit épaisse (sèche) et on la colore au M.G.G. la lecture se faisait grâce à un microscope
- La CRP était réalisée par le Cobas C311 avec comme seuil de positivité un résultat supérieur à 6 mg/l. En tenant compte de la variabilité intra-individuelle de la CRP avec des taux allant de 1 à 14 mg/l chez le volontaire sain [8], nous avons considéré comme positive un taux de CRP supérieur à 15 mg/l.
- La CRP était réalisée par l'automate FYSMEX XS1000i.

#### **Analyses statistiques**

Les renseignements ont été recueillis à base d'un questionnaire, implémentés dans une base de données et analysées avec le logiciel Stat View version 5.0. Les variables qualitatives ont été analysées avec le test de khi-2, les variables quantitatives avec le test de Student. Le taux de significativité admis pour  $p > 0,05$ .

#### **RESULTATS**

Durant la période de l'étude, 687 enfants ont été hospitalisés pour paludisme. Parmi ces

enfants, 257 n'ont pas été retenus pour l'étude car 204 présentaient un paludisme associé à une autre pathologie inflammatoire et 53 un bilan biologique incomplet. Seulement 430 enfants soit 62,6 % ont été retenus pour l'analyse.

La répartition des enfants selon la provenance était la suivante : 112 enfants soit 26% provenaient de l'HIAOBO, 116 soit 27 % du CHUA et 202 soit 47 % de la Clinique El Rapha.

L'âge moyen était de 35,5 mois +/- 2,03 mois. Le sex-ratio était de 1,10.

#### Motif de consultation

Les symptômes à l'arrivée étaient essentiellement la fièvre avec une température moyenne de 39,12 +/- 0,8°C, elle était isolée dans 94 cas (27,5%) et était associée à une altération de l'état général, des poly arthralgies, des signes pulmonaires, neurologiques, et digestifs. L'ensemble des symptômes sont représenté par la figure 1.

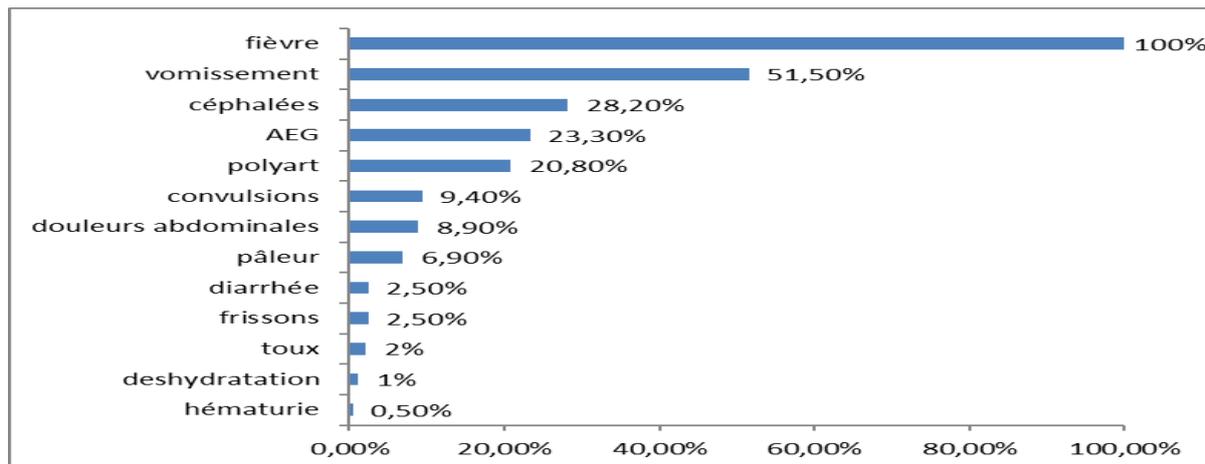


Figure 1 : Répartition des symptômes à l'admission

#### Diagnostic

Tous les patients présentaient un paludisme à *Plasmodium Falciparum*. Le paludisme simple était présent chez 236 enfants soit 54,89 % contre 194 soit 45,11% d'enfants présentant un paludisme grave, avec un ou plusieurs critères associés. Les critères de gravité retrouvés sont présentés dans le tableau I.

