



HEALTH RESEARCH IN AFRICA

High Quality Research with Impact on Clinical Care



Article Original

Intérêt de la Procalcitonine et de la CRP pour Discriminer les Fièvres chez les Enfants Suspects de Paludisme Grave à Libreville : Étude Pilote

Interest of Procalcitonin and C-Reactive Protein to Discriminate Non-Malaria Febrile Illness in Children Suspected of Complicated Malaria in Libreville: A Pilot Study

Moutombi Ditombi BC¹, Mihindou CJ¹, Manomba Boulingui C², Ntsame Owone MM², Essomeyo Mebale M², Eko L³, Mawili-Mboumba DP¹, Bouyou Akotet MK¹

- 1- Département de Parasitologie-Mycologie de la Faculté de Médecine, Université des Sciences de la Santé, Libreville -Gabon
- 2- Service d'Infectiologie, Centre Hospitalier Universitaire de Libreville, Libreville-Gabon
- 3- Service de Pédiatrie, Hôpital Régional de l'Estuaire Melen, Libreville-Gabon

Auteur correspondant

Moutombi Ditombi Bridy
Département de Parasitologie-Mycologie et Médecine Tropicale, Université des Sciences de la Santé Libreville
E-mail : bridymoutombi@hotmail.com
Téléphone : +241 62213130
BP : 4009, Libreville-Gabon

Mots clés : PCT, CRP, Paludisme, Fièvre non palustre, Gabon

Keys words: PCT, CRP, Malaria, Non-Malaria Febrile Illness, Gabon

RÉSUMÉ

Introduction. Le but de cette étude était d'étudier l'intérêt de la procalcitonine (PCT) et de la protéine C réactive (CRP) associé à la goutte épaisse pour discriminer les étiologies des fièvres non palustres dans une population d'enfants hospitalisés pour suspicion de paludisme grave dans un service de Pédiatrie à Libreville. **Méthodologie.** Nous avons mené une étude pilote, transversale, observationnelle au service de pédiatrie de de l'Hôpital Régional Estuaire Melen (HREM) durant la période allant de septembre à novembre 2020. Tous les enfants âgés de 6 mois à 10 ans présentant une fièvre aigue suspecte de paludisme grave étaient inclus. Les résultats du dosage des biomarqueurs, de la numération leucocytaire et du diagnostic microscopique du paludisme ont été analysés. **Résultat.** Au total, parmi les 185 enfants hospitalisés, 51 (27,6%) ont pu bénéficier des quatre examens biologiques. Leur âge médian était de 38 [16-58] mois. Parmi ces enfants fébriles, 13 avaient une infection plasmodiale, 9 avaient une suspicion de co-infection et 29 avaient une infection non-palustre. Le taux médian de PCT était plus élevé en cas de paludisme isolé et plus faible dans le groupe de patient ayant une fièvre non palustre ($p < 0,01$). La proportion d'enfants ayant une CRP élevée était comparable et supérieur à 50% dans les trois groupes. Seule la PCT était significativement corrélée à la densité parasitaire ($Rho=0,22$; $p=0,02$). **Conclusion.** Le dosage de la PCT et la numération leucocytaire devraient être associés à la goutte épaisse ou aux TDR paludisme pour discriminer les fièvres non palustres chez les patients ayant une GE négative.

ABSTRACT

Objective: The aim of this pilot study was to investigate the value of measuring procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) in addition to malaria test to discriminate non-malaria febrile illness (NMFI) in a population of febrile children hospitalized for a suspicion of complicated malaria in the Pediatric Department in Libreville. **Methodology.** We conducted a pilot, observational and cross-sectional study in the pediatrics department of the HREM during the period from September to November 2020. All children aged 6 months to 10 years old presenting with acute fever suspected of complicated malaria were included. Biological results of biomarker assays, leukocyte counts and blood smears for malaria diagnosis were also analyzed. **Results.** Among the 185 febrile patients hospitalized, 51 (27,6%) had all the four biological test results. Their median age was 38 [16-58] months. Among these febrile children, 13 had a plasmodial infection, 9 had a co-infection and 29 had a non-malarial infection. The median PCT level was higher in malaria and lower in the NMFI groups respectively ($p < 0,01$). The proportion of children with elevated CRP was comparable and above 50% in all three groups. **Conclusion.** PCT and leukocyte count should be associated with malaria diagnosis to discriminate NMFI among the febrile patients with a negative blood smear.

