

Pertinence des critères OMS 2000 de paludisme grave chez l'enfant non immun à Dakar, Sénégal.

P. Imbert (1, 2), P. Gérardin (1), C. Rogier (3), P. Jouvenel (1), V. Brousse (1), P. Guyon (1) & A. S. Ka (1)

(1) Service de pédiatrie, Hôpital principal, Dakar, Sénégal.

(2) Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital d'instruction des armées Bégin, 69 avenue de Paris, 94163 Saint-Mandé Cedex, France.

E-mail : hiabegin.mit@worldonline.fr

(3) Unité de parasitologie, Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées, Marseille, France.

Manuscrit n° DK/69. 6ème congrès international francophone de médecine tropicale "Santé et urbanisation en Afrique" (Dakar, octobre 2001). Séance délocalisée. Accepté le 6 janvier 2003.

Summary: Relevance of 2000 WHO criteria in non-immune children with severe falciparum malaria in Dakar, Senegal.

The relevance of World Health Organization (WHO) criteria for severe malaria has not been assessed in non-immune children. The objectives of this study were (i) to evaluate the significance of 1990 WHO definition reconsidered in 2000 on distribution and lethality of severe cases in children admitted with falciparum malaria, and (ii) to contribute to the study of relevance of the WHO severe criteria in Dakar, an hypoendemic area in Senegal.

Patients and methods: The 1990 WHO criteria, respiratory distress and platelet counts were prospectively collected in 1997-99 from children admitted to Hôpital Principal de Dakar, Senegal, with falciparum malaria diagnosed on a thick blood film. This method allowed also the definition of severe cases according to 2000 WHO criteria.

Results: Among 311 patients (median age: 8 years old), according to the 2000 WHO criteria, the frequency of severe malaria cases was increased by 23% (75% versus 52%) and case-fatality rates thereof were decreased by 5% (17% versus 12%) compared with 1990 WHO definition. One death occurred among cases defined as severe on admission only according to criteria modified by WHO in 2000. A multivariate logistic regression model identified several independent prognostic factors: cerebral malaria, hypoglycaemia, respiratory distress, renal failure, collapse, abnormal bleedings, pupillary abnormalities and thrombocytopenia defined as a platelet count below 100,000/mm³. A significant association ($p < 0.001$) was observed between platelet count increase and consciousness level improvement, evaluated on day of first platelet count control (time from admission: 1-7 d). Among survivors, a lesser improvement in coma score was associated with a decrease in platelet counts ($p < 0.04$).

Conclusions: The 1990 WHO criteria, which predicted death among malaria cases in children living under stable falciparum transmission, are relevant in this series of non-immune children living in a low and seasonal transmission. Nevertheless new WHO criteria showed poor prognostic significance. However, the 2000 WHO definition was highly sensitive to detect severe malaria cases. These findings should be considered for managing severe malaria in migrant children.

Résumé :

La pertinence pronostique des critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) définissant le paludisme grave n'est pas connue chez l'enfant non immun. Nous avons recherché chez des enfants autochtones vivant à Dakar, zone de transmission faible (< 1 piqûre infectante/personne/an) du Sénégal, l'impact de la définition OMS de 1990, révisée en 2000, sur la répartition des formes graves et leur létalité. Le but de notre travail était également de contribuer à l'étude de la pertinence des facteurs prédictifs du pronostic dans cette région.

Patients et méthodes : Un recueil prospectif des critères de gravité OMS 1990, de la détresse respiratoire et du taux de plaquettes, a été effectué, du 1^{er} octobre 1997 au 31 mars 1999, chez tous les enfants de moins de 15 ans admis à l'Hôpital Principal de Dakar pour un paludisme à Plasmodium falciparum confirmé par goutte épaisse. Ce système de recueil a permis une évaluation rétrospective des critères OMS 2000. Le risque du décès a été analysé en étude bivariée puis multivariée.

Résultats : Parmi 311 patients d'âge médian 8 ans, l'application des critères OMS 2000 majorait la prévalence des formes graves de 23 % (75 % versus 52 %) et diminuait leur létalité de 5 % (12 % versus 17 %) par rapport à la définition OMS 1990. Seul un décès est survenu parmi les enfants présentant à l'admission une forme qualifiée de grave, uniquement selon les critères introduits en 2000. L'analyse multivariée identifiait plusieurs facteurs indépendants prédictifs du décès: le neuropaludisme, la détresse respiratoire, l'hypoglycémie, l'insuffisance rénale, le choc, l'hémorragie, les anomalies pupillaires et la thrombopénie inférieure à 100.000/mm³. Une association significative était trouvée entre l'amélioration du niveau de conscience et l'élévation du taux de plaquettes ($p < 0,001$; test exact de Fischer). Chez les survivants, l'amélioration du score de Blantyre était moindre en cas de décroissance du taux de plaquettes entre l'admission et le premier contrôle ($p < 0,04$).

