

## Formes neurologiques du paludisme grave chez l'enfant dans la ville d'Antananarivo Neurological forms of severe malaria in children in Antananarivo

Rakotojoelimaria HE<sup>1</sup>, Razafimanantsoa HA<sup>1</sup>, Rakotoarisoa LA<sup>2</sup>, Ravaoarimanana A<sup>3</sup>,  
Ranaivoson H<sup>4</sup>, Rakotomahefa NML<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Centre Hospitalier Universitaire Mère Enfant Tsaralalàna

<sup>2</sup> Service de Pédiatrie. Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana

<sup>3</sup> Service d'Oncologie Pédiatrique. Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona

Auteur correspondant : Rakotojoelimaria Haganiaina Elsa  
elsah.rjm@gmail.com

### RESUME

**Introduction :** La forme cérébrale fait partie des formes les plus meurtrières du paludisme grave. L'objectif de l'étude était de décrire les caractéristiques sociodémographiques et cliniques du paludisme cérébral chez l'enfant, ainsi que de déterminer les facteurs de risque de décès des formes neurologiques du paludisme grave chez les enfants à Antananarivo.

**Méthodes :** Une étude de cohorte rétrospective a été menée sur une période de 5 ans, allant de juillet 2017 au juillet 2022. Tous les enfants qui présentaient des signes neurologiques, étiquetés comme paludisme grave selon les critères de l'OMS, admis dans quatre hôpitaux du centre-ville d'Antananarivo ont été inclus.

**Résultats :** La présente étude a identifié 51 cas de paludisme cérébral sur 109 cas de paludisme grave. L'âge moyen était de 67,1±38 mois, avec une prédominance masculine (*sex ratio* : 1,3). Les motifs d'hospitalisation les plus rencontrés étaient essentiellement la convulsion (35,3%), puis la fièvre (17,6%), et l'altération de la conscience (15,7%). Les anomalies neurologiques principalement observées à l'entrée étaient la convulsion (66,7%), puis obnubilation (43,1%), déficit neurologique (27,4%) et coma (21,6%). Un taux de létalité de 9,8% a été constaté. Les facteurs de risque de décès des formes neurologiques identifiés durant l'étude étaient l'état comateux (RR 14,5[1,8-117,2] ; p=0,0006), et une convulsion récurrente durant l'hospitalisation (RR 5,4[1-28,7] ; p=0,03).

**Conclusion :** L'état comateux ainsi que la répétition de la convulsion chez un enfant atteint du paludisme grave à l'admission pourrait engager le pronostic vital de l'enfant, d'où l'intérêt d'une prise en charge précoce et correcte.

**Mots-clés :** Coma, enfant, paludisme cérébral.

### ABSTRACT

**Introduction:** Cerebral malaria is one of the deadliest forms of severe malaria. The aim of the study was to describe the sociodemographic and clinical characteristics of cerebral malaria in children, and to determine the risk factors for death from neurological forms of severe malaria in children in Antananarivo.

**Methods:** A retrospective cohort study was conducted over a 5-year period, from July 2017 to July 2022. All children presenting with neurological signs, labeled as severe malaria according to WHO criteria, admitted to four hospitals in downtown Antananarivo were included.

**Results:** The present study identified 51 cases of cerebral malaria out of 109 cases of severe malaria. The mean age was 67.1±38 months, with a male predominance (sex ratio: 1.3). The most common reasons for hospitalization were convulsion (35.3%), followed by fever (17.6%) and altered consciousness (15.7%). Neurological abnormalities mainly observed on admission were convulsion (66.7%), followed by obnubilation (43.1%), neurological deficit (27.4%) and coma (21.6%). The case fatality rate was 9.8%. Risk factors for death in neurological forms identified during the study were comatose state (RR 14.5 [1.8-117.2] p:0.0006), and recurrent convulsion during hospitalization (RR 5.4 [1-28.7] p:0.03).

**Conclusion:** The comatose state and recurrence of convulsion in a child with severe malaria on admission could be life-threatening, hence the importance of early and correct management.

