

L'Hépatopathie Malariale chez l'Enfant : Réalité ou Vue de l'Esprit ?

Njoya O^{1,2}, Fokam Gamgne S², Ama Moor V², Mbassi Awa H³, Magny Tiam², Ngu Blakett K², Ngogang J², Nkam M², Koki Ndombo P^{3,4}.

¹ Département de Médecine ; ² CHU de Yaoundé ;

³ Département de Pédiatrie ;

⁴ Centre Mère Enfant de la FCB Yaoundé.

Correspondance : Pr Oudou Njoya LRHHCS - FMSB, B.P 3495 Yaoundé E-mail : oudou_nj@yahoo.fr

RESUME

Objectif : Recueillir des données sur l'atteinte hépatique dans le paludisme grave au Cameroun qui est zone de haute endémicité palustre.

Méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle au Centre Mère et enfant de la fondation Chantal Biya de Yaoundé. Nous avons inclus, de manière consécutive, les enfants présentant un paludisme grave à *P. falciparum* sur la base d'arguments parasitologiques. Nous avons exclu, sur la base des déclarations et des tests sérologiques, les enfants qui avaient toute autre maladie hépatique. Les sujets inclus ont été soumis à un bilan des fonctions hépatiques et à une échographie abdominale. Nous nous sommes servis des logiciels Census and Survey Processing System (CSPRO) version 6.0, et du Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 20.0 pour les analyses statistiques. Nous avons utilisé le test de Chi carré ou le test exact de Fisher selon le cas, pour la comparaison des variables qualitatives. Nous avons procédé à des analyses uni variées et multi variées, à la recherche d'association entre les paramètres étudiés. Le seuil de significativité retenu pour toutes les analyses, était de 5%.

Résultats : Nous avons finalement retenu 114 sujets âgés de 4 mois à 15 ans, dont 84.2% avaient moins de 5 ans. Nous avons retrouvé 15 critères de gravité de paludisme dans l'échantillon. Les signes biologiques d'atteinte hépatique étaient : une cytolysse sévère ; une cholestase ; une insuffisance hépatocellulaire sévère ; une hépatomégalie.

Conclusion L'«hépatopathie malariale» est une réalité. Sa sévérité pourrait expliquer certains aspects de l'évolution clinique de l'accès palustre grave.

Mots clés : Paludisme grave, Hépatopathie malariale, Test hépatiques.

ABSTRACT

Objective: Provide data on liver injury in severe malaria in Cameroon, which is highly endemic malaria area. **Method**: It was an analytical observational study, in the Mother and Child Centre of the Chantal Biya Foundation in Yaoundé. We included consecutively, children with severe falciparum malaria based on parasitological arguments. We excluded on the basis of statements and serological tests, children who had any other liver disease. The children included, were subjected to an assessment of liver function and abdominal ultrasound. We used software Census and Survey Processing System (CSPRO) version 6.0, and the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Version 20.0 for statistical analysis. The chi square test or Fisher exact test were used as appropriate, for comparison between qualitative variables. We conducted univariate and multivariate analyzes, looking for association between the parameters studied. The significance level used for all analyzes was 5%. **Results**: We finally selected 114 subjects aged 4 months to 15 years, of which 84.2% had less than 5 years. We found 15 malaria severity criteria in the sample. The biological signs of liver damage were: severe cytolysis; cholestasis; severe liver failure; hepatomegaly. **Conclusion** The "malarial hepatopathy" is a reality. Its severity may explain some aspects of the clinical course of severe malaria. **Keywords**: Severe malarial; malaria hepatopathy; hepatic Test.

INTRODUCTION

Le 4ème objectif du millénaire pour le développement (OMD) est de réduire de deux tiers le taux de mortalité des enfants de moins de 5 ans (1). Or Le paludisme demeure la première cause de mortalité infantile dans la plupart des pays en développement (2). Au Cameroun 41% des décès infantiles sont encore liés au paludisme dans sa forme grave (3). Réputée comme pathologies à organocité plurielle, le paludisme touche entre autres organes nobles, le foie. Cette atteinte hépatique dénommée « hépatopathie malariale » peut revêtir un caractère gravissime (4). L'« hépatopathie malariale » a jusqu'ici, plus été le sujet de travaux chez des adultes que chez des enfants. La plupart des dits travaux ont concerné les populations d'Asie du Sud- Est. Les données probantes sur cette entité nosologique au Cameroun manquent à la littérature scientifique et médicale. Notre étude avait pour objectif de combler ce vide en recueillant des données sur l'atteinte hépatique dans le paludisme grave au Cameroun qui est zone de haute endémicité palustre.