Conclusions : Les critères de gravité OMS reconnus en zone de transmission stable et la thrombopénie sont pertinents pour prédire le pronostic dans cette série d'enfants non immunisés. Les critères introduits en 2000 ont en revanche une faible valeur pronostique. La définition 2000 de l'OMS, qui a permis de repérer tous les cas graves, a néanmoins un grand intérêt en zone d'endémie. Ces données sont à évaluer dans le cadre de la prise en charge du paludisme de l'enfant voyageur.

severe malaria
Plasmodium falciparum
child
WHO criteria
prognosis
thrombocytopenia
hospital
Dakar
Senegal
Sub-Saharan Africa

paludisme grave
Plasmodium falciparum
enfant
critère OMS
pronostic
thrombopénie
hôpital
Dakar
Sénégal
Afrique intertropicale

Introduction

Le paludisme grave est toujours une cause majeure de morbidité et de mortalité chez l'enfant en milieu tropical, malgré les récentes avancées dans sa connaissance et sa prise en charge (25).

Pour en améliorer le diagnostic et le traitement, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a proposé, en 1986, dix critères définissant le paludisme grave et compliqué. En 1990, cinq critères dits "mineurs", ou "associés à la gravité", ont été ajoutés pour mieux repérer les cas graves chez les sujets non immuns, voyageurs ou enfants africains notamment (24). Au cours de la dernière décennie, plusieurs travaux, effectués pour la plupart dans des régions de transmission modérée à intense (2, 4, 11, 13, 16, 19, 23), ont conduit les experts de l'OMS à proposer une actualisation de la définition du paludisme grave (25).

Peu de travaux sont issus de zones d'hypoendémie. Or, la présentation clinique et le pronostic du paludisme grave de l'enfant sont modulés par la vitesse d'acquisition de l'immunité antipalustre, elle-même liée à l'intensité de la transmission (17). La région de Dakar est une zone de transmission faible et saisonnière, où le nombre de piqûres infectantes est très faible, inférieur à 1 piqûre par personne et par an (22). Dans cette région, les formes graves et les décès s'observent à tout âge, y compris chez l'adulte (9, 18). À Dakar comme dans d'autres zones hypoendémiques, il a été montré que l'âge influençait la présentation clinique du paludisme grave, avec une prédominance de l'anémie grave chez le jeune enfant et du neuropaludisme chez l'enfant plus âgé (9, 15, 20).

La pertinence des critères de gravité OMS modifiés en 2000 n'est pas connue chez l'enfant non immun. Ce travail se propose de contribuer à cette étude chez des enfants admis pour paludisme dans le service de pédiatrie de l'Hôpital principal de Dakar, au Sénégal.

Patients et méthodes

Patients

Tous les enfants admis pour paludisme entre le 1^{er} octobre 1997 et le 31 mars 1999 dans le service de pédiatrie de l'Hôpital principal de Dakar, ont été inclus dans une étude prospective des facteurs pronostiques, après consentement éclairé des parents. Ce service est l'un des trois principaux services de pédiatrie de la ville de Dakar et accueille une population essentiellement urbaine ou sub-urbaine (21). L'Hôpital principal est partiellement soutenu par la Coopération française.

Recueil des données

Les paramètres cliniques et biologiques nécessaires au diagnostic de paludisme grave et le taux de plaquettes sanguines à l'admission étaient collectés durant les premières 24 heures de séjour. Le diagnostic de paludisme était confirmé par la présence de trophozoïtes de *Plasmodium falciparum* sur la goutte épaisse. Les troubles de la conscience étaient évalués par le score de Blantyre ou de Glasgow (25). La présence de critères de gravité OMS 1990 majeurs ou mineurs (24), ou d'une détresse respiratoire (13), était systématiquement consignée par un médecin sur une fiche de recueil. Cette méthode a permis de définir rétrospectivement les paludismes graves selon les critères OMS 2000 (25).

Une malnutrition protéino-énergétique existait lorsque le rapport poids/âge était inférieur à moins deux écarts-types de la norme de référence en fonction du sexe (United States,

Public Health Service, Health Resources Administration, N.C.H.S. growth Charts; Rockville, M.D., 1976).

L'évolution clinique était jugée à la sortie (décès, guérison avec ou sans séquelle).

Thérapeutiques

Les enfants présentant un paludisme grave étaient traités selon les recommandations de l'OMS de 1990 (24). Ils recevaient du formiate de quinine (10mg/kg de sel, 8,3mg/kg de base) par voie intraveineuse sur 4 heures, toutes les 8 heures, pendant 2 à 3 jours (prolongé 48 heures après le réveil en cas de coma). Les doses de charge de quinine n'étaient cependant pas pratiquées en raison de la fréquence élevée de traitements administrés avant l'admission (plus de la moitié des cas, dont 2/3 de quinine). Un relais était pris par la chloroquine orale (25mg/kg en 3 jours), produit indiqué en première intention dans le traitement du paludisme simple au Sénégal.