POUR LES LECTEURS PRESSÉS**Ce qui est connu du sujet**

La méconnaissance des étiologies non palustres de fièvres isolées entraîne une inadéquation entre les traitements infectieux et la pathologie en cause, elle est également responsable d'une mortalité élevée. Certaines études rapportent un apport significatif de la PCT pour identifier une pneumonie bactérienne et sa sévérité.

La question abordée dans l'étude

Intérêt de l'association du dosage de la PCT et de la CRP aux tests GE ou TDR pour discriminer les fièvres non palustres.

Ce que cette étude apporte de nouveau

1. Parmi les enfants fébriles, 25% avaient une infection plasmodiale, 18% avaient une suspicion de co-infection et 57% avaient une infection non-palustre.
2. La proportion d'enfants ayant une CRP élevée était comparable et supérieure à 50% dans les trois groupes.
3. La PCT était significativement corrélée à la densité parasitaire

Les implications pour la pratique, les politiques ou les recherches futures.

Le diagnostic du paludisme doit systématiquement être associé au dosage des biomarqueurs, notamment de la PCT pour le tri des patients fébriles.

INTRODUCTION

L'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine a entraîné une diminution de la prévalence des fièvres dues au paludisme avec une morbidité de 45% en 2000 à 24,1% en 2012 au Gabon [1-3]. Toutefois, très peu de patients ayant une goutte épaisse (GE) ou un test de diagnostic rapide (TDR) du paludisme négatif, bénéficient d'un diagnostic étiologique.—Le traitement présomptif des fièvres isolées ou avec signes d'appel, à l'aide d'antibiotiques et parfois d'antiviraux, est fréquent dans ce cas, notamment dans les zones d'endémie palustre [4]. La méconnaissance des autres étiologies de fièvres isolées entraîne une inadéquation entre les traitements infectieux et la pathologie en cause, elle est également responsable d'une mortalité élevée [5]. Ces pratiques résultent souvent d'une insuffisance du plateau technique en Afrique subsaharienne. En effet le diagnostic de certitude des infections virales ou bactériennes, qui passe par l'isolement et l'identification d'un agent pathogène, nécessite un matériel spécialisé, avec un coût élevé des équipements et des réactifs, mais aussi de techniciens formés.

L'utilisation des biomarqueurs, dont le dosage ne nécessite pas d'équipement onéreux et peut également se faire à l'aide de tests rapides, permet un tri rapide des patients en situation d'urgence, et la mise en route d'un traitement plus adapté, à l'aide des antimicrobiens. La protéine C réactive (CRP) est un marqueur de l'inflammation dont le taux augmente au cours de tout processus inflammatoire. L'utilisation des seuils de ce marqueur est préconisée pour discriminer les infections bactériennes, des infections virales [6]. Cette situation met en exergue la nécessité d'utiliser ou d'allier le dosage de la CRP, celui d'un marqueur rapide, sensible, précoce et ayant une valeur pronostique, permettant, non seulement

de discriminer les infections bactériennes et virales, mais aussi d'identifier les patients à haut risque de décès. La procalcitonine (PCT), un peptide précurseur de l'hormone calcitonine, est un marqueur prédictif des infections bactériennes sévères. En effet, des taux sériques de PCT élevés sont des marqueurs d'infections bactériennes sévères et permettent également d'éliminer une infection virale [7,8].