METHODOLOGIE

Dans une étude transversale analytique au Centre Mère et Enfant de la Fondation Chantal BIYA (CME/FCB), nous avons inclus, après avoir obtenu le consentement des parents, les enfants âgés de 0 à 15 ans, chez qui le diagnostic de paludisme à *P.falciparum* avait été posé sur la base d'arguments parasitologiques, à la goutte-épaisse ou au frottis sanguin. Le sujet devait en outre avoir au moins un critère de gravité de la maladie selon la codification de l'OMS ou du Programme National de Lutte contre le Paludisme. Les parents qui avaient accepté que leurs enfants participent à l'étude répondaient à un questionnaire. Nous procédions ensuite à un examen clinique complet du sujet inclus. Nous n'avons pas inclus dans cette étude, tout sujet qui bien que remplissant les conditions ci-dessus avait une autre pathologie, pouvant avoir une répercussion sur la biologie hépatique (recours à toute médication réputée hépatotoxique ou susceptible de l'être, patients avec une sérologie positive d'hépatite virale A, B et/ou C). Ont également été exclus les patients dont les échantillons de sang étaient hémolysés, ceux dont les parents ou tuteurs ont refusé de continuer l'étude. L'échantillonnage était consécutif non probabiliste.

Les examens d'échographie abdominale ont été réalisés au CME/FCB, alors que les examens biologiques ont été effectués dans les laboratoires de biochimie et d'hématologie du Centre Hospitalier et Universitaire de Yaoundé.

Tests sérologiques : Les échantillons de sang à examiner, obtenus par ponction veineuse au niveau du pli du coude ou de la veine fémorale, étaient recueillis dans des tubes secs. Ces échantillons étaient acheminés dans le laboratoire dans un délai 4 heures au plus, et selon les règles habituelles de conservation et transport. Dans un

premier temps, nous recherchions les marqueurs des hépatites virales A, B et C par une méthode immuno chromatographique (DIAGNOS-TECH, USA®). Il s'agissait d'une détermination qualitative de l'IgM du virus de l'hépatite A (anti HVA) et de celui du virus de l'hépatite C (anti HVC); de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs). Les examens biochimiques n'étaient ensuite réalisés que pour les patients présentant des sérologies négatives.

Les tests biochimiques de fonctions hépatiques, ont été effectués en utilisant le spectrophotomètre Mini Screen (HOSPITEX DIAGNOSTIC - ITALIE®) et l'automate BS 120 (MINDRAY BS-120® – CHINE). Les concentrations et activités des différents paramètres ont été obtenues à l'aide des kits commerciaux CROMATEST® (ESPAGNE). Les tests biochimiques recherchaient les signes biologique de cholestase; de cytolysse; d'insuffisance hépatocellulaire. Il s'agissait de la bilirubinémie; de la gamma glutamyl transférase (GGT); de l'activité des amino transférases oxaloacétique et pyruviques (ASAT et ALAT); de l'albuminémie.

Les bilirubinémies totale ou directe; l'albuminémie ont été mesurées par méthode de point final, aux longueurs d'ondes 540 nm et 630 nm respectivement. L'activité des transaminases a été déterminée par la méthode cinétique à 340 nm. Chaque analyse incluait un contrôle normatif de qualité.

Les examens échographiques abdominaux étaient effectués à l'aide d'un appareil portatif de marque ZONCARE® muni d'une sonde convexe de 3.5MH. Tous les examens ont été réalisés par un seul et même radiologue entraîné.