Tableau I : Critères de sévérité dans le groupe paludisme grave

CRITERES DE GRAVITE	N	(%)
Prostration	119	(61,19 %)
Convulsions > 1 épisode	76	(39,46 %)
Parasitémie > 10 %	60	(31,28 %)
Anémie : Hb < 5g/dl	55	(28,35 %)
Ictère	2	(1 %)
Détresse respiratoire	1	(0,5 %)
Hémoglobinurie macroscopique	1	(0,5 %)

#### Evolution de la CRP dans la population d'étude :

La moyenne de la CRP des enfants présentant un paludisme grave et celle des enfants présentant un paludisme simple sont représentés dans le tableau II. Parmi les 430 enfants inclus, 58 soit 13,5 % avaient un taux de CRP inférieur à 15 mg/l, 3 de ces enfants provenaient du groupe paludisme grave. L'anémie constituait le critère de gravité chez ces 3 enfants.

Tableau II : moyennes CRP selon la gravité du paludisme

CRP (mg/l)	N (%)	Moyenne	p
CRP palu grave	194 (45,1)	90,9	
CRP palu simple	236 (54,9)	59,16	0,002

### CRP et NFS

Les taux d'hémoglobine et de plaquette retrouvés à la numération formule sanguine sont représentés dans le tableau III. Tous les enfants ayant un taux de plaquette inférieure à 50 000 / mm<sup>3</sup> étaient dans le groupe paludisme grave, et plus de la moitié (51 enfants) avaient présentés des convulsions.

Tableau III : taux d'hémoglobine et de plaquette

	N	%
Taux d'hémoglobine < 11g/dl	328	76,28
Taux de plaquette < 150 000/mm <sup>3</sup>	331	77
Taux de plaquette < 50 000/mm <sup>3</sup>	86	25,98

Dans le groupe d'enfants présentant un paludisme grave, la moyenne de la CRP des enfants ayant une thrombopénie était significativement plus élevée que celle des enfants n'ayant pas ( $p=0,0001$ ).

### CRP et critères de gravités de paludisme

La comparaison des moyennes de CRP dans le groupe d'enfants présentant des signes neurologiques est représentée dans le tableau IV. Nous n'avons pas constaté de corrélation significative entre taux de parasitémie et CRP ( $r = - 0,021$ ), ni entre CRP et taux d'hémoglobine ( $r = - 0,001$ ).

Tableau IV : CRP et signes neurologiques

Moyenne de CRP des enfants ayant des signes neurologiques	$p$
Convulsions > pas de convulsions	$p = 0,02$
Convulsions > céphalées	$p = 0,003$
Prostration > céphalées	$p < 0,001$
Signes neurologiques > hyper parasitémie	$p = 0,03$

### DISCUSSION

Le paludisme grave se définit par la présence de formes asexuées de *Plasmodium Falciparum* dans le sang associé à de la fièvre et à l'un des dix critères de gravité codifiés par l'OMS [16]. Depuis les années 90, on a pu établir que la TNF était l'un des facteurs responsables de l'apparition des symptômes de l'accès palustre notamment fièvre, céphalées, vomissements, lassitude, nausées, diarrhées. Ses taux sont plus élevés dans les formes graves de paludisme que dans les formes simples, et encore plus élevés dans les formes mortelles de neuropaludisme [17, 18, 19]. Or le taux circulant de cytokines est le principal déterminant du taux plasmatique de la CRP via le nombre d'hépatocytes recrutés [8]. Cela explique probablement le fait que dans notre étude, la moyenne de la CRP des enfants présentant un paludisme grave soit statistiquement plus élevée que celle des enfants ayant un paludisme simple.