Les manifestations clinico-biologiques du paludisme grave sont non spécifiques, rendant parfois difficile le diagnostic différentiel avec les autres causes de syndromes fébriles sévères telles que les infections respiratoires basses (IRA), notamment en cas de syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) qui est une aussi forme de paludisme sévère. Certaines études rapportent un apport significatif de la PCT pour discriminer une pneumonie bactérienne et la sévérité. Par conséquent l'introduction des biomarqueurs dans les algorithmes de prise en charge des fièvres devrait être envisagée, si leur intérêt est prouvé, en tenant compte des contextes épidémiologiques réels, afin d'améliorer les pratiques de prescription des anti-infectieux [7,9].

Le but de cette étude pilote était d'analyser l'apport du dosage de la CRP et de la PCT, en complément de la goutte épaisse, pour discriminer les étiologies des fièvres dans un groupe d'enfants hospitalisés pour suspicion de paludisme grave dans le service de Pédiatrie de l'HREM à Libreville.

PATIENTS ET MÉTHODES**Conception de l'étude**

Cette étude pilote transversale et observationnelle a été réalisée à l'Hôpital Régional Estuaire Melen (HREM) sur une période de trois (3) mois allant de septembre à novembre 2020. L'Unité de Recherche Clinique et Opérationnelle (URCO) du Département de Parasitologie-Mycologie de l'Université des Sciences de la Santé qui anime les activités du site sentinelle de surveillance du paludisme de cet hôpital a servi de cadre de l'étude. La population d'étude était constituée d'enfants hospitalisés pour suspicion de paludisme grave dans le service de pédiatrie interne. Tout patient âgé de 6 à 120 mois, présentant une fièvre avec les symptômes de paludisme grave, avec une température rectale ou tympanique supérieure à 38,5°C et dont le représentant légal avait donné son consentement oral était inclus. Les données socio-démographiques (âge, sexe), les données de l'examen physique étaient recueillies sur une fiche de recueil de données.

Variabes biologiques

Les examens biologiques étaient mis à disposition par l'URCO, aux pédiatres. Ils étaient réalisés à leur demande, sans intervention de l'équipe de recherche.

Le diagnostic du paludisme était posé à l'aide de la goutte épaisse (GE) selon la méthode de Lambaréné, la parasitémie a été exprimée en Trophozoïtes (T) par μL [10]. L'hyperleucocytose était définie en fonction du taux de globules blancs (GB) et de l'âge. Le dosage de la PCT a été réalisé par la méthode immunoluminométrique. Le kit de Biomérieux® et l'appareil Minividas ont été utilisés. Le dosage de la CRP a été réalisé par

immunofluorescence quantitative à l'aide d'un point-of-care, l'analyseur rapide Getein 1100 et ses cassettes ont été utilisés.

L'interprétation des résultats et la classification du risque ont été réalisées comme ci-dessous :

Un taux de PCT inférieur à 0,5ng/ml était considéré comme normal (PCT normale ou négative), lorsqu'il était supérieur ou égal à 0,6ng/mL, la PCT était considérée élevée [11]. Les taux de CRP étaient considérés comme normaux ou négatifs en dessous du seuil de 6mg/L, la CRP était positive ou élevée lorsque les taux étaient supérieurs à 6mg/L.

Quelques définitions

Une infection était dite bactérienne "probable" devant la présence de fièvre avec une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et une GE négative. Quant à l'infection probablement virale, elle était suspectée devant une fièvre, une GE négative et une absence de neutrophilie. Une co-infection était définie par la présence de *Plasmodium sp* associée à une autre infection probablement virale ou bactérienne.

En cas de GE négative, lorsque le taux de PCT était compris entre 0,6 et 5ng/ml, un faible risque de bactériémie était considéré ; pour les taux supérieurs à 5ng/ml, la probabilité d'infection bactérienne grave était élevée [11,12].

Considérations éthiques

Cette étude a été menée par l'équipe de l'Unité de Recherche Clinique et Opérationnelle sur le Paludisme, site sentinelle de surveillance épidémiologique du Paludisme de l'HREM. Cette Unité travaille en collaboration avec le Ministère de la Santé et le Programme National de Lutte contre le Paludisme. Des autorisations du Ministère de la Santé et du Directeur des Affaires Médicales de l'HREM ont été obtenues. Un consentement oral a été fourni par les tuteurs légaux des enfants pour l'utilisation de leurs données.