En cas de neuropaludisme ou de convulsions multiples, les enfants recevaient une dose de charge de phénobarbital 5-15 mg/kg en perfusion lente. En cas de récurrence des convulsions, étaient administrés successivement du clonazépam en doses croissantes puis, en cas d'échec, du thiopental en association à une ventilation mécanique.

Les autres indications de la ventilation mécanique étaient un score de Blantyre 2 ou un score de Glasgow 7, une détresse respiratoire grave ou un état de choc. Les transfusions sanguines étaient restreintes aux anémies graves compliquées de détresse respiratoire. En cas de persistance après réhydratation et furosémide intraveineux, l'insuffisance rénale aiguë était traitée par hémodialyse.

Analyses statistiques

Les analyses ont comparé les définitions OMS 1990 et OMS 2000 du paludisme grave pour la répartition et la létalité des formes graves, puis recherché la valeur pronostique des divers facteurs étudiés.

Les calculs statistiques ont fait appel au logiciel Statview[®], pour Windows V5.0 (SAS Institute Inc., 1992-1998). Les variables prédictives de décès étaient recherchées en analyse bivariée par un test du χ^2 ou par un test de Fisher exact, puis en analyse multivariée, pour les variables ayant un degré de signification inférieure à 0,30, par une régression logistique multiple selon un modèle pas à pas descendant. Les valeurs manquantes pour l'acidose (n = 64) et pour le taux de plaquettes (n = 23) ont été considérées comme normales pour cette analyse. Par ailleurs, la variable "hémorragie" n'a pas pu être introduite initialement, tous les cas avec hémorragie étant décédés, ce qui empêchait l'ajustement du modèle. Elle a été introduite ultérieurement au sein d'une variable dichotomique synthétique considérée présente s'il existait une hémorragie, un ictère ou une hémoglobinurie macroscopique.

Les variations du niveau de conscience défini en 3 classes (normal, prostration ou troubles mineurs de conscience, coma) et du taux de plaquettes sanguines ont été comparées entre l'admission et le jour du premier contrôle des plaquettes.

Une valeur de p inférieure à 5 % était considérée comme statistiquement significative.

Résultats

Description de la population

Parmi 319 patients admis pour paludisme pendant la période de l'étude, 8 enfants présentant une forme simple ont été exclus

pour dossier incomplet. L'âge médian des 311 enfants inclus était de 8 ans (interquartile [IQ] 25-75 : 5-11 ans). Toutes les classes d'âges étaient représentées : 0-4 ans : 69 (22 %), 5-9 ans : 118 (38 %), 10-15 ans : 124 (40 %). Le sex-ratio M/F était de 1,46. La durée médiane d'évolution des symptômes avant l'admission était de 3 jours (IQ 25-75 : 2-6 jours). Une malnutrition protéino-énergétique et une co-infection (pneumonie, septicémie ou méningite essentiellement) étaient présentes à l'admission dans respectivement 30 % et 11 % des cas. L'issue était le décès : 28 cas (9 %), la guérison sans séquelle : 269 cas (86,5 %) ou avec séquelles neurologiques à la sortie : 14 cas (4,5 %).

Tableau I

Comparaison des définitions OMS 1990 et OMS 2000 pour la répartition des critères de paludisme grave et des décès chez l'enfant à Dakar, Sénégal (n = 311).

Comparison of 1990 and 2000 WHO definition regarding the distribution of criteria of severe malaria and death in children in Dakar, Senegal (n = 311).

critères OMS 1990	n =161 (%)	critères OMS 2000	n =233 (%)
neuropaludisme	82 (51%)	neuropaludisme	82 (35%)
troubles de conscience	-	troubles de conscience*	76 (33%)
convulsions (> 2/24 h)	41 (25%)	convulsions (> 1/24 h)*	60 (26%)
prostration	-	prostration*	22 (9%)
détresse respiratoire	-	détresse respiratoire*	99 (42%)
ictère	-	ictère clinique*	54 (23%)
acidémie ou acidose ¹	60 (37%)	acidose métabolique*	50 (21%)
anémie grave	36 (22%)	anémie grave*	47 (20%)
hyperparasitémie (> 5%)	-	hyperparasitémie (4%*)	42 (18%)
hypoglycémie	35 (22%)	hypoglycémie	35 (15%)
hémoglobinurie	-	hémoglobinurie	-
macroscopique	12 (7%)	macroscopique	12 (5%)
insuffisance rénale	7 (4%)	insuffisance rénale*	7 (3%)
état de choc	7 (4%)	état de choc	7 (3%)
hémorragie spontanée	6 (4%)	hémorragie anormale*	6 (3%)
œdème pulmonaire	2 (1%)	œdème pulmonaire*	2 (1%)
décès	27 (17%)	décès	28 (12%)