**Key words:** Coma, child, cerebral malaria.

## INTRODUCTION

---

Le paludisme est une maladie parasitaire parmi les plus répandues et meurtrières à l'échelle mondiale [1]. Malgré la mise en place de diverses stratégies de lutte et de prévention mise en œuvre, il reste une préoccupation constante en raison de la morbi-mortalité qui reste élevée [2]. La présentation clinique est pauci symptomatique, allant d'une simple fièvre isolée à une forme grave, cette dernière étant généralement associée au *Plasmodium falciparum* (pf) [1]. Lorsqu'il est associé à un ensemble de complications systémiques identifiées par l'OMS, le paludisme devient une maladie grave. Le paludisme cérébral fait partie de ces complications, touchant particulièrement les patients vulnérables non immunisés tels que les femmes enceintes, les immunodéprimés et les enfants [3]. Les complications neurologiques induites par cette maladie parasitaire pourraient initialement se manifester par un dysfonctionnement cérébral aigu pouvant évoluer vers un état de coma. En absence de traitement antipaludique adéquat, cela peut conduire à un décès. En 2020, 627 000 cas de décès liés au paludisme ont été enregistrés dans le monde, dont 20% sont dus au paludisme cérébral chez l'enfant [4,5]. Des facteurs de risque de décès ont été identifiés dans des pays africains notamment l'âge, le coma et la convulsion [6,7].

Malgré les approches thérapeutiques et préventives mises en œuvre pour faire face à ces paludismes graves, subsiste l'énigme de savoir quels autres facteurs pourraient aggraver la sévérité des formes neurologiques du paludisme grave chez les enfants Malagasy.

L'objectif de la présente étude était de décrire les caractéristiques sociodémographiques et cliniques du paludisme cérébral, ainsi que d'identifier les facteurs de risque de décès des formes neurologiques du paludisme grave chez les enfants hospitalisés au sein des centres hospitaliers de la ville d'Antananarivo.

## METHODES

---

Une étude de cohorte rétrospective a été menée sur une période de cinq ans, s'étendant de juillet 2017 à juillet 2022. Les enfants âgés de moins de 15 ans admis dans les services de Pédiatrie des Centres Hospitaliers d'Antananarivo (CHU Joseph Raseta Befelatanana, CHU Mère Enfant Tsaralalàna, CHU Mère Enfant Ambohimandra, Centre Hospitalier de Soavinandrina), présentant à leur admission des signes neurologiques associés à une malaria Test de Diagnostic Rapid (mTDR) positif et/ou Goutte Epaisse/ Frottis mince (GE/FM) positif, étiquetés comme paludisme grave selon les critères diagnostiques établis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ont été inclus dans l'étude. Les critères de gravité utilisés pour le diagnostic sont ceux définis par l'OMS en 2000 : Prostration, Trouble de la conscience avec score de Glasgow modifié < 10, Crises convulsives généralisées répétées (plus de 2 en 24 heures), Détresse respiratoire, Œdème pulmonaire, Etat de choc (PAS < 80 mmHg et signes périphériques d'insuffisance circulatoire), Saignement anormal, Hémoglobinurie (urines rouges foncées, hémoglobinurie à la bandelette), Insuffisance rénale (créatinémie > 265µmol/l et/ou oligurie <

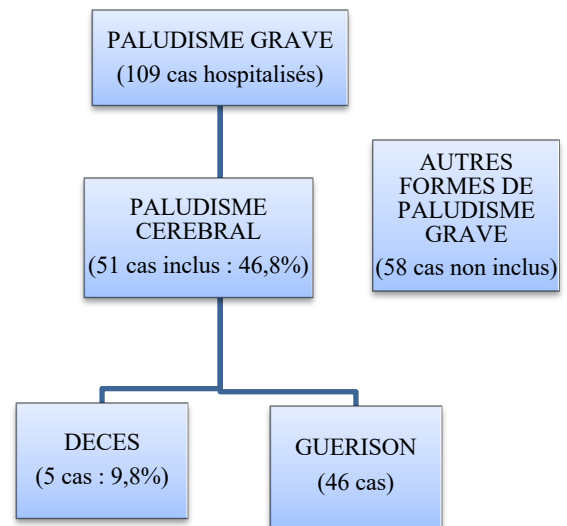
400ml/j), Hypoglycémie (glycémie < 2,2 mmol/l), Anémie grave (Hb < 5g/dl ou Hématocrite <15%), Hyperparasitémie  $\geq 4\%$  chez le non immun, Ictère (clinique ou bilirubinémie totale > 50  $\mu\text{mol/l}$ ) [3]. Les patients avec dossiers incomplets ont été exclus. Les variables étudiées au cours de l'étude comprenaient les variables socio-démographiques, les données anamnestiques, clinico-biologiques et les éléments relatifs aux traitements. Les données ont été enregistrées dans Excel®, puis analysées à l'aide du logiciel Epi-info 7®.