Analyses statistiques

Les données ont été saisies sur un fichier Excel et analysées avec les logiciels Statview et Epi info 6. Les données qualitatives ont été comparées par le test de khi2, Les données quantitatives par les tests de Mann Whitney et Kruskall Wallis. Le test de Spearman a été utilisé pour la recherche de corrélation. Le seuil de significativité était de 5% ($p < 0,05$).

RÉSULTATS

Au total, sur les 186 enfants hospitalisés pour fièvre avec suspicion de paludisme grave, 51 (27,4%) ont bénéficié

d'un hémogramme avec formule sanguine, de la GE, du dosage de la PCT et la CRP (Figure 1).

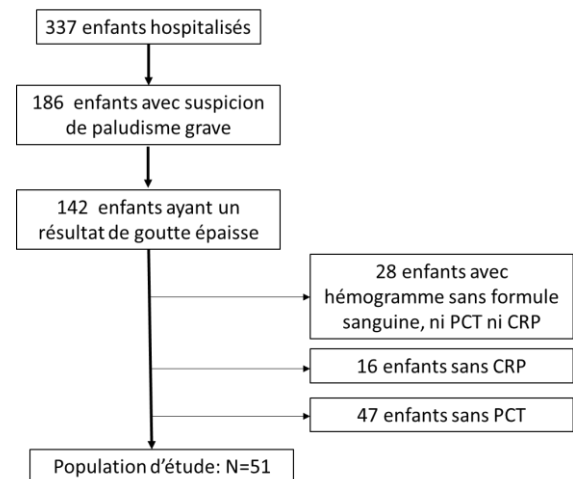


Figure 1 : Diagramme de l'étude

L'âge médian des enfants inclus était de 38 [16-58] mois, les enfants de moins de 5 ans constituaient la majorité de la population (72,5% ; n=37/51). Près de la moitié (49,0%, n=25/51) de la population était représentée par les filles. Les symptômes cliniques fréquents étaient une SDRA (35,3% ; n=18/51) et les signes neurologiques convulsions et/ou prostration (33,3% ; n=17/51). La GE était positive chez 22(43,1%) patients ayant bénéficié du dosage des biomarqueurs. En fonction des résultats de ces examens, 13 (25,6%) d'entre eux avaient un paludisme isolé, 9 (17,6%) une co-infection associant le paludisme et probablement une autre infection et 29 (56,7%) une infection non palustre. *Plasmodium (P.) falciparum* était la seule espèce identifiée à la GE.

Le paludisme était fréquemment diagnostiqué chez les grands enfants alors que les plus jeunes présentaient, le plus souvent, une fièvre non palustre ($p < 0,01$) (Tableau I). Une CRP élevée était retrouvée dans tous les groupes, avec une légère prédominance chez les patients impaludés. En ce qui concerne la PCT, tous les patients qui avaient un paludisme isolé avaient une PCT élevée avec un taux médian supérieur à 5ng/L, alors que ceux ayant une GE négative avaient des taux plus faibles ($p < 0,01$). L'hyperleucocytose était plus fréquente en cas de co-infection et d'infection non plasmodiale ($p = 0,04$) (Tableau I).