Analyse statistique : Nous nous sommes servis des logiciels Census and Survey Processing System (CSPRO) version 6.0, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 20.0 pour les analyses statistiques. Nous avons utilisé le test de Chi carré ou le test exact de Fisher le cas échéant, pour la comparaison ou l'association entre des variables qualitatives. Une régression logistique binaire nous a permis d'étudier de façon indépendante les paramètres associés à la parasitémie et ceux associés à l'évolution clinique des patients. L'analyse descriptive par tableaux croisés nous a permis d'effectuer une analyse multi variée de ces différentes associations. Le seuil de significativité retenue pour toutes les analyses était de 5%.

RESULTATS

Caractéristiques démographiques : Des 120 sujets qui avaient rempli les critères de sélection, nous en avons exclus 6. Nos analyses ont porté sur 114 sujets âgés de 4 mois à 15 ans, et dont la moyenne d'âge était de $3,33 \pm 2,5$ ans. Il s'agissait de 59 (51.8%) enfants de sexe masculin et 55 (42.2%) de sexe féminin. 96 enfants (84.2%) étaient âgés de moins de 5 ans.

Caractéristiques cliniques : Au plan clinique l'anémie clinique, l'hyperthermie et la prostration étaient les critères de gravité les plus retrouvés. (Figure 1)

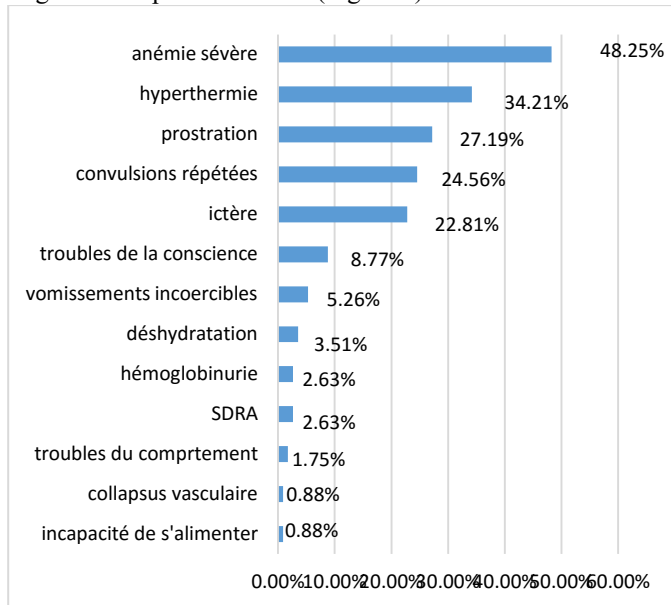


Figure 1 : Eléments cliniques de gravité du paludisme. SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigüe

Paramètres biologiques

Parasitémie : la charge parasitique a varié de 23 et 300 000 trophozoïtes de *P.falciparum* /µL pour une moyenne de 8113.

Syndrome de cholestase : Des valeurs pathologique de la GGT ont été retrouvée chez 22 sujets (19.3%), et 91(79,8%) sujets ont présenté une élévation de la bilirubinémie totale ; et 93 (81,6%) ont présenté, une élévation de la bilirubine non conjuguée.

Cytolyse hépatique : Le taux d'ALAT variait de 4 à 645 UI/L, et 27 sujets (23,7%) ont présenté des taux supérieurs à 3 fois la limite supérieure de la normale (Figure 2).

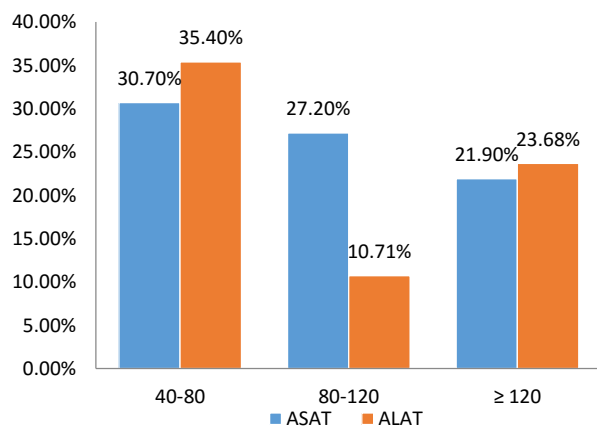


Figure 2 : Augmentation de transaminases dans la population d'étude

Insuffisance hépatocellulaire (IHC): Evaluée par une hypo albuminémie, couplée à la cholestase. Elle a été observée chez 47 enfants (41,2%). Elle pouvait être sévère en s'abaissant jusqu'à 17%.

