

Prévalence et profil des patients fébriles âgés de 0 à 15 ans à risque de positivité de la protéine C-réactive à Kisangani, RD Congo

Mopepe Ngwedizia Jean¹, Tonen Wolyec Tonen², Teandite Kasai Emmanuel¹, Alworonga Opara¹, Ngbonda Daully Nestor¹

1. Département de Pédiatrie, faculté de Médecine et pharmacie, Université de Kisangani, RDC.
2. Département de Médecine Inerne, faculté de Médecine, Université de Bunia, RDC.

Citez cet article : Mopepe NJ, Tonen W T, Teandite K E, Alworonga O, Ngbonda DN. *Prévalence et profil des patients fébriles âgés de 0 à 15 ans à risque de positivité de la protéine C-réactive à Kisangani, RD Congo.* KisMed Mars 2023, Vol 13(1) : 600-606

RESUME

Introduction : Dans les zones de transmission stable de paludisme et où règne une forte prévalence des infections, la prise en charge des enfants avec fièvre pose problème. La présente étude a pour objectifs de ressortir la prévalence de la CRP pathologique chez les patients âgés de 0 à 15 ans hospitalisés pour fièvre ainsi que les facteurs associés à cette CRP pathologique.

Méthodologie : Il s'agissait d'une étude observationnelle transversale à visée analytique dont la collecte des données était rétrospective conduite pendant 18 mois allant du premier Janvier 2019 au 30 Juin 2020. Nous avons réalisé une analyse bivariée pour rechercher les facteurs associés à une CRP pathologique.

Résultats : La prévalence de CRP pathologique était de 81,56% des cas. La moyenne de cette CRP était au 1er jour de 61,20±68 mg/L puis est passée à 33,69±45,03mg/L au 3e jour, à 10,52±16,56mg/L au 7e jour et 3,93±7,58mg/L au 9e jour. L'anémie et le paludisme grave multipliaient respectivement par 2,64 et 8,78 le risque d'avoir une CRP pathologique chez les patients fébriles.

Conclusion : la prévalence de CRP pathologique est très élevée chez les patients de 15 ans et moins hospitalisés pour fièvre. Le paludisme multiplie ce risque. Une étude sur la recherche de seuil de discrimination pour le paludisme et les infections bactériennes doit être conduite pour une meilleure prise en charge.

Mots clés : Protéine C-réactive, Paludisme, Infection, Kisangani

SUMMARY

Introduction: In areas with stable malaria transmission and a high prevalence of infections, the management of children with fever is problematic. The aim of the present study was to determine the prevalence of pathological CRP in patients aged 0-15 years hospitalized for fever, and the factors associated with pathological CRP.

Methods: This was a cross-sectional observational study with retrospective data collection for 18 months, from January 1, 2019 to June 30, 2020. We performed a bivariate analysis to look for factors associated with pathological CRP.

Results: The prevalence of pathological CRP was 81.56% of cases. The mean CRP was 61.20±68 mg/L on day 1, rising to 33.69±45.03mg/L on day 3, 10.52±16.56mg/L on day 7 and 3.93±7.58mg/L on day 9. Anemia and severe malaria increased the risk of pathological CRP in febrile patients by a factor of 2.64 and 8.78 respectively.

Conclusion: the prevalence of pathological CRP is very high in patients aged 15 and under hospitalized for fever. Malaria multiplies this risk. A study on the search for discrimination thresholds for malaria and bacterial infections should be carried out for better management.

Key words: C-reactive protein, Malaria, Infection, Kisangani.

