

PALUDISME GRAVE ET INFECTIONS BACTERIENNES ASSOCIEES AU SERVICE DES MALADIES INFECTIEUSES DU CENTRE HOSPITALIER NATIONAL ET UNIVERSITAIRE DE FANN A DAKAR Malaria associated with bacterial infection in department of infectious diseases at Centre Hospitalier National et Universitaire de Fann Dakar

Diop SA^{1, 2}, Dieye A¹, Ka D¹, Cisse VMP¹, Fortes-Déguénonvo L, Lakhe NA, Ndour CT¹, Soumaré M¹, Seydi M¹

1: Clinique des Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier Universitaire de Fann, Sénégal. Université Cheikh Anta Diop de Dakar ; 2: UFR Santé –Université de Thiès, quartier carrière, BP : 967

Auteur correspondant : Sylvie Audrey Diop Tel : 00221776459050
Email: prsvlyie.diop@univ-thies.sn

RESUME

Objectifs : Décrire les cas de paludisme grave avec infection bactérienne associée. **Patients et méthodes** : Etude prospective, descriptive et analytique sur 8 mois. **Résultats** : parmi les 86 cas de paludisme grave, 15 avaient des infections bactériennes: Entérite (7 cas), Infections urinaires (4 cas), méningites (4 cas), pneumopathies (cas), septicémie (1 cas), sinusite (1 cas). Les convulsions, l'ictère, le saignement anormal, l'œdème pulmonaire étaient plus fréquents chez les patients présentant des infections associées. Le nombre de leucocytes moyen et la CRP était significativement plus élevé chez les patients avec infection bactérienne. La densité parasitaire moyenne était plus élevée chez les patients sans infection bactérienne (56362/mm³ ± 239162,2 Vs 3326/mm³ ± 7175,3). La létalité était plus élevée chez les patients avec infection bactérienne (20% contre 16,9%). **Conclusion** Les infections bactériennes ne sont pas rares au cours du paludisme grave et peuvent en influencer le pronostic. **Mots clés** : Afrique; Infections; bactéries, Paludisme; grave.

ABSTRACT

Objectives: To describe severe malaria cases with bacterial infection. **Patients and Methods**: we conduct a prospective, descriptive and analytical study during 8 months. **Results**: Fifteen of the 86 severe malaria cases had bacterial infections: enteritis (7 cases), urinary tract infection (4 cases), meningitis (4 cases), pneumonia (cases), sepsis (1 case), and sinusitis (1 case). Convulsions, jaundice, abnormal bleeding, pulmonary edema were more frequent in patients with associated infections. The average number of leukocytes and CRP were significantly higher in patients with bacterial infection. The mean parasite density was higher in patients without bacterial infection (56,362 / mm³ vs. 239,162.2 ± 3326 / mm³ ± 7175.3). Lethality was higher in patients with bacterial infection (20% against 16.9%). **Conclusion**: Bacterial infections are common in severe malaria and may influence the prognosis. **Keywords**: Africa, bacterial infections, severe malaria.

INTRODUCTION

Malgré les résultats encourageants enregistrés ces dernières années avec une baisse de la mortalité, le paludisme reste un problème de santé publique. Le Rapport OMS 2014 estime à 198 millions le nombre de cas dans le monde dont 584 000 décès dus essentiellement aux formes graves [1]. Le paludisme grave prédisposerait fortement les enfants aux coinfections bactériennes et constituerait un facteur de mauvais pronostic [2,3]. Chez l'adulte, ces coinfections bactériennes seraient peu fréquentes mais restent encore peu étudiées. C'est dans ce contexte que nous avons réalisé cette étude dont les objectifs étaient de déterminer la prévalence des infections bactériennes associées au paludisme grave, d'en identifier les étiologies et de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques et évolutives des cas de paludisme grave avec infection bactérienne associée

PATIENTS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude prospective, descriptive et analytique allant du 07 aout 2013 au 07 avril 2014 à la clinique des maladies

infectieuses du CHNU de Fann. Le diagnostic de paludisme grave a été retenu conformément aux critères de définition 2000 de l'OMS [4]. Les infections bactériennes étaient suspectées devant des signes cliniques évocateurs à l'admission ou devant la persistance de ces signes après 48 heures de traitement correct par de la quinine, molécule utilisée pour le traitement des cas de paludisme grave. Les éléments d'orientation paracliniques ont été une hyperleucocytose et /ou une CRP positive. Le diagnostic définitif d'infection bactérienne associée a été retenu devant l'isolement d'un germe ou la persistance des signes nécessitant une antibiothérapie avec évolution favorable. En plus des éléments précités et en l'absence de confirmation étiologique, les définitions nosologiques suivantes ont été retenues :

- méningite: cytologie > 10 leucocytes /mm³ et protéinorrhachie > à 0,40g/L.
- Infection urinaire: leucocyturie et présence de nitrite.
- entérite: selles glaireuses, fétides et fièvre
- pneumonie: opacités systématisées à la radiographie pulmonaire.