¹147 patients testés... * critères OMS modifiés ou introduits en 2000 (voir le texte).
²chez le sujet non immun

Comparaison des définitions OMS pour la répartition des formes graves et des décès

La fréquence des formes graves était de 51 % (n = 161) avec la définition OMS 1990 et de 75 % (n = 233) avec la définition OMS 2000 (tableau I). Ainsi, l'application des nouveaux critères de gravité de l'OMS ajoutait 72 cas de paludisme grave, soit une augmentation de fréquence des formes graves de 23 % du seul fait du changement de définition.

Les nouveaux cas graves comportaient au moins un des critères suivants: trouble mineur de conscience (score de Blantyre à 4 ou de Glasgow < 15 et > 9) : 32, parasitémie 4 % (chez le non immun) : 17, détresse respiratoire : 15, ictère clinique : 14, prostration : 12, anémie grave : 6 ou convulsions multiples (> 1 par 24 h) : 3.

Avec la définition OMS 2000, les troubles de conscience (trouble mineur, ou neuropaludisme défini par un score de Blantyre 3 ou de Glasgow 9) : 156 (68 %), la détresse respiratoire : 99 cas (42 %) et les convulsions multiples : 60 (26 %) étaient les trois critères les plus représentés dans cette série. L'anémie grave, dont la définition inclut désormais les anémies microcytaires ou à faibles parasitémies, était moins fréquente (47 cas, 20 %). Parmi les autres critères modifiés en 2000, l'acidose, définie seulement par une bicarbonatémie < 15 mmol/L, était moins fréquente qu'avec la précédente définition qui tenait compte également du pH. Par ailleurs, selon l'OMS, la nouvelle définition de l'insuffisance rénale chez l'enfant comporte une créatininémie élevée par rapport à l'âge. En l'absence de références internationales, nous l'avons définie par une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min/1,73 m², selon la formule de Schwartz (taille [cm] x 49 : créatininémie [mmol/L]).

Selon cette méthode, le nombre d'insuffisances rénales était identique d'une définition à l'autre. Il en était de même pour les œdèmes pulmonaires, dont la définition actuelle est radiologique.

La létalité des cas graves (respectivement 27 et 28 décès selon que les formes étaient qualifiées de grave à l'admission par la définition 1990 ou 2000) était réduite de 17 % à 12 % avec le seul changement de définition (tableau I). En effet, l'identification des 72 nouveaux cas graves selon les critères 2000 n'a ajouté qu'un seul décès. Il s'agissait d'un garçon de 9 ans admis avec un trouble mineur de conscience comme seul critère de gravité, dont la détérioration clinique rapide a conduit au décès dans un tableau de défaillance polyviscérale en moins de 24 heures. Par ailleurs, l'évaluation à la sortie des séquelles neurologiques, pour lesquelles aucun facteur de risque significatif n'a pu être identifié dans cette série, n'était pas modifiée par le changement de définition.

Analyses des facteurs pronostiques du paludisme grave

En analyse bivariée, l'âge, le sexe et l'état nutritionnel n'avaient pas d'influence significative sur le risque de décès. Il en était de même pour la durée d'évolution avant l'admission, sauf pour les enfants admis avec un neuropaludisme, chez qui une durée supérieure à 2 jours était significativement associée à un risque de décès (odds ratio [OR] : 5,1 intervalle de confiance [IC] : 1,52-19,66, p = 0,0027).

La plupart des critères de gravité définis par l'OMS étaient significativement associés à la létalité, à l'exception des troubles mineurs de la conscience, de la prostration, de l'anémie grave, de l'hyperparasitémie, de l'ictère clinique, de l'hémoglobinurie macroscopique et de l'œdème pulmonaire (tableau II).

D'autres facteurs non compris dans la définition OMS étaient également associés au risque de décès (tableau II) : les anomalies du réflexe pupillaire, le taux de plaquettes inférieur à 100.000/mm³, la présence à l'admission d'une co-infection ou d'une leucocytose supérieure à 15000/mm³, et enfin l'hyperthermie au-delà de 40°C, critère retiré de la définition OMS 2000.

Tableau II

Risque de décès en analyse bivariée selon les critères OMS 2000 et selon d'autres facteurs de gravité (n = 311).