INTRODUCTION

La prise en charge des patients fébriles est un problème majeur dans les zones à faibles ressources où l'accès au diagnostic est limité. Les symptômes de la fièvre peuvent résulter d'une variété d'infections différentes, y compris des parasites comme le paludisme, des agents pathogènes bactériens ou viraux, qui sont difficiles à distinguer les uns des autres sur la base de la seule présentation clinique. Si l'utilisation généralisée des tests de diagnostic rapide (TDR) pour le paludisme a transformé la prise en charge des fièvres dans les milieux tropicaux, elle s'est accompagnée d'une augmentation des prescriptions d'antibiotiques, car en l'absence de diagnostic plus poussé, les patients paludéens négatifs sont généralement traités pour une infection bactérienne. (1, 2) L'utilisation inutile d'antibiotiques est considérée comme l'un des principaux moteurs du développement de la résistance aux antimicrobiens, une menace de plus en plus grave pour la santé publique mondiale. La performance de la CRP pour distinguer les infections bactériennes des infections non bactériennes varie considérablement d'une étude à l'autre, avec des aires sous la courbe d'exploitation du récepteur (AUROC) allant de 0,62 à 0,91. La grande variabilité des performances entre les études peut être due à un certain nombre de facteurs, notamment les différences dans la présentation clinique de la population étudiée, le degré de gravité des patients, la définition utilisée pour les infections bactériennes, la localisation géographique de l'étude, l'âge des patients, les agents pathogènes bactériens spécifiques à l'origine de l'infection, les infections concomitantes et la présence d'autres conditions provoquant une élévation de la CRP (3).

Les études qui ont évalué la corrélation entre l'élévation de la CRP et l'infection par le paludisme ont révélé que les niveaux de CRP étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de paludisme que chez les autres. (4-6)

En RD Congo en général et à Kisangani en particulier, l'utilisation des TDR et de la CRP est généralisée avec une tendance à la prescription automatique des antibiotiques en cas de CRP pathologique.

La présente étude a pour objectifs de ressortir la prévalence de la CRP pathologique chez les patients âgés de 0 à 15 ans hospitalisés pour fièvre ainsi que les facteurs associés à cette CRP pathologique.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agissait d'une étude observationnelle transversale à visée analytique dont la collecte des données était rétrospective. Elle a été conduite au Nouveau Village de Pédiatrie (NVDP), une structure sanitaire privée spécialisée en pédiatrie située à Kisangani, chef-lieu de la province de la Tshopo en RDC. La période de collecte des données pour cette étude était de 18 mois allant du premier Janvier 2019 au 30 Juin 2020.

Etait inclus dans cette étude, tout enfant âgé de 0 à 15 ans avec fièvre, ayant été hospitalisés au NVDP pendant notre période d'étude, ayant bénéficié d'au moins deux dosages de la CRP, une hémoculture, un test de diagnostic rapide et une goutte épaisse et ayant un dossier médical complet.

Après un prélèvement sanguin par piqûre au bout du doigt en utilisant de l'alcool à 70% et une lancette stérile jetable, le dosage quantitatif de la CRP a été fait par la méthode immunoturbidimétriques grâce à l'automate QuickRead go® (Orion Diagnostica Oy, Koivu-Mankkaan, Finlande) aux jours 1 et 3. Selon les cas, la CRP était dosée également aux jours 6 et 9 en fonction de la durée d'hospitalisation. L'automate QuikRead go est un photomètre de taille compacte utilisant des kits de réactifs QuikRead go. D'utilisation facile, les résultats de l'automate étaient obtenus endéans deux minutes. Le mode d'emploi de l'automate était scrupuleusement respecté pour tous les enfants. La CRP était considérée comme pathologique lorsqu'elle était $\geq 3\text{mg/L}$ selon le seuil du fabricant.

Concernant diagnostic du paludisme, le TDR du paludisme était réalisé en utilisant le test SD Bioline™ Malaria Ag P.f. Le test SD Bioline™ Malaria Ag P.f est un test rapide et qualitatif pour la détection de l'antigène de la protéine 2 riche en histidine (Histidine Rich Protein 2 ; HRP-2) de *Plasmodium falciparum* dans le sang total humain. Le test est préqualifié par l'OMS pour un diagnostic spécifique et précis de l'infection le *Plasmodium falciparum*. Le test nécessite 5 µl de sang total obtenu après une piqûre au bout doigt. Le résultat est obtenu entre 15 à 30 minutes après l'enclenchement de la migration de l'échantillon par capillarité sur la membrane de nitrocellulose placée dans la cassette de test. Il faut noter que ce test est conservé en température ambiante (0 à 40°C pendant 24 mois. En microscopie, les films minces et épais ont été préparés sur des lames. Les films minces ont été fixés avec du méthanol. Tous les films sanguins étaient colorés avec du Giemsa à 10% pendant 10 minutes et ont été examinés au microscope sous un objectif à immersion d'huile (x100). Les films sanguins épais ont été utilisés pour déterminer les densités parasitaires alors que les films sanguins minces ont été utilisés pour la différenciation des espèces (confirmer l'espèce *Plasmodium*) en cas de doute sur les films épais. La parasitémie (parasites/µl) était ainsi estimée à l'aide de la formule : parasites comptés / 200 globules blancs Ångelholm, Suède). HemoCue® Hb 801 System se compose d'un analyseur et de microcuvettes. Le sang capillaire ou veineux est aspiré dans la cavité de la microcuvette par capillarité. L'analyseur mesure l'absorbance du sang total au point isobestique de Hb/HbO₂. L'hémoculture a été réalisée avant l'antibiothérapie sur le milieu de BactAlert® (Bio Mérieux, Marcy-l'Étoile, France). Le prélèvement sanguin veineux pour l'hémoculture était fait pendant le pic fébrile dans des tubes EDTA. Les analyses bactériologiques ont été faites par un technicien de laboratoire préalablement formé en bactériologie à