Le test statistique appliqué était le test du  $\chi^2$ . Une valeur de "p" inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative. Le Risque Relatif (RR) avec un intervalle de confiance à 95% a été calculé pour apprécier le degré de liaison des facteurs étudiés. Dans le cadre de cette étude, une attention a été accordée au respect de l'anonymat de chaque enfant, garantissant ainsi la confidentialité des informations renforçant l'intégrité éthique de la recherche.

## RESULTATS

Pendant la période d'étude, 109 enfants ont été hospitalisés pour paludisme grave, parmi lesquels 51 présentaient des signes neurologiques, soit 46,8% (Figure 1). L'âge moyen de ces enfants était de  $67,1 \pm 38$  mois avec des extrêmes de 2 mois et 168 mois. Il y avait une nette prédominance masculine (*sex-ratio* de 1,3).

Le taux de mortalité enregistré était à 9,8% (n=5). La durée moyenne d'hospitalisation de ces patients était de  $5,8 \pm 3,7$  jours.



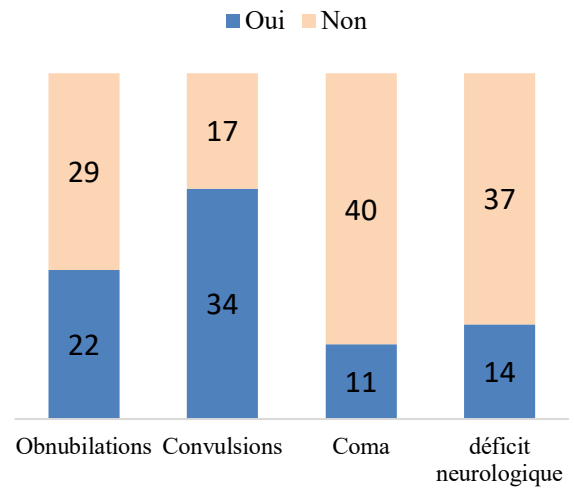
**Figure 1** : Répartition des enfants hospitalisés

Le tableau I présente les principaux motifs de consultation chez les enfants inclus. La convulsion (35,3%) et la fièvre (17,6 %) étaient les symptômes les plus fréquemment rapportés. La répartition des enfants selon les anomalies neurologiques constatées à l'admission est présentée dans la figure 2, montrant que les formes convulsives étaient les plus fréquentes (66,6%).

Le tableau II présente l'analyse statistique des différentes variables étudiées au cours de la présente étude, dans le but d'identifier les facteurs liés aux décès dans les cas de paludisme cérébral chez l'enfant. La récurrence des crises convulsives (RR=5,4[1-28,7] ; p=0,03) et la présence d'un état comateux (RR=14,5[1,8-117,2] ; p=0,0006) à l'admission ont été identifiées comme étant des facteurs de risque de décès significatifs lors d'un paludisme cérébral.

**Tableau I :** Répartition des motifs de consultation des enfants aux urgences

	Effectif N=51	Proportion (%)
Convulsions	18	35,3
Fièvre	9	17,6
Troubles de la conscience	8	15,7
Pâleur	5	9,8
Altération de l'état général	4	7,8
Douleurs abdominales	2	3,9
Vomissements	1	2
Autres	4	7,8



**Figure 2 :** Anomalies neurologiques à l'admission

**Tableau II :** Facteurs de risque de décès des formes neurologiques du paludisme grave chez l'enfant

	Guéri (n=46)	Décédé (n=5)	RR [IC 95%]	p
Âge (<5ans/>5ans)	27/19	2/3	0,5 [0,1-2,7]	0,6
Genre (G/F)	24/22	4/1	3,2 [0,3-27,3]	0,3
Fièvre	14	1	0,6 [0,1-4,9]	1
Vomissement	20	1	0,3[0,04-2,9]	0,3
<b>Convulsion &gt; 1</b>	7	4	<b>14,5[1,8-117,2]</b>	<b>0,006</b>
AEG	45	5	-	1
Trouble de la conscience	23	4	3,5 [0,4-29,6]	0,3
Douleur abdominale	45	4	0,1[0,03-0,8]	0,1
Pâleur /anémie	23	5	-	1
Obnubilation	19	3	1,9[0,3-10,8]	0,6
<b>Coma</b>	7	3	<b>6,1[1,2-32]</b>	<b>0,04</b>
Déficit neurologique	11	3	3,9[0,7-21,2]	0,1
Hypoglycémie	5	1	1,8 [0,2-14,1]	0,4
Hyperparasitémie	13	2	1,6 [0,2-24,4]	0,6
Anémie sévère	19	2	0,9[0,1-5,2]	1
-Hypercreatininémie	6	1	1,5[0,2-12]	0,5
-Artésunate injectable	38	5	-	0,5

Par contre, les anomalies biologiques telles que l'hypoglycémie, l'anémie sévère, l'hyperparasitémie et l'hypercréatininémie, ainsi que les molécules utilisées pour la prise en charge des patients atteints de paludisme cérébral n'ont pas été associées à un risque de décès au cours de l'étude.