Nous n'avons pas observé de corrélation entre l'anémie et le taux de CRP, malgré le fait que l'anémie au cours du paludisme soit due en partie au taux circulant du TNF par son action inhibitrice de l'érythropoïèse et stimulateur de l'érythrophagocytose [20]. H. Ahiboh observe

le même résultat en côte d'ivoire [21]. Le caractère multifactoriel de l'anémie chez l'enfant en Afrique justifie probablement cela. La thrombopénie était présente dans 77 % de cas (331 enfants) de manière générale dans notre étude, un peu au-dessus des estimations habituelle. [22]. Le taux élevé de la CRP au cours du paludisme est en partie responsable de l'abaissement du taux des plaquettes par son rôle dans l'activation de l'agrégation plaquettaire [3, 23] et peut justifier le fait que tous les enfants présentant une thrombopénie profonde appartiennent au groupe de paludisme grave dont la moyenne de CRP est significativement plus élevée. On peut ainsi également justifier le fait que dans ce groupe de paludisme grave, la moyenne de CRP des enfants ayant une thrombopénie soit plus élevée que celle de ceux n'ayant pas de thrombopénie.

Malgré le fait que le principal déterminant du taux plasmatique de CRP dépende du nombre d'hépatocytes recrutés, comme P. Bourée [2], nous n'avons pas trouvé de relation entre la CRP et le taux de la parasitémie contrairement à H. Ahiboh en côte d'ivoire [21]. Une sécrétion extra hépatique non négligeable de la CRP, notamment dans les neurones [8] et le fait que la CRP empêcherait la pénétration du sporo-

zoïte dans l'hépatocyte [2] peut être une explication à cette absence de relation.

Dans le groupe des enfants présentant un paludisme grave, la forme neurologique était prédominante. La défaillance multi viscérale parfois observée au cours du paludisme grave est due à un blocage circulatoire par séquestration des hématies parasitées au niveau des vaisseaux de plusieurs organes vitaux comme le cerveau, les reins, les poumons, ou le placenta. Ce phénomène est stimulé par la production massive des cytokines pro inflammatoire [24, 25] et en conséquence une sécrétion importante de la CRP. C'est ce qui pourrait justifier le fait que nous ayons observé une moyenne de CRP chez les enfants présentant des convulsions ou la prostration significativement plus élevée que celle des enfants n'ayant pas présentés de convulsions ou présentant uniquement des céphalées.

La moyenne de la CRP des enfants présentant un paludisme grave était de 90 mg/l, de manière prudente, nous pouvons dire que ce seuil de la CRP peut constituer un facteur prédictif de paludisme grave dans sa forme neurologique. Son dosage est facile, simple et rapide, même pour les pays dont les moyens matériels sont limités. Surtout que son taux ne varie ni avec sexe, ni avec l'âge.

#### **CONCLUSION**

Le paludisme sévit de manière endémique dans notre pays, et maintient un taux de mortalité élevé malgré les efforts faits ces dernières années. La recherche perpétuelle des facteurs pouvant aider à améliorer sa prise en charge s'impose. La CRP pourrait être discriminant des différentes formes cliniques du paludisme. Mais des études plus approfondies sont à envisager.