l'Institut National de Recherches Biomédicales (INRB)

Toutes les données collectées ont été saisies dans une base de données Excel et analysées à l'aide du logiciel SPSS 20.0 (Chicago, IL) et XL-STAT (Addinsoft, Bordeaux, France).

Les statistiques descriptives ont été calculées en utilisant la moyenne (écart-type) pour les variables numériques. Le pourcentage ainsi que leurs intervalles de confiance (IC) à 95% utilisant la formule de Wilson ont été calculés pour les variables catégorielles.

Concernant les analyses bi-variées entre les variables dépendantes et les variables indépendantes, les pourcentages ont été comparés en utilisant le test Chi-carré de Pearson ou le test exact de Fisher selon leurs conditions d'applicabilité. Les moyennes de la CRP ont été comparées grâce au test t de Student pour les cinq diagnostics suivants : (i) paludisme grave selon OMS ; (ii) infection bactérienne confirmée ; (iii) paludisme grave associé à infection bactérienne confirmée ; (iv) suspicion d'une infection bactérienne ; et (v) suspicion d'une infection bactérienne associée au paludisme.

RESULTATS

Au premier jour d'hospitalisation des patients avec fièvre, 374 d'entre eux les 385 avaient une CRP pathologique représentant 81,56% des cas. La moyenne de cette CRP étaient au 1er jour de 61,20±68 mg/L puis est passée à 33,69±45,03mg/L au 3e jour, à 10,52±16,56mg/L au 7e jour et 3,93±7,58mg/L au 9e jour (tableau I).

Comme nous montre le tableau II, l'anémie multiplie par 2,64 le risque d'avoir une CRP pathologique chez les patients fébriles. Il n'y a pas de différence statistiquement significative dans la survenue d'une CRP pathologique chez les patients en ce qui concerne leurs états nutritionnels ou la sévérité de l'anémie.

Nous avons constaté que le paludisme grave multiplie par 8,78 le risque d'avoir une CRP pathologique chez les patients fébriles. Il n'y a pas de différence

statistiquement significative dans la survenue d'une CRP pathologique chez les patients en ce qui concerne l'association paludisme grave et infection bactérienne avérée ou l'infection avérée et l'infection probable.

DISCUSSIONS

La CRP est, de par sa cinétique, un marqueur important pour l'orientation diagnostique et pour la surveillance de l'évolution de la maladie et de l'efficacité thérapeutique.

Tableau I : Moyenne de la CRP lors de l'évolution de la maladie.

	Jour 1	Jour 3	Jour 7	Jour 9
Moyenne CRP	61,20±68 mg/L	33,69±45,03mg/L	10,52±16,56mg/L	3,93±7,58mg/L

Tableau II : Rapport entre le profil des patients et la CRP pathologique.

	CRP pathologique		CRP normale		p-value	OR[IC à 95%]
	n	%	n	%		
Etat nutritionnel						
Malnutrition	44	89,80	5	10,20	0,1063*	2,3399(0,8778-6,2375)
Normal	173	79,00	46	21,00	1	
Obésité	97	82,91	20	17,09	0,3900	1,2896(0,7214-2,3053)
Anémie						
Oui	215	87,04	32	12,96	1	
Non	99	71,74	39	28,26	0,0002	2,6468 (1,5663-4,4726)
Anémie sévère						
Oui	7	87,50	1	12,50	1	
Non	307	81,43	70	18,57	0,6614	1,5961(0,1932-13,1827)

*Fisher Exact

Tableau III : Rapport entre affections fébriles les plus fréquentes et la CRP pathologique.