## DISCUSSION

Le paludisme, dans sa forme grave, surtout neurologique, demeure une cause importante de mortalité infantile. La présente investigation a documenté une prévalence de paludisme cérébral atteignant 46,8%. Ce résultat est en corrélation avec les constats antérieurs de Mutombo et Gbadoe, qui ont rapporté des taux de paludisme cérébral respectifs de 46,2%, et 42,7% [7,8]. Cependant, une étude menée en République démocratique du Congo a révélé une prévalence plus marquée de 58,1% [9]. Ces chiffres demeurent élevés par rapport à d'autres références bibliographiques africaines situant la prévalence entre 1,4 et 7,2% [10,11]. Cette disparité pourrait découler des variations méthodologiques et de l'endémicité variable de la maladie d'une région à l'autre. Par exemple, dans le contexte du Congo, l'étude a été menée au sein d'un service de réanimation pédiatrique, spécialisé dans la prise en charge des cas graves. En contraste, les autres études ont été menées dans des services de pédiatrie générale, englobant une population plus large de patients, y compris des paludismes simples. Cette nuance dans la population étudiée

peut influencer significativement les taux de prévalence observés.

L'âge moyen des enfants admis à l'hôpital avec un paludisme cérébral était de  $67 \pm 38$  mois (5,6ans). La présente étude a identifié des tranches d'âge similaires à celles rapportées par d'autres auteurs tels que l'âge moyen de 4ans au Congo et de 5,5ans à Brazzaville [9,12]. Cette concordance pourrait s'expliquer par le fait que cette période correspondant à la période où l'enfant perd progressivement les immunités maternelles et développe progressivement une immunité partielle contre le paludisme. En plus, les enfants plus grands sont plus susceptibles d'être piqués par des moustiques en jouant dehors, contrairement aux nourrissons qui sont souvent bien protégés.

Pour le *sex ratio*, le résultat de l'étude actuelle était comparable à ceux trouvés dans la littérature qui montrent une prédominance masculine [13–17]. Des études antérieures menées en République démocratique du Congo et au Côte d'Ivoire ont relevé une prédominance féminine. Actuellement, aucune explication claire n'a été avancée pour expliquer cette disparité observée dans les résultats [9,18].

Les convulsions ont été identifiées comme le principal motif de consultation dans la présente étude, reflétant des résultats similaires avec une étude menée en République Démocratique du Congo, où les convulsions étaient présentes chez 90% des enfants admis aux urgences. En terme de fréquence, les convulsions et la prostration étaient les manifestations les plus courantes, en accord avec d'autres travaux [17,19,20]. En ce qui concerne les signes cliniques, il a été constaté que de nombreux enfants hospitalisés pour paludisme cérébral étaient comateux, conformément aux

constatations d'autres auteurs à Congo, à Bamako et en Centrafrique [9,13,14]. La gravité du paludisme résulte de la séquestration des globules rouges infectés dans les tissus, engendrant une dysfonction vitale dans l'organe correspondant. Cette séquestration induit la production de cytokines, libérant du monoxyde de carbone, à l'origine d'une vasodilatation cérébrale. La présence significative de globules rouges parasités dans les tissus induit une hypoxie tissulaire et une défaillance de la barrière hémato-encéphalique avec un œdème vasogénique. Dans l'ensemble, ces processus conduisent à une hypertension intracrânienne associée au paludisme cérébral, d'où les manifestations neurologiques [21,22].