Death risk in bivariate analysis according to 2000 WHO criteria and according to other factors of severity (n = 311).

variables	total	décès	(%)	OR	IC 95 %	p
neuropaludisme	82	23	(28,0)	50,7	7,7 - 2101	< 0,0001
troubles de conscience	78	4	(5,3)	7,2	0,7 - 358	0,082
détresse respiratoire	99	21	(21,2)	7,9	3,0 - 22,7	< 0,0001
convulsions (> 1/24 h)	60	11	(18,3)	3,5	1,5 - 8,0	0,008
ictère clinique	54	9	(16,6)	2,5	0,9 - 6,2	> 0,05
acidose métabolique (1)	50	13	(26,0)	4,0	1,6 - 10,1	0,002
anémie grave	47	5	(10,6)	1,2	0,3 - 3,6	0,590
parasitémie 4 %	42	4	(9,5)	0,9	0,3 - 2,8	0,899
hypoglycémie	35	7	(20,0)	3,0	1,1 - 8,2	0,025
prostration	22	0	(0)	0	-	1
hémoglobinurie macroscopique	12	3	(25,0)	3,6	0,6 - 15,8	0,083
insuffisance rénale	7	3	(42,8)	8,4	1,1 - 51,8	0,018
état de choc	7	3	(42,8)	8,4	1,1 - 51,8	0,018
hémorragie anormale	6	6	(100)	+	13,8 - +	< 0,0001
œdème pulmonaire	2	0	(0)	0	-	1
anomalie pupillaire	38	16	(42,1)	15,8	6,1 - 41,2	< 0,0001
thrombopénie <100.000/mm ³ (2)	138	22	(15,9)	6,8	2,3 - 20,3	0,0001
co-infection	42	9	(21,4)	3,6	1,3 - 9,3	0,006
leucocytose > 15000/mm ³	65	10	(15,4)	2,3	1,01 - 3,7	0,04
hyperthermie >40°C	30	7	(23,3)	3,8	1,2 - 10,4	0,011

OR : odds ratio. IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

(1) 147 patients testés. (2) 288 patients testés.

En analyse multivariée, le modèle de régression logistique identifiait plusieurs facteurs indépendants prédictifs du décès (tableau III) : l'insuffisance rénale (OR : 17,9 ; IC 95 % : 2,4-132,9), le neuropaludisme (OR : 8,4 ; IC 95 % : 2,1-33,3), l'hypoglycémie (OR : 5,8 ; IC 95 % : 1,6-21,1), la détresse respiratoire

(OR: 3,2; IC 95 %: 1,03-9,9), mais aussi la thrombopénie inférieure à 100.000/mm³ (OR: 6,1; IC 95 %: 1,8-20,9), les anomalies pupillaires (OR: 4,1; IC 95 %: 1,1-14,7), et la combinaison des trois critères OMS suivants: hémorragie anormale, ictère ou hémoglobininurie macroscopique (OR: 3,1; IC 95 %: 1,04-9,1).

Tableau III

Facteurs prédictifs du décès en analyse multivariée (n = 311).
Predictive factors of death in multivariate analysis (n=311).

variables	total	décès (%)	OR	IC 95 %	p
neuropaludisme	82	23 (28,5)	8,4	2,1 – 33,4	0,002
thrombopénie <100.000/mm ³ (1)	138	22 (15,9)	6,1	1,8 – 20,9	0,004
hypoglycémie	35	7 (20,0)	5,8	1,6 – 21,1	0,007
anomalie pupillaire	38	16 (42,1)	4,1	1,1 – 14,7	0,031
détresse respiratoire	99	21 (21,2)	3,2	1,03 – 9,9	0,045
insuffisance rénale	7	3 (42,8)	17,9	2,4 – 132,9	0,005
hémorragie, ictère clinique ou hémoglobininurie (2)	72	18 (25,0)	3,1	1,04 – 9,1	0,043

OR: odds ratio. IC 95 % :Intervalle de confiance à 95 %

(1) 288 patients testés

(2) Variable dichotomique synthétique considérée présente s'il existait une hémorragie, un ictère ou une hémoglobininurie macroscopique

Évolution comparative du niveau de conscience et du taux de plaquettes

Le taux de plaquettes a été contrôlé entre 1 et 7 jours après l'admission chez 208 enfants. Une association significative était trouvée entre l'amélioration du niveau de conscience et l'élévation du taux de plaquettes, entre l'admission et le premier contrôle des plaquettes (p < 0,001, test exact de Fischer; p < 0,005, test de Kruskal-Wallis) (tableau IV). Chez les survivants, une ascension du taux de plaquettes était associée à une amélioration moyenne de + 0,64 du score de Blantyre. Cette amélioration était significativement moindre (+ 0,34) lorsque le taux de plaquettes diminuait au premier contrôle (p < 0,04, test de Mann-Whitney). Aucun des malades dont l'état de conscience s'aggravait n'avait d'ascension du taux de plaquettes (tableau IV).

Tableau IV

Évolution comparative du niveau de conscience et du taux de plaquettes entre l'admission et le jour du premier contrôle des plaquettes chez les enfants admis pour paludisme grave (n = 208).