Anémie. Elle était absente chez 3 enfants (3%), légère chez 19 enfants (17%), modérée chez 36 enfants (32%) et sévère chez 55 enfants (48%).

Thrombopénie a été retrouvée chez 62 enfants (54%). Elle était sévère chez 15 enfants (13%), modérée chez 28 enfants (25%) à légère chez 18 enfants (16%) (Figure 4). Le taux de plaquettes était normal chez 52 enfants (46%)

Données échographiques

Les examens d'échographie réalisés chez 53 patients ont rapporté une hépatomégalie ou une splénomégalie chez respectivement 36(68%) et 35 (66%) d'entre eux. (Figures 5 et 6). La fréquence de ces organomégalies est semblable dans chaque tranche d'âge (Figure 7).

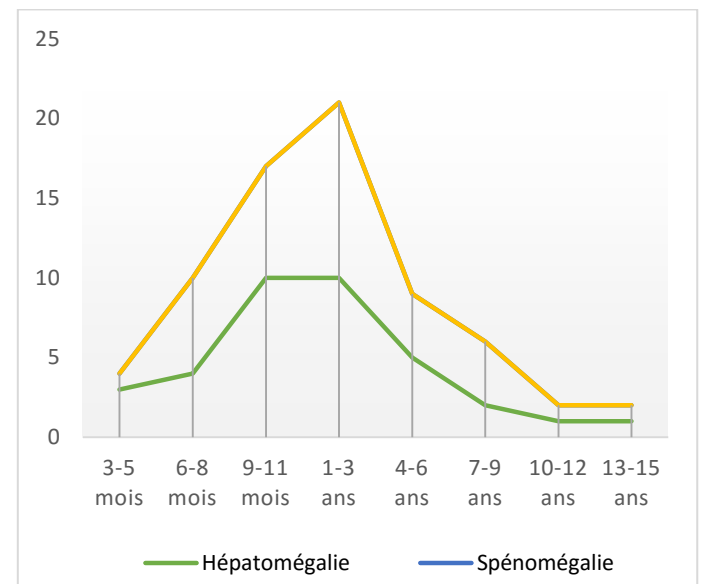


Figure 7 : Fréquences comparatives de l'hépatomégalie et de la splénomégalie par tranches d'âge

Analyse statistique

A l'analyse uni et multi variée, l'augmentation des transaminases était significativement liée à l'hyperparasitémie avec une valeur P de 0.026 et 0.023 pour les ALAT et ASAT respectivement, et à un intervalle de confiance de 95%. Par ailleurs le décès était significativement lié à une atteinte sévère du foie. (tableau 1).

Tableau I : Analyse multi variée

Variables	Survivants (%)	Décès (%)	OR	IC	p
ASAT< 3 LSN	22(88)	3(12)	0,198	[0,13-0,28]	0,010
ALAT< 3 LSN	24(88,9)	3(11)	0,216	[0,15-0,30]	0,012
Anémie Sévère	59(95,2)	3(4,8)	0,532	[0,44-0,60]	0,499
Thrombopénie Sévère	97(97)	3(3)	0,874	[0,81-0,93]	1,00
Age 0 – 5 (ans)	93(96,9)	3(3,1)			
Age 6 –1 5 (ans)	18(100)	0	0,838	[0,77-0,90]	

LSN : Limite supérieure à la normale

OR : Odds ratio IC: intervalle de confiance de 95% ;

DISCUSSION

Nous avons recherché des signes d'atteinte hépatique chez 114 enfants âgés souffrant d'un paludisme grave à Yaoundé. Nous avons retrouvé des signes évidents de cytolyse, de cholestase et d'insuffisance hépatocellulaire et par ailleurs une association entre l'évolution clinique et la sévérité de l'atteinte hépatique.