La majorité des décès survenus au cours des premières 24 heures après l'admission, comme mentionné par Amadou et al, pourrait s'expliquer par la gravité clinique souvent critique des patients à leur arrivée aux urgences [18]. Les retards fréquents de consultation, surtout en Afrique, sont dus à l'usage de médecine traditionnelle ou l'automédication, prolongeant le délai avant la consultation médicale [13,17,22]. Ainsi, le milieu hospitalier devient souvent le dernier recours après un parcours thérapeutique prolongé. Comparé à une étude congolaise en réanimation pédiatrique, un taux de décès relativement élevé à 27,8% a été notifié par rapport à celui de la présente étude qui était à 9,8% [9]. Cette différence peut s'expliquer par l'état des patients qui sont assez critiques dans les services de réanimation.

L'étude actuelle a permis d'identifier que la répétition de la crise convulsive et l'état comateux à l'admission étaient les facteurs de risque de décès des formes neurologiques du paludisme

grave. Selon une étude ivoirienne, les convulsions prolongées étaient reconnues comme l'un des éléments de facteur de mauvais pronostic du paludisme cérébral [22]. Ces enfants présenteraient un risque de décès trois fois plus élevé que les autres, d'après la littérature. L'apparition de coma exposerait les patients à un risque de décès 17 fois supérieur à celui des enfants dont l'état de conscience était normal [8,17,18]. Des études antérieures ont montré que la mortalité liée au paludisme cérébral est directement liée à l'adhérence des érythrocytes parasités dans les micro-vaisseaux cérébraux associée au paludisme cérébral [11,23-24]. L'évolution défavorable constatée durant l'étude pourrait être due à un retard dans la prise en charge, souvent lié à une méconnaissance des parents quant aux risques liés à un retard de consultation [25].

Une méta-analyse regroupant plusieurs études sur le paludisme, touchant des individus de tous âges, a révélé que la plupart des critères liés à la gravité du paludisme étaient principalement cliniques. Cependant, des marqueurs biologiques significatifs de gravité, tels que l'anémie sévère, l'hypoglycémie, l'hyperlactatémie et l'insuffisance rénale, ont également été identifiés par d'autres auteurs [23,24]. Au sein de l'étude actuelle, ces anomalies biologiques n'ont pas été liées au décès des patients. Il est possible que l'hypoglycémie et l'anémie aient été corrigées de manière précoce dès l'admission. L'étude a été effectuée dans des centres hospitaliers universitaires de la capitale de Madagascar où la transfusion était plus accessible. Au cours de la prise en charge des enfants hospitalisés, 43 patients ont été traités avec de l'artésunate injectable, tandis que 8 patients ont

reçu de la quinine. Aucune corrélation significative n'a été constatée entre les molécules utilisées, mettant en évidence leur efficacité similaire. L'artésunate est également préconisé dans les recommandations nationales pour sa facilité d'utilisation et sa bonne tolérance chez les enfants [19].

## CONCLUSION

Le coma et les crises convulsives récurrentes étaient les facteurs de risque de décès constatés au cours d'un paludisme cérébral chez les enfants. Une prise en charge dans un service de réanimation est indéniable et le traitement par l'artésunate injectable de toutes les formes de paludisme grave est une urgence.

En raison de la gravité de cette maladie, le renforcement des stratégies préventives reste prioritaire.