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées à l'aide du logiciel EPI-INFO version 3.5.4. Les moyennes et les pourcentages ont été comparés à l'aide du test du Chi2 et du test de Fisher suivant leurs conditions d'applicabilité. Toute différence inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS

Durant la période d'étude, 694 patients ont été hospitalisés dont 86 pour paludisme grave. Ils étaient âgés en moyenne de 38,5 ans \pm 20,94 ans. Le coma était le signe clinique de gravité le plus fréquemment retrouvé (75,6%). La densité parasitaire moyenne était de 47.387 trophozoïtes/mm³ \pm 218.580. Quarante patients (57,14%) avaient une thrombopénie <100.000/mm³. Aucun patient ne présentait une hypoglycémie inférieure à 0,4 g/l. La créatininémie moyenne était de 17,4 mg/l \pm 20,2751mg/L. Les signes de gravité sont résumés dans le tableau I.

Selon nos critères de définition, une infection bactérienne associée a été suspectée chez 28 patients qui ont fait l'objet d'investigations en fonction de la symptomatologie clinique. Nous avons finalement retenu le diagnostic d'infection bactérienne associées chez 15 patients, les 13 autres ayant par la suite bien évolué. Ces infections étaient à type de: entérite (7 cas), méningites (4 cas), infections urinaires (4 cas), pneumopathies (3 cas), septicémie (1 cas) et sinusite (1 cas) (Figure 1). Trois patients avaient présenté plusieurs infections bactériennes associées: un présentait une association d'infection urinaire à *Staphylococcus saprophyticus* et une entérite, un présentait une infection urinaire + Entérite+ Méningite bactérienne + Sinusite et le troisième une infection urinaire + Entérite + Meningite bactérienne. L'examen

cytobactériologique des urines réalisé chez 5 patients a isolé: *Entérobacter spp* (1 cas), *Klebsiella pneumoniae* (2 cas), *Acinetobacter spp* (2 cas) et *Staphylococcus saprophyticus* (1 cas). L'hémoculture a été réalisée chez 3 patients dont une positive à *Pseudomonas aeruginosa*. La coproculture n'avait pas isolé de germes. Quatre cas de méningite purulente ont été diagnostiqués sans germes isolé. Le scanner cérébral a été réalisé chez cinq patients mettant en évidence une sinusite.

En plus des sels de quinine, un traitement antibiotique a été instauré chez les patients présentant une infection bactérienne associée. Cette antibiothérapie a été d'abord probabiliste avant d'être adaptée en fonction de l'antibiogramme. les Céphalosporines de 3^e génération étaient plus utilisés (82%), suivies des Quinolones (25%) et du Métronidazole (21%).

Comparativement, les patients sans infections bactériennes associées, étaient plus âgés (39,03 \pm 20,5 ans) que les patients ayant des infections bactériennes (36,2 \pm 23,5 ans) sans différence significative ($p=0,63$). Parmi les signes cliniques de gravité, les convulsions, l'ictère, le saignement anormal, l'œdème pulmonaire étaient retrouvés dans des proportions plus élevées chez les patients présentant des infections bactériennes associées par rapport aux patients sans co-infection bactérienne mais la différence n'était significative que pour les convulsions $p=0,026$.(Tableau I). La densité parasitaire moyenne était plus élevée chez les patients sans infection bactérienne que chez les patients avec infections bactériennes (3326/mm³ \pm 7175,3 contre 56362/mm³ \pm 239162,2) mais sans différence significative ($p=0,4676$). Le taux de leucocytes moyen chez les patients co-infectés était de 12.887/mm³ \pm 5909,5380, plus élevé que chez les non co-infectés où il représentait 9383/mm³ \pm 4797,3731 ($p=0,0281$). La CRP était plus élevée chez les co-infectés (106mg/L \pm 52,8795) que chez patients sans infection bactérienne (90mg/L \pm 57,5259) sans différence significative ($p=0,3432$). Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre la létalité du paludisme isolé et la létalité du paludisme associé à des infections bactériennes ((20% contre 16,9%) $p=0,372$).