Comparative evolution of consciousness level and of platelets count within admission and day of first platelets control on children admitted for severe malaria (n=208)

évolution du niveau de conscience ^a	N patients (100 %)	évolution du taux de plaquettes		variation moyenne du taux de plaquettes (écart-type)
		ascension N	décroissance N	
aggravation	3	0	3 (100 %) *	- 99000 (± 49153) *
stabilité	115	65 (56,5 %)	50 (43,5 %) *	+ 1435 (± 9847) *
amélioration	90	70 (77,8 %)	20 (22,2 %) *	+ 43778 (± 8856) *
total	208	135 (64,9 %)	73 (35,1 %)	

^a Le niveau de conscience a été divisé en 3 classes: (1) normal (pas de prostration, score de Glasgow = 15 ou de Blantyre = 5); (2) prostration ou score de Glasgow > 9 et < 15 ou de Blantyre = 4); (3) neuropaludisme (coma vrai = score de Glasgow < 9 ou de Blantyre < 3).

(*) : p < 0,001, test exact de Fischer.

(*) : p < 0,005, test de Kruskal-Wallis.

Discussion

Dans cette série d'enfants peu ou non immuns vivant en zone de transmission faible et saisonnière, l'application des critères 2000 de l'OMS, par rapport à la définition OMS 1990, majore la fréquence des formes graves de 23 % et diminue artificiellement leur létalité de 5 %. Dans un travail précédent, nous avons en effet montré à Dakar que la gravité moyenne des paludismes, évaluée par un score de gravité générale pédiatrique, le Pediatric Risk of Mortality (PRISM) était inférieure avec la nouvelle définition (7). Les scores

moyens des cas considérés comme graves uniquement selon la définition OMS 2000 n'étaient d'ailleurs pas statistiquement différents des scores des formes dites simples selon les deux définitions (7). Cependant, la complexité de cet indice, dont le calcul nécessite de nombreux paramètres, le rend inapplicable pour la plupart des hôpitaux des pays en voie de développement.

Dans sa démarche, l'OMS a élargi les critères de gravité pour tenir compte des disparités régionales épidémiologiques et cliniques, et ainsi mieux repérer les formes graves de paludisme quelle que soit la zone géographique. Dans notre étude, la définition OMS 2000 s'est avérée plus discriminative que la précédente, un cas non reconnu à l'admission comme grave par les critères 1990, mais défini comme grave par les critères introduits en 2000, ayant évolué vers le décès.

Il importe de rechercher l'applicabilité des critères OMS 2000 dans chaque région. Ainsi, à Dakar, zone d'hypoendémicité, aucun des critères dits mineurs selon la définition 1990 n'était significativement associé à un mauvais pronostic dans notre travail. Il en était de même en France dans une série de paludismes d'importation chez l'adulte voyageur (3).

La prostration, contrairement à nos résultats, a une valeur préjorative dans certaines études (10, 19). Cette différence de pertinence pourrait s'expliquer soit par des variations régionales de la symptomatologie, peu probables, soit plutôt par la subjectivité de son appréciation. Il en est de même pour l'ictère, maintenant défini pour l'OMS par le seul examen clinique (25), d'où une probable surévaluation de la fréquence de ce signe, surtout en milieu tropical. Ainsi, dans notre série, 15 % des enfants considérés comme ictériques cliniquement avaient une bilirubinémie totale inférieure à 50 mmol/L, seuil au-delà duquel l'ictère était antérieurement associé à la gravité (24).

Nos résultats, en revanche, confirment, dans notre population, la fréquence et la valeur pronostique de la détresse respiratoire, nouveau critère dont la pertinence chez l'enfant a été soulignée dans d'autres pays africains d'endémicité plus élevée (2, 4, 13, 19, 23).

Parmi les critères majeurs de gravité OMS de 1990, plusieurs ne sont pas associés au risque de décès dans notre série: l'hémoglobininurie macroscopique et l'œdème pulmonaire, tous deux rares chez l'enfant (25), l'acidose, testée en analyse multivariée avant ou après regroupement des sujets sans mesure initiale avec les sujets non acidotiques, et l'anémie grave, une des principales formes cliniques du paludisme grave de l'enfant (6). L'anémie est responsable d'une grande partie des décès par paludisme dans les zones rurales (6). Mais à l'hôpital, où les transfusions sont largement accessibles, sa létalité est faible (2, 6, 9).