L'« hépatopathie malariale » a fait l'objet de de plusieurs travaux surtout en Asie du Sud- Est. Si les résultats ces travaux ont au début été parfois très différents et à la limite de la contradiction (5,6), des travaux plus récents et avec des méthodes mieux élaborés permettent aujourd'hui d'affirmer cette entité (7,8).

Il agissait d'une étude observationnelle dans un centre spécialisé de pédiatrie au Cameroun. Bien qu'elle n'ait porté que sur 114 sujets, elle est la toute première réalisée dans ces conditions au Cameroun. La méthode de recrutement a permis de réduire les biais en sélectionnant des sujets qui ne souffraient que de paludisme grave, en excluant par déclaration ou par test sérologique toute autre hépatopathie notamment les hépatites virales. Malgré ces mesures, l'échantillon ne peut être qualifié de tout à fait homogène dans la mesure où, certains sujets avaient déjà reçu un traitement anti malarique avant leurs admissions. Cette situation qui s'inscrit dans l'éducation des populations en matière d'accès palustre, a probablement modifié des données cliniques ou biologiques, notamment la charge parasitaire chez les sujets inclus dans l'étude. Nous en avons retrouvé une quinzaine de caractère de gravité de l'accès palustre dans cet échantillon de 114 enfants. Dans une ancienne étude au Cameroun les auteurs avaient rapporté 5 critères de gravité dans un échantillon de 78 patients (9).

L'hyper parasitémie constitue un critère biologique de gravité de gravité du paludisme à *P. falciparum*. Elle peut dans certains cas être un élément de surveillance de l'efficacité thérapeutique. Nous n'avons retrouvé que 3 cas d'hyper parasitémie. Cela peut paraître surprenant ; mais il faut relever pour l'expliquer, la pratique courante du traitement de première intention en cas de suspicion

d'accès palustre. Ce fait ce cependant pas ni exclusif ni nouveau. Les résultats de deux travaux au Cameroun ont suggéré que les formes de paludisme à très forte charge parasitaire ne sont pas fréquentes (9,10).

La cytolyse hépatique appelée par d'autres auteurs «hépatite malariale» (11,12) est l'un des premiers éléments d'évidence de souffrance hépatique. Dans la présente étude, 34,39% des sujets ont présenté un syndrome de cytolyse de modérée à sévère dont 23,68 de cas sévère. Des travaux des adultes ont rapporté des taux plus élevés, à ceci près que auteurs n'avaient sélectionné que des cas d'accès palustre avec un ictère avéré (13,14) ceci est d'autant plus discriminatoire que les transaminases précèdent l'ictère (15) et que dans un syndrome de cholestase, il y a un degré d'élévation des transaminases. La relation significative entre la charge parasitaire et l'élévation des ALAT a été rapportée par plusieurs auteurs chez des adultes (4,7).

La cholestase, ici conjointement traduite par une hyper bilirubinémie et une augmentation de la GGT aurait pu induire un doute si l'on n'avait considéré que le taux de bilirubine. En effet, au cours de l'accès palustre, la lyse des globules rouges entraîne une élévation des taux de bilirubine, et il s'agit bien souvent d'une hyper bilirubinémie mixte. L'importance de la fraction indirecte pouvant entraîner une encéphalopathie comme on peut l'observer dans certains l'accès palustre grave. La discrimination est très difficile ici d'autant plus que le foie est le siège du métabolisme de la bilirubine.

Le syndrome d'IHC est l'atteinte gravissime. Il est la conséquence directe de la cytolyse. Nous l'avons évalué à l'aide de l'albuminémie; mais aussi de de la cholestase car lorsqu'une cholestase est intense ou se prolonge, elle entraîne une insuffisance hépatocellulaire. Dans l'accès palustre grave il s'agit souvent d'une IHC aigüe (5, 14,16). Bien que cela ne soit pas évident, l'on pourrait se demander si certains décès dans les pays de forte endémie, ne peuvent pas être expliqués par cette IHC aigüe, d'autant plus que l'IHC aigüe demeure un défi de services de réanimations médicales (17).