DISCUSSION

L'objectif principal de notre étude était d'étudier les co-infections bactériennes au cours du paludisme grave. Pour ce faire nous avons inclus tous les cas de paludisme grave hospitalisés durant la période d'étude. Au terme de l'étude nous avons souligné quelques limites : la principale étant la taille de l'échantillon. Néanmoins cet effectif nous permettait d'avoir un aperçu des caractéristiques de l'association paludisme grave et infections bactériennes et les examens paracliniques qui n'étaient pas systématiquement réalisés.

Néanmoins, le nombre de cas de paludisme grave colligés sur une période de 8 mois était plus élevé que celui retrouvé dans d'autres études menées antérieurement dans le service notamment dans l'étude de Soumaré[5] qui retrouvait 129 cas sur 4 ans. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que dans ces études, les cas de paludisme grave associés à d'autres affections pouvant prêter à confusion n'étaient pas inclus.

Le neuropaludisme (coma 75,6 % et convulsions 10,5%) était la forme clinique prédominante de paludisme grave, en rapport avec les séries antérieures [5,6]. Bruneel F et al [8] avaient retrouvé 22% de collapsus cardiovasculaire ce qui est supérieur à nos

résultats. Contrairement à nos attentes, la densité parasitaire moyenne des patients avec infection bactérienne associée était moins élevée que celle des patients n'ayant pas de co-infection bactérienne. Cependant, celle-ci peut être très faible au cours du paludisme grave [6]. L'hyperleucocytose était présente chez 32,6% des patients avec une moyenne de 10.083,5/mm³. Ce qui était superposable avec les résultats de Diallo AH qui avait obtenu une hyperleucocytose chez 33% des cas [11]. Une CRP supérieure à 12mg/L a été retrouvée chez 93,4% des cas dans notre série. Sagbo G. et al avaient retrouvé une CRP supérieure à 12mg/L chez 86,3% ce qui correspondait avec nos résultats [3]. La CRP est une protéine de l'inflammation d'intérêt dans le diagnostic des infections bactériennes. Leur élévation a été décrite au cours du paludisme à *Plasmodium falciparum*. Dans une étude menée chez des voyageurs, la CRP n'avait qu'une valeur prédictive juste pour les co-infections bactériennes chez les patients atteints de paludisme. Ainsi, des marqueurs plus sensibles et spécifiques d'infections bactériennes sont nécessaires [12]. Les co-infections bactériennes au cours du paludisme grave chez l'adulte semblent moins rares qu'on pourrait le croire. Au final, quinze cas (17,4 %) de co-infections bactériennes probables selon notre définition de cas avaient été retenues. Ce chiffre est proche de celui retrouvé par Soumaré 15% dans une étude antérieure menée dans le même service [13]. Dans les pays développés, la prévalence des co-infections bactériennes avec le paludisme grave est estimée entre 24 et 30% [8]. Pour Sagbo G. et al au Burkina Faso, elles sont d'environ 38,8% [3].

En Inde, aucune hémoculture positive n'avait été retrouvée dans les formes sévères. Il était ressorti de cette étude que les bactériémies étaient rares au cours du paludisme grave. Pour Bruneel par contre cette association n'était pas si rare car 10 bactériémies d'origine communautaire et 08 bactériémies nosocomiales avaient été retrouvées [8]. La co-infection paludisme grave et pneumonie bactérienne a été décrite par plusieurs autres auteurs [14,15]. L'association paludisme et méningite a concerné 4 cas dans notre série. Dans une étude menée antérieurement au SMIT, un diagnostic de paludisme associé a été porté dans 15% des cas de méningites [13]. Les entérites fébriles étaient retrouvées chez 7 de nos patients. Aucune étiologie précise n'a pu être formellement identifiée. Il faut noter que les signes gastro-intestinaux sont fréquents au cours du paludisme. La cause la plus communément décrite est l'association avec la fièvre typhoïde car ces deux affections sont endémiques en particulier dans les pays en développement [16].

Le taux de létalité du paludisme grave compliqué de co-infection bactérienne était plus élevée que la létalité du paludisme grave sans coinfection bactérienne ((20,59%)Vs15,38%) dans notre série. Ces résultats concordait avec ceux de Bruneel F et al (18,8% Vs(7,9%) .Pour mieux évaluer l'impact des co-infections, Bruneel avait inclus" au moins une infection" dans le modèle multivariée. Ce paramètre n'était pas significatif. Les co-infections semblent donc être associées à la gravité plutôt que responsables de la gravité [8].

CONCLUSION

L'association paludisme grave et infections bactériennes n'est pas rare et peut influencer le pronostic même si les interactions ne sont pas encore clairement élucidées. Il est cependant nécessaire de la rechercher systématiquement et démarrer un traitement antibiotique au moindre doute.