#### **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Organisation Mondiale de la Santé, world malaria report 2014
2. Bouree P, Botterel F, Lançon A. Étude comparative VS-CRP dans le paludisme. *Malaria and Infectious Diseases in Africa* 2000; 2.
3. Graninger W, Thalhammer F, Hollenstein U, Zotter GM, Kreamsner PG. Serum protein concentration in Plasmodium falciparum malaria. *Acta Trop* 1992; 52: 121-8.
4. Waassmer SC, Cianciolo GJ, Combes V, Grau GE. LMP-420, un nouvel approche thérapeutique pour le paludisme cérébral ?. *Médecine/Sciences* 2006; 22(4): 343-5.
5. Pawlotsky Y, Chales G. Etude des variations matinales de la sigma VS, de la vitesse de sédimentation (Westergreen) et de la protéine réactive C. *Rev Rhum* 1985;52:35-40.
6. Mc Leode CM, Avery OT. The occurrence during acute infection of a protein not normally present in the blood. Isolation and purification of the reactive protein. *J Exp Med* 1941; 73: 183-90.
7. Ribeiro MA. Levels of C - reactive protein in serum samples from healthy children and adults in Sao Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis* 1997; 30 : 1055-9.
8. Dupuy AM, Terrier N, Sénécal L, Morena M, Leray H, Canaud B, Cristol JP. La CRP est-elle plus qu'un marqueur de l'inflammation? *Néphrologie* 2003; 24(7): 337-41.
9. 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.
10. Santolaya ME, Cofre J, Bérési V. C-reactive protein: a valuable aid for the management of febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 589-95.
11. Roine I, Banfi A, Bosch P, Ledermann W, Contreras C, Peltola H. Serum C-reactive protein in childhood meningitis in countries with limited laboratory resources: a Chilean experience. *Pediatr Infect Dis* 1991; 10: 923-8.
12. Bourée P, Lançon A, Rodrigue JC. La protéine C réactive ou C.R.P. *Tech Biol* 1997; 3: 63-4.
13. Chagnon A, Yao N, Carli P, Paris JF, Marlier, Pierre C, Bussiere H. La protéine C réactive dans l'accès palustre. *Presse Méd* 1992; 21(5): 217-8.
14. Eriksson B, Hellgren U, Rombo L. Changes in erythrocyte sedimentation rate C reactive protein and hematological parameters in patients with acute malaria. *Scand Jour Inf Dis* 1989; 21: 435-41.
15. Hurt N, Smith T, Tanner M, Mwanusye S, Bordmann G, Weiss NA, Teuscher T. Evolution of C reactive protein and haptoglobin as malaria episode markers in an area of high transmission in Africa. *Trans Roy Soc Trop Med* 1994; 88: 182-6.
16. Organisation mondiale de la Santé. Soins hospitaliers pédiatrique : prise en charge des affections courantes dans les petits hôpitaux. 2007.
17. 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.
18. Kwiatkowski D, Molyneux ME, Stephens S et al. Anti-TNF therapy inhibits fever in cerebral malaria. *Q. J. Med.*, 1993, 86: 91-98

19. 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.
20. MEANS RT. Pathogenesis of the anemia of chronic diseases: a cytokine-mediated anemia *Stem Cens* 1994; 13: 32-7.
21. Ahiboh H, Oga AS, Yapi HF, Kouakou G, Boua KD, Edjeme N, Monnet D. Anémie, métabolisme du fer et protéines de la réaction inflammatoire au cours du paludisme. *Bull Soc Pathol Exot* 2008; 101(1): 25-8.
22. Vierin Nzame Y, Mimbila M, Gahouma D, Ella Ndong Y, Okissi B, Choua R, Moussavou A. Paludisme à Plasmodium Falciparum et thrombopénie. *Médecine d'Afrique noire* 2009; 56(6): 305-7.
23. Grau GE, Mackenzie CD, Carr RA, Redard M, Pizzolato G, Allasia C, Cataldo C, Taylor TE, Molyneux ME. Platelet accumulation in brain microvessels in fatal pediatric cerebral malaria. *J Infect Dis* 2003; 187 (3): 461-6.
24. Tembo DL, Montgomery J, Craig AG, Wassmer SC. A simple protocol for platelet-mediated clumping of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes in a resource poor setting. *J Vis Exp.* 2013; 75: e4316.
25. Combes V, Coltel N, Faille D, Wassmer SC, Grau GE. Cerebral malaria: role of microparticules and platelets in alterations of the blood-brain barrier. *Int J Parasitol.* 2006; 36(5): 541-6