Au plan morphologique, le foie subit les contrecoups des modifications biologiques. En effet, le syndrome de cholestase a pour conséquence une hépatomégalie homogène. La rate à cause ou du fait de la séquestration finit par augmenter de volume. Ces observation ont déjà été rapportées chez des adultes en Inde (14). Dans la, présente étude nous avons observé que les courbes d'évolutions de l'hépatomégalie et de la splénomégalie étaient d'allure identique dans les différentes tranches d'âge. Cette observation, qui n'a pas encore été rapportée dans la littérature demande à être confirmée.

L'«hépatopathie malariale» est une réalité. Sa sévérité pourrait expliquer certains aspects de l'évolution clinique de l'accès palustre grave.

REFERENCES

1. Organisation des Nations Unies – Fiche de l'information sur l'objectif 4
2. Organisation mondiale de la Santé. Guide pratique pour la prise en charge du paludisme grave – 3ème édition. Genève OMS, 2013: 83 pages.
3. Programme National de Lutte contre le Paludisme, Guide de prise en charge du paludisme au Cameroun 2013 - A l'usage du personnel de santé, Yaoundé 2013.
4. Maduka C, Neboh E, Eyissi N. Effect of malaria parasitaemia in liver enzymes tests. *International Journal of Tropical Medicine* 2008; 3(3):49-52.
5. Mishra SK, Mohanty S, Das BS, Patnaik JK, Satpathy SK, Mohanty D, et al. Hepatic changes in *P. falciparum* malaria. *Indian J Malariol* 1992;29(3):167-71.
6. Murthy GL, Sahay RK, Sreenivas DV, Sundaram C, Shantaram V. Hepatitis in falciparum malaria. *Trop Gastroenterol.* 1998;19(4):152-4.
7. Sharma M, Nand N, Kumar H, Suman L. Evaluation of Liver Functions in Falciparum Malaria *JIMSA* 2012; 25(4):229-30.
8. Fazil A, Vernekar PV, Geriani D, Pant S, Senthikumaran S, Anwar S et al. Clinical profile and complication of malaria hepatopathy. *J Infect Public Health.* 2013; 6(5):383-8.
9. Tchokoteu PF, Bitchong-Ekono C, Tietche F, Tapko JB, Same Ekobo A, Douala-Mouteng V et al. Les formes graves de paludisme de l'enfant dans un service de pédiatrie générale à Yaoundé. *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, 1999; 92(3): 153-6.
10. Forlack E, Abena Obama MT, Beyeme OM, Manga E, Same Ekobo A. Clinical presentation of severe malaria in children in two district hospitals in Cameroon. *Clinics of Mother and Child Health* 2005; 2(1): 239-46.
11. Anand AC, Ramji C, Narula AS, Singh W. Malarial hepatitis: a heterogeneous syndrome? *Natl Med J India.* 1992; 5(2):59-62.
12. Murthy GL, Sahay RK, Sreenivas DV, Sundaram C, Shantaram V. Hepatitis in falciparum malaria. *Trop Gastroenterol.* 1998; 19(4):152-4.
13. Rama.Prakasha S, Debabrata G, Saya GK. Malarial hepatopathy and its outcome in India. *North Am J Med Sci* 2012; 4:449-52.
14. Shah S, Ali L, Sattar RA, Aziz T, Ansari T, Ara J. Malarial hepatopathy in falciparum malaria. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2009; 19(6):367-70.
15. Fiacre A, Plouvier E, Vincenot A. *Les Examens de Laboratoire*, Paris : Maloine, 2002:256-7
16. Uzuegbu UE, Emeka CB. Changes in Liver Function Biomarkers among Malaria Infected Patients in Ikeja Lagos State, Nigeria. *Current Research Journal of Biological Sciences* 2011; 3(3): 172-4.
17. Altibas A, Bechmann P L, Akkiz H, Gerken G Canbay A. Acute liver failure. In: Mauss S, Berg T, Rostrosch J, Sarrazin C, Wedemeyer H eds. *Hepatology a Clinical Textbook* sixth edition. Duesseldorf Flying Publisher 2015:631-43.