	CRP pathologique		CRP normale		p-value	OR[IC à 95%]
	n	%	n	%		
Paludisme grave						
Oui	35	97,22	1	2,78	0,0109*	8,78(1,18-65,21)
Non	279	79,94	70	20,06	1	
Infection bactérienne avérée						
Oui	35	77,78	10	22,22	0,4865	0,76(0,35-1,62)
Non	279	82,06	61	17,94	1	
Paludisme grave + Infection avéré						
Oui	17	94,44	1	1,41	0,1231*	4,00(0,52-30,6)
Non	297	80,93	70	5,41	1	
Paludisme simple + infection avérée						
Oui	10	90,91	1	9,59	0,3667*	2,30(0,29-18,28)
Non	304	81,28	70	98,59		
Infection probable						
Oui	137	82,04	30	17,96	0,8354	1,057(0,62-1,78)
Non	177	81,19	41	18,81	1	

*Fisher Exact

Nous avons noté au cours de notre étude qu'au premier jour d'hospitalisation des patients avec fièvre, 81,56% d'entre eux avaient une CRP pathologique. La moyenne de cette CRP était au 1er jour de 61,20±68 mg/L puis est passée à 33,69±45,03mg/L au 3e jour, à 10,52±16,56mg/L au 7e jour et 3,93±7,58mg/L au 9e jour.

La prévalence de CRP pathologique au cours pathologies fébriles varie considérablement en fonction de plusieurs facteurs dont le type d'infection, l'agent causal, la valeur seuil considérée comme pathologique, ... Isa HM et all L (7) ont dans une prévalence de CRP pathologique de 82,6% chez les enfants avec fièvre. Leur moyenne de CRP était de 27,5±39mg/L. Segal I et all avaient trouvé dans leur étude une moyenne de 28,5mg/L de CRP lors de leur étude (8).

En étudiant l'évolution de CRP lors de sepsis en néonatalogie, Janković B et all. Ont trouvé que dans le premier groupe des patients ayant reçu un traitement inapproprié, les concentrations sériques moyennes de CRP étaient de CRP0 = 107,5 +/- 65,6 mg/L; CRP1 = 155,3 +/- 75,7 mg/L ; CRP2 = 209,1 +/- 67,0 mg/L, tandis que chez les patients ayant reçu un traitement adéquat, c'était CRP0 = 124,0 +/- 78,1 mg/L; CRP1 = 133,8 +/-63,5 mg/L; et CRP2 = 94,6 +/- 46,4 mg/L. (9) Le résultat des moyennes de CRP dans le temps témoigne donc une bonne prise en charge globale des patients au cours de leurs hospitalisations.

Nous avons noté que l'anémie multipliait par 2,64 le risque d'avoir une CRP pathologique chez les patients fébriles. Cependant, il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la survenue d'une CRP pathologique chez les patients en ce qui concerne leurs états nutritionnels ou la sévérité de l'anémie. Dans leur étude en Ouganda, Opoka et al avait trouvé que l'anémie multipliait par 1,8 le risque pour un patient d'avoir une CRP élevée et ont fait le même constat que nous en ce qui concerne l'état nutritionnel (10). Une étude antérieure aussi avait fait le même constat sur l'anémie et l'élévation des protéines inflammatoires (11). En

effet, Il est reconnu que divers facteurs étiologiques conduisent à l'anémie, voir sévère par l'une des trois voies physiopathologiques suivantes : hémolyse, perte sanguine aiguë ou chronique et dysérythropoïèse (12) (13). Cependant, l'une des rares études ayant spécifiquement examiné la physiopathologie des épisodes aigus d'anémie a révélé que, quelle que soit l'étiologie, l'incapacité à produire des globules rouges en raison d'une insuffisance de la moelle osseuse était la voie finale commune de l'anémie sévère dans cette population. L'insuffisance de la moelle osseuse est supposée avoir été médiée par des mécanismes inflammatoires avec une régulation négative de la production d'érythropoïétine. (13). Ceci peut donc justifier nos résultats.