Tableau I : Paramètres biologiques en fonction du type d'infection

	Paludisme (n=13)	Co-infection (n=9)	Autres (n=29)	p
Age médian (mois)	54[35-90]	32[11-47]	25[15-42]	< 0.01
Hyperleucocytose (%)	5,7	38,0	37,3	0.04
Parasitémie médiane (Trophozoïtes/µL)	42501[18500-54000]	11729[2256-27375]	-	<0.01
CRP élevée (%)	69,2	55,5	58,9	0,20
Taux médian de PCT (ng/mL)	21,0[1,1-38,3]	10,9[1,3-27,0]	1,1[0,2-2,9]	<0.01
Taux de PCT élevé (%)	100,0%	70,0%	65,5%	0.05

Globalement, le taux médian de PCT était de 2,7 [0,3-20,1] ng/mL. Parmi les 38 patients ayant une PCT élevée, 20 avaient une GE positive, plus de deux tiers d'entre eux avaient moins de 5 ans (Tableau II). Une corrélation positive a été retrouvée entre la parasitémie et la PCT ($Rho=0,27$) ($p=0,04$). Aucune corrélation n'a été retrouvée entre le taux de CRP et la parasitémie ($Rho=0,02$). La densité parasitaire médiane et les taux médians de PCT étaient les plus élevés en cas de paludisme isolé. (Tableaux I et II). Chez les deux enfants ayant une GE positive et un taux de PCT normal, la densité parasitaire était inférieure à 1500 trophozoïtes/ μ L.

Tableau II : Répartition des variables étudiées en fonction du taux de la PCT

Variables	Taux de PCT élevé (n=38)	Taux de PCT normal (n=13)	p
0-5 ans (%)	68,4	84,6	0,26
GE + (%)	52,6	15,4	0,04
Parasitémie (T/ μ L)	43280 [3300-50420]	-	-

Au total, 13 (25,5%) des participants avaient un taux de PCT compris entre 0,6 et 5ng/ml, parmi lesquels 6 étaient infectés par le *P. falciparum*. Par ailleurs, 25 (49,0%) enfants avaient un taux de PCT \geq 5ng/ml, 16 d'entre eux (64,0%) avaient une GE positive. Parmi les 29 patients ayant une GE négative, 9 (31,0%) avaient un taux de PCT compris entre 0,6 et 5ng/ml, et 9 (31,0%) avaient un taux plus élevé.

DISCUSSION

Cette étude pilote s'inscrit dans le processus d'actualisation des algorithmes de prise en charge des patients fébriles, dans les services de pédiatries situés près des sites sentinelles de surveillance du paludisme, au sein desquels la majorité des enfants vus en pédiatrie bénéficient gratuitement d'un diagnostic biologique du paludisme. Elle a permis d'examiner l'utilité du dosage de la CRP et la PCT associés à la GE pour discriminer les fièvres non palustres entre elles et les co-infections associant le paludisme dans une population d'enfants hospitalisés pour accès fébrile aigu. Ces deux biomarqueurs permettent de discriminer les infections bactériennes des infections virales [6-9].

Bien que plus de la moitié des patients hospitalisés sur la base de l'examen clinique l'étaient pour suspicion de paludisme grave, la goutte épaisse n'a pas été réalisée chez un tiers d'entre eux. Par ailleurs, peu de ces enfants fébriles ont bénéficié d'une demande de dosage des biomarqueurs CRP et PCT. Ces examens ne sont pas intégrés dans la PCIME et ne sont pas systématiquement demandés par les pédiatres de l'HREM. En effet, au moment de l'étude, seul le dosage de la CRP était partiellement pris en charge par l'assurance maladie universelle, les populations qui consultent à l'HREM proviennent des quartiers sous intégrés et des villages avoisinants l'hôpital, ils ont, pour la plupart, des revenus mensuels faibles.

Le paludisme grave représentait moins de 50% des causes de fièvre aiguë chez les enfants inclus. Les coinfections associant le paludisme et les fièvres d'origine virale ou

bactérienne n'étaient pas rares (17,2%). Le même profil étiologique a été observé chez les enfants et adultes du Cameroun, de la Côte d'Ivoire et du Gabon en 2012 [3 ;13 ;14]. Sur la base des critères cliniques, des résultats de la GE et du dosage des biomarqueurs, il ressort que dans environ 70% des cas, d'autres étiologies non palustres doivent être recherchées en cas de fièvre, même dans un contexte d'hyper endémicité du paludisme tel qu'au Gabon. Par ailleurs, les résultats obtenus permettent d'affirmer que l'hyperleucocytose à PNN reste un bon marqueur d'infection non plasmodiale, très probablement bactérienne, qu'elle soit associée ou non au paludisme. Une enquête similaire, menée en 2017 aux urgences du Centre Hospitalier Universitaire de Libreville chez des patients tout venants, a permis d'observer la même tendance (Données non publiées du DPM-USS).