Tous les autres critères majeurs sont associés significativement au risque de décès dans ce travail. Parmi eux, le neuropaludisme et l'hypoglycémie, prédictifs du décès de manière indépendante en analyse multivariée, confirment leur grande pertinence pronostique établie chez l'enfant dans des régions de transmission plus intense (11, 13, 16, 19, 23). Les enfants décédés dans des tableaux d'hémorragies ou de choc présentaient souvent des défaillances polyviscérales comparables aux descriptions chez l'adulte non immun, vivant en zone d'hypoendémie (18), ou voyageur au retour d'une zone d'endémie (3). Nos résultats, attribuant à l'insuffisance rénale une valeur pronostique non décrite jusqu'à présent chez l'enfant, se rapprochent également des données observées chez les adultes peu ou non immuns (3, 18). Concernant les convulsions répétées, le nouveau seuil de 2 par 24 h défini par l'OMS (25) était pertinent dans notre population.

Par ailleurs, notre étude montre, en analyse bivariée, le lien avec la gravité d'une co-infection ou d'une leucocytose élevée, signalé par d'autres auteurs (1, 14). À notre avis, cela ne justifie néanmoins pas l'antibiothérapie probabiliste systématique suggérée par certains auteurs dans le paludisme grave, sauf peut-être chez les jeunes enfants, plus fréquemment co-infectés (1), surtout lorsque le laboratoire est défaillant.

Enfin, nos résultats montrent, chez l'enfant, la signification pronostique particulière des anomalies pupillaires et surtout d'une thrombopénie $< 100.000/mm^3$ à l'admission, testée en analyse multivariée avant ou après regroupement des sujets sans mesure initiale du taux de plaquettes avec les sujets non thrombopéniques. La thrombopénie, facteur prédictif du décès récemment identifié à Dakar (5), n'avait pas été investiguée antérieurement pour sa valeur pronostique. Pourtant, plusieurs auteurs ont rapporté une thrombopénie plus marquée dans les formes graves par rapport aux formes simples (8). En outre, l'expérimentation animale fournit de multiples arguments en faveur du rôle des plaquettes dans la pathogénie du paludisme grave (12). Le lien, évoqué récemment, entre thrombopénie inférieure à $100.000/mm^3$ à l'admission et pronostic du neuropaludisme (5), est également suggéré dans notre étude par l'évolution parallèle du niveau de conscience et du taux de plaquettes.

Conclusion

Dans cette série d'enfants peu ou non immuns, l'application des critères OMS 2000 majore la prévalence du paludisme grave et diminue artificiellement sa létalité, par l'inclusion de critères peu pertinents pour le pronostic. Néanmoins, cette définition a repéré tous les cas potentiellement graves, d'où son intérêt notamment en zone tropicale. Les facteurs les plus pertinents pour le pronostic, dans cette région d'hypoendémie, sont le neuropaludisme, la détresse respiratoire et l'hypoglycémie, classiques chez l'enfant, l'insuffisance rénale, le choc ou l'hémorragie, dont la signification péjorative est connue chez l'adulte non immun, les anomalies pupillaires et surtout la thrombopénie inférieure à $100000/mm^3$, facteur pronostique à confirmer dans d'autres régions. Ces données, observées chez des enfants vivant en milieu tropical, méritent d'être évaluées chez l'enfant voyageur. Enfin, notre travail illustre les difficultés d'interpréter les résultats d'études où la définition et la répartition des critères de gravité diffèrent d'une étude à l'autre.

Remerciements

Les auteurs remercient l'équipe paramédicale du service de pédiatrie de l'hôpital Principal de Dakar pour la qualité de son travail au service des patients, et le personnel du secrétariat de ce service pour sa disponibilité à la recherche clinique malgré un travail quotidien très important.

L'hôpital Principal de Dakar bénéficie d'une aide financière de la Coopération française.

Références bibliographiques

1. BERKLEY J, MWARUMBA S, BRAMHAM K, LOWE B & MARSH K - Bacteraemia complicating severe malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1999, **93**, 283-286.
2. BOJANG KA, VAN HENS BROEK MB, PALMER A, BANYA WAS, JAFFAR S & GREENWOOD BM - Predictors of mortality in Gambian children with severe malaria anaemia. *Ann Trop Paediatr*, 1997, **17**, 355-359.
3. BRUNEEL F, HOCQUELOUX L, CHEVRET S, RÉGNIER P & VACHON F - Paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum*. Quelle est