REFERENCES

- 1- **World Malaria report 2014.** <http://www.who.int/malaria/> (accédé le 29/03/2015).
- 2- **WHO, Directives pour le Traitement du Paludisme,** World Health Organization, Genève, 2nd ed., 2011. p. 201.
- 3- **Sagbo GG, Alao MJ, D'Almeida M, Lalya F et 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; 8:1-4.
- 4- **World Health Organization. Severe falciparum malaria.** *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94 (Suppl. 1): 1-90.
- 5- **Soumaré M, Seydi M, Diop SA, Diop BM & Sow PS.** Neuropaludisme de l'adulte à la clinique des maladies infectieuses du CHU de Fann, Dakar, Sénégal. *Bull Soc Path Exot* 2008; 101 : 20-21.
- 6- **Eholié SP, Ehui E, Adou-Bryn K, Kouamé KE, Tanon A, Kakou A et al.** Paludisme grave de l'adulte autochtone à Abidjan (Cote d'Ivoire). *Bull Soc Pathol Exot* 2004; 97 : 340 - 344.
- 7- **Rapp C, Andriamanantena D, Ficko C, Ba PS, Pelletier C, Barriet R et al.** Pertinence de l'ictère dans le paludisme grave d'importation de l'adulte. *Med Mal infect* 2008; 38 : 140-141.
- 8- **Bruneel F, Tubach F, Corne P, Megarbane B, Mira JP, Peytel E et al.** Severe Imported Falciparum Malaria: A Cohort Study in 400 Critically Ill Adults. *Plosone* 2010; 8;5(10):e13236
- 9- **Mohanty D, Marwaha N, Ghosh K, Sharma S, Garewal G, Shah S et al.** Functional and ultrastructural changes of platelets in malarial infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1988;82:369-375

- 10- **Bouree P, Torossian A.** Thrombopénie au cours du paludisme : étude de 242 cas. *Presse Med* 1994; 23 :449.
- 11- **Diallo A. H. Diallo AH, Ki-Zerbo G, Sawadogo AB et Guiguemde TR al.** Paludisme grave et infection à VIH chez l'adulte à Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. *Med Trop* 2004 ; 64 : 345-350.
- 12- **Sandlund J, Naucle P, Dashti S, Shokri A, Eriksson S, Hjertqvist M et al.** Bacterial coinfections in Travelers with Malaria: Rational for Antibiotic therapy. *J. Clin. Microbiol* 2013, 51(1):15-21.
- 13- **Soumaré M, Seydi M, Diop SA, Ba TA, Ndour CT, Dieng Y et al.** Place du paludisme grave dans un service de pathologie infectieuse à Dakar (Sénégal). *Med Trop* 2008 ; 68 : 485-490.
- 14- **English M, Punt J, Mwangi I, McHugh K, Marsh K.** Clinical overlap between malaria and severe pneumonia in Africa children in hospital. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; 90: 658-662.
- 15- **Källander K, Sabiiti NJ, Peterson S.** Symptom overlap for malaria and pneumonia—policy implications for home management strategies. *Acta Trop* 2004; 90: 211-214.
- 16- **Verma D, Kishore S, Siddique ME.** Comparative evaluation of various tests for diagnosis of concurrent malaria and typhoid Fever in a tertiary care hospital of northern India. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: 41-4.

Conflit d'intérêt : les auteurs ne signalent aucun conflit d'intérêt. **Remerciements** pour l'aide technique à la réalisation et à la dactylographie du travail : Dr Rahmatoulahi Ndiaye

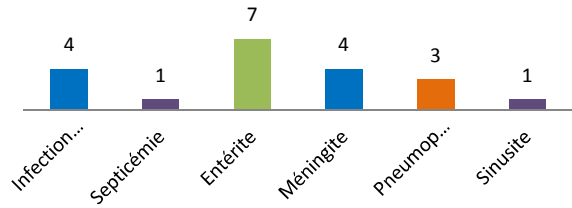


Figure 1: Répartition des cas de paludisme grave selon la nature des infections bactériennes associées

Distribution of severe malaria cases according to the nature of associated bacterial infections

Tableau I: Répartition des cas de paludisme grave selon la fréquence des signes cliniques de gravité. *Distribution of severe malaria cases by severity of clinical signs.*

Signes de gravite	Effectif	Pourcentage (%)
Coma	65	75,6
Ictère	28	32,6
Collapsus	09	10,5
Convulsions	09	10,5
Hémoglobinurie	06	07
Saignement anormal	02	02
Prostration	01	01
Respiration acidosique	01	01
CEdème pulmonaire	01	01
Créatininémie > 30mg/L	05	5,8
Anémie sévère < 5g/dL	01	01