La CRP ne semble pas être contributive pour distinguer les différents types d'infections. En effet, la proportion d'enfants avec un taux élevé était comparable entre ceux ayant un paludisme et ceux suspects d'infection bactérienne ou virale.

Les résultats de la PCT confirment l'obligation de réaliser un examen biologique spécifique, GE ou test de diagnostic rapide (TDR), du paludisme pour le diagnostic de certitude de cette parasitose. L'inflammation causée par cette infection rend compte de la fréquence des taux de CRP et PCT élevés chez les enfants impaludés. La corrélation positive entre les taux de PCT et la parasitémie en sont un corollaire tel que rapporté par d'autres auteurs [15-18]. La parasitémie médiane était significativement plus élevée chez les patients impaludés avec les taux de PCT les plus élevés. Lorsqu'en présence de plasmodies, la PCT était normale, la densité parasitaire était faible (<1500 Trophozoïtes/ μ L).

La majorité des patients ayant une co-infection associant le paludisme avait des taux élevés de PCT, probablement du fait de la présence des plasmodies, mais aussi d'une infection bactérienne associée. À défaut d'une hémoculture, qui permettrait d'identifier la bactérie en cause, l'hyperleucocytose à prédominance neutrophiles, qui a été fréquemment mise en évidence en cas de co-infection, permettrait de suggérer une co-infection plasmodiale et bactérienne et justifierait l'initiation d'un traitement antipaludique associé à une antibiothérapie empirique.

En cas GE négative, les taux de PCT étaient plus faibles, avec une médiane inférieure à 2ng/ml, valeur seuil qui peut être considérée pour conclure à une bactériémie, et pour initier une antibiothérapie probabiliste [19]. L'une des hypothèses est que dans ce groupe, il s'agirait de patients ayant des infections bactériennes localisées et/ou des infections virales. En dehors des viroses respiratoires qui sont fréquentes à Libreville, la circulation des arbovirus (Dengue et Chikungunya) a été signalée depuis 2007 au Gabon [21]. Ces agents pathogènes sont responsables de fièvre isolée et de symptômes similaires au Paludisme [22]. Ces arboviroses ont une prévalence significative en Afrique subsaharienne au cours des états fébriles, mais ne sont pas souvent évoqués par les cliniciens et sont sous diagnostiqués du fait de l'absence de plateau technique [23]. Une étude menée en Amérique

Latine par Moreira et coll en 2018 a mis en évidence la fréquence élevée des arboviroses (Dengue, Chikungunya et Zika) parmi les étiologies de fièvres autres que le paludisme, comparativement aux infections bactériennes [24]. Elles devraient être systématiquement recherchées chez les patients, d'autant plus qu'aucun enfant inclus n'avait une suspicion de sepsis.

Les principales limites de cette étude pilote sont la faible taille de l'échantillon et l'absence d'analyse de la cinétique de la PCT. Cependant, cette étude observationnelle, a été réalisée dans le but de recueillir des données préliminaires. Ces dernières permettraient la mise en place d'une étude similaire plus exhaustive dans les différents services de pédiatries des centres hospitaliers, aux fins d'une actualisation des algorithmes de prise en charge des fièvres de l'enfant.

CONCLUSION

Les résultats préliminaires obtenus révèlent que le diagnostic biologique spécifique du paludisme reste un examen clé du tri des patients fébriles. Ce diagnostic devrait être complété par une numération leucocytaire et un dosage de la PCT afin de discriminer les infections bactériennes des infections virales et d'indiquer la mise en route d'un traitement probabiliste adapté, permettant de rationaliser l'utilisation des antimicrobiens. Toutefois, d'autres moyens diagnostiques fiables et simples tels que les TDR spécifiques des viroses endémiques et ceux détectant les pneumocoques, par exemple, devraient être également introduits dans les algorithmes décisionnels de prise en charge des accès fébriles graves en zone d'endémie.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt financier ou personnel.