- la pertinence des critères de gravité de l'Organisation mondiale de la santé ? *Méd Mal Infect*, 1999, **29** (Suppl 3), 345-355.
4. ENGLISH M, WARUIRU C, AMUKOYE E, MURPHY S, CRAWLEY J *et al.* - Deep breathing in children with severe malaria: indicator of metabolic acidosis and poor outcome. *Am J Trop Med Hyg*, 1996, **55**, 521-524.
 5. GÉRARDIN P, ROGIER C, KA AS, JOUVENCEL P, BROUSSE V & IMBERT P - Prognostic value of thrombocytopenia in African children with *falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg*, 2002, **66**, 686-691.
 6. IMBERT P & BANERJEE A - *Paludisme de l'enfant*. *Encycl Méd Chir Pédiatrie*, 4 - 320 - A - 20, Maladies infectieuses, 8 - 507 - A - 30, 2002, 24 p.
 7. IMBERT P, GÉRARDIN P, ROGIER C, KA AS, JOUVENCEL P *et al.* - Severe *falciparum* malaria in children: a comparative study of 1990 and 2000 WHO criteria for clinical presentation, prognosis and intensive cares in Dakar, Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2002, **96**, 278-281.
 8. IMBERT P, HERNANDEZ E & GÉRARDIN P - Hémostase et paludisme grave. In: JM SAISSY - *Paludisme grave*. Arnette, Rueil-Malmaison, 2001, pp. 113-129.
 9. IMBERT P, SARTELET I, ROGIER C, KA S, BAUJAT G & CANDITO D - Severe malaria among children in a low seasonal transmission area, Dakar, Senegal: influence of age on clinical presentation. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1997, **91**, 22-24.
 10. IMBERT P, YEN KK, MIGLIANI R, SOKHAN C, MARTIN YN & PHENG S - Paludisme de l'enfant à l'hôpital de Sihanoukville (Cambodge). *Bull Soc Pathol Exot*, 1994, **87**, 253-260.
 11. JAFFAR S, VAN HENS BROEK MB, PALMER A, SCHNEIDER G & GREENWOOD BM - Predictors of fatal outcome following childhood cerebral malaria. *Am J Trop Med Hyg*, 1997, **57**, 20-24.
 12. MÄNNEL D & GRAU GE - Role of platelet adhesion in homeostasis and immunopathology. *J Clin Pathol: Mol Pathol*, 1997, **50**, 175-185.
 13. MARSH K, FORSTER D, WARUIRU C, MWANGI I, WINSTANLEY M *et al.* - Indicators of life threatening malaria in African children. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 1399-1404.
 14. MODIANO D, SIRIMA BS, KONATE A, SANOU I & SAWADOGO A - Leucocytosis in severe malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2001, **95**, 175-176.
 15. MODIANO D, SIRIMA BS, SAWADOGO A, SANOU I, PARÉ J *et al.* - Severe malaria in Burkina Faso: influence of age and transmission level on clinical presentation. *Am J Trop Med Hyg*, 1998, **59**, 539-542.
 16. MOLYNEUX ME, TAYLOR TE, WIRIMA JJ & HARPER G - Clinical features and prognostic indicators in paediatric cerebral malaria: a study of 131 comatose Malawian children. *Q J Med*, 1989, **71**, 441-459.
 17. ROGIER C, FUSAÏ T & PRADINES B - Épidémiologie du paludisme grave. In: JM SAISSY - *Paludisme grave*. Arnette, Rueil-Malmaison, 2001, pp 23-39.
 18. SAISSY JM, CELLARD-PEYLE F, VITRIS M, DEMAZIÈRE J, GAYE M *et al.* - Paludisme grave en zone d'endémie saisonnière africaine. Comparaison des formes de l'adulte et de l'enfant et valeur pronostique des cytokines. *Presse Méd*, 1994, **23**, 1426-1430.
 19. SCHELLENBERG D, MENENDEZ C, KAHIGWA E, FONT F, GALINDO C *et al.* - African children with malaria in an area of intense *Plasmodium falciparum* transmission features on admission to the hospital and risk factors for death. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, **61**, 431-438.
 20. SNOW RW, BASTOS DE AZEVEDO I, LOWE BS, KABIRU LW, NEVILL CG *et al.* - Severe childhood malaria in two areas of markedly different *falciparum* transmission in East Africa. *Acta Trop*, 1994, **57**, 289-300.
 21. TEYSSIER J, LALLEMENT AM, IMBERT P, DIANE C & TERRISSOL M - Étude de la morbidité et de la mortalité dans un service de pédiatrie à Dakar. *Méd Trop*, 1986, **46**, 51-61.
 22. TRAPE JF, LEFEBVRE-ZANTE E, LEGROS F, DRUILHE P, ROGIER C *et al.* - Malaria morbidity among children exposed to low seasonal transmission in Dakar, Senegal and its implications for malaria control in tropical Africa. *Am J Trop Med Hyg*, 1993, **48**, 748-756.
 23. WALLER D, KRISHNA S, CRAWLEY J, MILLER K, NOSTEN F *et al.* - Clinical features and outcome in severe malaria in Gambian children. *Clin Infect Dis*, 1995, **21**, 577-587.
 24. WARRELL DA, MOLYNEUX ME & BEALES PF (editors) - Severe and complicated malaria. 2nd edition. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1990, **84** (Suppl 2), 1-67.
 25. WHO. Severe and complicated malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2000, **94** (Suppl), 1-90.