## REFERENCES

1. Newton CR, Krishna S. Severe falciparum malaria in children: current understanding of pathophysiology and supportive treatment. *Pharmacol Ther.* 1998;79(1):1-53.
2. Gupta S, Gazendam N, Farina JM, Saldarriaga C, Mendoza I, López-Santi R et al. Malaria and the Heart. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(8):1110-21.
3. World Health Organization. World malaria report 2022. [en ligne] 2022. 372 Disponible sur: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2022>
4. Kihara M, Carter JA, Newton CRJC. The effect of Plasmodium falciparum on cognition: a systematic review. *Trop Med Int Health.* 2006;11(4):386-97.
5. Song X, Wei W, Cheng W, Zhu H, Wang W, Dong H et al. Cerebral malaria induced by plasmodium falciparum: clinical features, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12.
6. Dondorp AM, Lee SJ, Faiz MA, Mishra S, Price R, Tjitra E et al. The relationship between age and the manifestations of and mortality associated with severe malaria. *Clin Infect Dis.* 2008;47(2):151-7.
7. Mutombo AM, Mukuku O, Tshibanda KN, Swana EK, Mukomena E, Ngwej DT et al. Severe malaria and death risk factors among children under 5 years at Jason Sendwe Hospital in Democratic Republic of Congo. *Pan Afr Med J.* 2018;29:184.
8. Gbadoé AD, Kini-Caussi M, Koffi S, Traoré H, Atakouma DY, Tatagan-Agbi K et al. Evolution of severe pediatric malaria in Togo between 2000 and 2002. *Med Mal Infect.* 2006;36(1):52-4.
9. Ossou-Nguet PM, Okoko AR, Bowassa GE, Oko AP, Mabilia-Babela JR, Mamadoud N. Déterminants of cerebral malaria in Congolese children. *J neurol.* 2013;169(6):510-4
10. Mushagalusa B, Babunga M, Badibanga M, Karazo N, Riziki M, Kibibi K. Cerebral malaria in children in Lwiro (South Kivu DRC). *Int J Innov Appl Stud.* sept 2015;13(1):178-84.
11. Mutombo AM, Kamona YM, Tshibanda CN, Mukuku O, Ngwej DT, Wembonyama SO et al. Paludisme grave chez les enfants âgés de moins de 5 ans à l'hôpital Panda à Likasi. *Rev Infirm Congo.* 2018;2(1):4-10.
12. Okoko AR, Angouma Oya SM, Moyon E, Kambourou J, Ekouya-Bowassa G, Atanda HL et al. Paludisme grave de l'enfant au Centre Hospitalier et Universitaire de Brazzaville. *J Pédiatr Puéricult.* 2016;29(6):304-9.
13. Bobossi Serengbe G, Ndoyo J, Gaudeuille A, Longo JDD, Bezzo ME, Ouilibona SF et al. Les aspects actuels du paludisme grave de l'enfant en milieu hospitalier pédiatrique centrafricain. *J.Medmal.* 2004;34(2):86-91.
14. Diakite AA, Diallo HDT, Ombotimbe AM, Sidibe T, Sylla M, Toure A et al. Sequelles du neuropaludisme dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Toure. *Mali méd.* 2015;30(1):14-8.
15. Andriatahirintsoa EJPR, Rakotomahefa NML, Ratsimbazafy ABA, Rakotoarisoa H, Rasolonjatovo JDC, Rasamindrakotroka SH. Profils épidémiologique et évolutif du paludisme grave à Toamasina. *Rev.Malg. Ped.* 2020;3(1):41-8.
16. Fomba S, Keita F, Diawara SI, Soumaré A, Sangho O, Togo Y et al. Place du paludisme en saison de haute transmission dans les urgences fébriles au Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré de Bamako. *Science Technique, Science de la Santé.* 2018;41(1):61-9

17. Raobijaona H, Randrianotahina CH, Razanamparany M. Le paludisme grave de l'enfant observé au service de pédiatrie du Centre hospitalier de Befelatanana à Antananarivo. *Arch Inst Pasteur Madagascar*. 2000;66(1):23-5.
18. Asse KV, Brouh Y, Plo KJ. Paludisme grave de l'enfant au centre hospitalier universitaire (CHU) de Bouaké. *Arch Pediatr*. 2003;10(1):62.
19. Amadou S, Garba M, Moussa YS, Mouhamadou MY, Ali B, Atangana F et al. Prognostic factors of severe malaria at the Diffa. *Health Sci. Dis*. 2022;23 (9):31-6.
20. Losimba LJ, D'Alessandro U, Donnen P, Wilmet Dramaix M. Clinical aspects and outcome of suspected severe pediatric malaria. *Med Mal Infect*. 2012;42(7):315-20.
21. Ketchiozo P, Tchokoteu PF, Mbede J. Cerebral malaria in the child. A study of 11 cases with good prognosis at CHU of Yaoundé. *Bull Soc Pathol Exot*. 1995;88(5):240-3.
22. Sypniewska P, Duda JF, Locatelli I, Althaus CR, Althaus F, Genton B. Clinical and laboratory predictors of death in African children with features of severe malaria: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2017;15(1):147.
23. Camara B, Diagne/Gueye NR, Faye PM, Fall ML, Ndiaye JL, Ba M et al. Malaria severity criteria and prognostic factors among children in Dakar. *Méd Mal Infect*. 2011;41(2):63-7.
24. Pongponratn E, Turner GD, Day NP, Phu NH, Simpson JA, Stepniewska K et al. An ultrastructural study of the brain in fatal *Plasmodium falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;69(4):345-59.
25. Kouéta F, Dao L, Yé D, Zoungrana A, Kaboré A, Sawadogo A. Facteurs de risque de décès au cours du paludisme grave chez l'enfant au Centre hospitalier universitaire pédiatrique Charles de Gaulle de Ouagadougou. *Cahier d'études et de recherche fancophoen/Santé*. 2008;17(4):195-9.