Contribution des auteurs

M.D.B.C : rédaction du manuscrit, interprétation des données, revue de la littérature

M.B.C ; N.O.M.M, E.M.M: collecte des données

M.J.C: réalisation des examens biologiques (microscopie et dosage de la PCT)

M.MD.P: révision et correction du manuscrit

M.K.B.A : conception de l'étude, analyse statistique, correction du manuscrit, approbation de la version finale à publier

Financement

Cette étude n'a bénéficié d'aucun financement extérieur.

Remerciements

Nos remerciements vont à l'endroit des patients et leurs représentants légaux, ainsi qu'à l'équipe de recherche inclus dans ce protocole.

RÉFÉRENCES

- 1- Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Nouvelles directives de traitement antipaludiques et guide d'achat de médicaments : Organisation Mondiale de la Santé ; 2010 9 Mars. Disponible sur : https://apps.who.int/mediacentre/news/releases/2010/malaria_20100308/fr/index.html
- 2- Bouyou-Akotet MK, Mawili-Mboumba DP, Kendjo E, Mabika-Mamfoumbi M, Ngoungou EB, Dzeing-Ella A, et

- al. Evidence of decline of malaria in the general hospital of Libreville, Gabon from 2000 to 2008. *Malar J*. 2009 ;8 :300. doi : 10.1186/1475-2875-8-300
- 3- Bouyou-Akotet MK, Mawili-Mboumba DP, Kendjo E, Eyang Ekouma A, Abdou Raouf O, Engohang Allogho, et al. Complicated malaria and other severe febrile illnesses in a pediatric ward in Libreville, Gabon. *BMC Infect Dis*. 2012 ;12 :216. doi: 10.1186/1471-2334-12-216.
- 4- Chipwaza B, Mugasa JP, Mayumana I, Amuri M, Makungu C, Gwakisa PS. Community Knowledge and Attitudes and Health workers' Practices regarding Non-malaria Febrile Illnesses in Eastern Tanzania. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(5): e2886. doi: 10.1371/journal.pntd.0002896
- 5- Opoka RO, Xia Z, Bangirana. Inpatient mortality on children with clinically diagnosed malaria as compared with microscopically confirmed malaria. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 ; 27(4):319-324. doi: 10.1097/INF.0b013e31815d74dd.
- 6- Hildenwall H, Muro F, Jansson J, Mtowe G, Reyburn H, Amos B. Point-of-care assessment of C-reactive protein and white blood cell count to identify bacterial aetiologies in malaria-negative paediatric fevers in Tanzania. *Trop Med Int Health*. 2017;22(3):286-293. doi: 10.1111/tmi.12823.
- 7- Schuezt P, Amin DN, G JL. Role of procalcitonin in managing adult patient with respiratory tract infections. *Chest*. 2012 ;141(4):1063-1073. doi: 10.1378/chest.11-2430.
- 8- Zhu S, Zeng C, Zou Y, Hu Y, Tang C, Liu C. The clinical diagnosis values of SAA, PCT, CRP and IL-6 children with bacterial, viral, or co-infections. *Int J Gen Med*. 2021 ;14 :7107-7113. doi: 10.2147/IJGM.S327958
- 9- Schuezt P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decision: past, present, and future. *BMC Med*. 2011 ;9 :107. doi: 10.1186/1741-7015-9-107.
- 10- Planche T, Krishna S, Kombila M, Engel K, Faucher JF, Ngou-Milama E et al. Comparison of methods for the rapid laboratory assessment of children with malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 2001 ;65(5) :599-602. doi: 10.4269/ajtmh.2001.65.599.
- 11- Wolf M, Joly-Guillou ML. La procalcitonine (PCT): un outil diagnostique et de stratégie thérapeutique. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2011 ; N°434 :39-43. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(11\)71053-X](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(11)71053-X)
- 12- Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004 ;39(2) :206-17. doi: 10.1086/421997.
- 13- Penda CI, Épée Eboumbou P, Ngondi G, Houndou Fokou JB, Pfooum CV., et al. Etiology and clinical characteristic of paediatric acute fever among hospitalized children in an epidemic malaria transmission area of Cameroon in Central Africa. *PLoS ONE* 2023 ; 18(1) : e0278407. doi: 10.1371/journal.pone.0278407.
- 14- Ehounoud BCH, Boumbanda Koyo CS, Doua Bongue L, Cortaredona S, N'Douba Kakou A, Konan DB, et al. Assessment of the burden of malaria and bacteraemia by retrospective molecular diagnosis in febrile illnesses and first-line anti-infectives in Côte d'Ivoire. *Travel Medicine and Infectious Disease* 43 (2021) 102105. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102105
- 15- Manoj Kumar Mohapatra, Ancil George Thomas, Prafulla Kumar Bariha and Dilip Kumar Patel. Serum Procalcitonin: as a triage tool for severe Plasmodium falciparum malaria. *Journal of Tropical Diseases*. 2013 ;1(4) :1-4.
- 16- Righi E, Merelli M, Arzese A, Siega PD, Scarparo C, Bassetti M. Determination of PCT on admission is a useful

- tool for the assessment of disease severity in travellers with imported *Plasmodium falciparum* malaria. *Acta Parasitologica*. 2016 ;61(2) :412-418. doi: 10.1515/ap-2016-0055
- 17- Carannante N, Rossi M, Fraganza F, Coppola G, Chiesa D, Attanasio V, et al. A high PCT level correlates with disease severity in *Plasmodium falciparum* malaria in Children. *New Microbial*. 2017 ;40(1):72-74.
- 18- Katte JC, Penanje K, Agoons BB, Djahmeni EN, Mbacham-Ngwafor S, Moor VJA, et al. Procalcitonin levels in children affected by severe malaria compared to those with uncomplicated malaria in the absence of bacterial infection: a cross-sectional study. *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines*. 2022 ;8 :5. doi: 10.1186/s40794-022-00163-9
- 19- Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ*. 2011;342: d3082. doi: 10.1136/bmj.d3082.
- 20- an CD, van den Broek B, Womersley RS, Kaforou M, Hagedoorn NN, van der Flier M. A Novel Combination of Host Protein Biomarkers to Distinguish Bacterial From Viral Infections in Febrile Children in Emergency Care. *Pediatr Infect Dis J*. 2023; 42(7):e235-e242. DOI: 10.1097/INF.0000000000003952.
- 21- Erdman LK, Dhabangi A, Musoke C, Conroy AL, Hawkes M, Higgins S. Combinations of host biomarkers predict mortality among Ugandan children with severe malaria: a retrospective case-control study. *PloS One*. 2011 ; 6(2):e17440. doi: 10.1371/journal.pone.0017440.
- 22- Mahittikorn A, Kotepui KU, Mala W, Wilairatana P, et Kotepui M. Procalcitonin as a candidate biomarker for malaria infection and severe malaria: a meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 ;19(18):11389. doi: 10.3390/ijerph191811389.
- 23- Brah S, Daou M, Salissou L, Mahaman SA, Alhousseini D, Iroungou BA, et al. Fever of unknown origin in Africa : the cause are often determined. *HEALTH SCIENCES and DISEASE*, 16(2). Retrieved from <https://hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/526>.
- 24- Caron M, Paupy C, Grard G, Becquart P, Mombo I, Nso BB, et al. Recent introduction and rapid dissemination of chikungunya virus and Dengue virus serotype 2 associated with human and mosquito coinfections in Gabon, central Africa. *Clin Infect Dis*. 2012 ;55(6):e45-53. doi: 10.1093/cid/cis530.