Nous avons constaté que le paludisme grave multipliait par 8,78 le risque d'avoir une CRP pathologique chez les patients fébriles. Il n'y a pas de différence statistiquement significative dans la survenue d'une CRP pathologique chez les patients en ce qui concerne l'association paludisme grave et infection bactérienne avérée ou l'infection avérée et l'infection probable.

Plusieurs auteurs ont ce même que nous. En effet, Lubell and al. (4), Bhardwa and al (14), Sarfo and al (15) et Escadafal and al (3) ont noté que la CRP était plus élevée en cas de paludisme que d'autres infections. Verbakel and al (16) ont cependant noté que la CRP peut discriminer une infection bactérienne d'autres infections dont palustres à partir d'un certain seuil de CRP plus élevé.

CONCLUSION

La prévalence de CRP pathologique est très élevée chez les patients de 15 ans et moins hospitalisés pour fièvre. Le paludisme multiplie ce risque. Une étude sur la recherche de seuil de discrimination pour le paludisme et les infections bactériennes doit être conduite pour une meilleure prise en charge.

REFERENCES

- Hopkins H, Bruxvoort KJ, Cairns ME, et al. Impact of introduction of rapid diagnostic tests for malaria on antibiotic prescribing: analysis of observational and randomised studies in public and private healthcare settings. *BMJ* 2017;**356**:j1054
- Greer RC, Intralawan D, Mukaka M, et al. Retrospective review of the management of acute infections and the indications for antibiotic prescription in primary care in northern Thailand. *BMJ Open* 2018;**8**:e022250
- Escadafal C, Incardona S, Fernandez-Carballo BL, et al. The good and the bad: using C reactive protein to distinguish bacterial from non-bacterial infection among febrile patients in low-resource settings. *BMJ Global Health* 2020;**5**:e002396.
- Lubell Y, Blacksell SD, Dunachie S, et al. Performance of C-reactive protein and procalcitonin to distinguish viral from bacterial and malarial causes of fever in Southeast Asia. *BMC Infect Dis* 2015;**15**:511.
- Mahende C, Ngasala B, Lusingu J, et al. Profile of C-reactive protein, white cells and neutrophil populations in febrile children from rural north-eastern Tanzania. *Pan Afr Med J* 2017;**26**:51
- Mueller TC, Siv S, Khim N, et al. Acute undifferentiated febrile illness in rural Cambodia: a 3-year prospective observational study. *PLoS One* 2014;**9**:e95868
- Isa HM, Mohroofi AD, Alkhan FN, Hasan AZ, Alkubisi MM, Alhewaizem SS, Khalifa SI, Alromaihi NG. C-Reactive Protein Levels in Children with Acute Bronchiolitis. *Int J Pediatr*. 2022 May 23;2022:1311936. doi: 10.1155/2022/1311936. PMID: 35655792; PMCID: PMC9152401
- Segal, I., Ehrlichman, M., Urbach, J., & Bar-Meir, M. (2014). *Use of time from fever onset improves the diagnostic accuracy of C-reactive protein in identifying bacterial infections*. *Archives of Disease in Childhood*, 99(11), 974–978
- Janković B, Pasić S, Marković M, Veljković D, Milčić M. Koncentracije C-reaktivnog proteina tokom početnog lečenja sepse kod novorođjenceta [C-reactive protein concentrations during initial (empiric) treatment of neonatal sepsis]. *Srp Arh Celok Lek*. 2001 May-Jun;129 Suppl 1:17-22.
- Opoka RO, Conroy AL, Waiswa A, Wasswa R, Tumwine JK, Karamagi C, John CC. Severe Anemia Is Associated with Systemic Inflammation in Young Children Presenting to a Tertiary Hospital in Uganda. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Dec;103(6):2574-2580
- Namaste SM, et al. 2017. Adjusting ferritin concentrations for inflammation: biomarkers reflecting inflammation and nutritional determinants of anemia (BRINDA) project. *Am J Clin Nutr* 106: 359s–371s
- Perkins DJ, Were T, Davenport GC, Kempaiah P, Hittner JB, Ong'echa JM, 2011. Severe malarial anemia: innate immunity and pathogenesis. *Int J Biol Sci* 7: 1427–1442
- Boele van Hensbroek M, Calis JC, Phiri KS, Vet R, Munthali F, Kraaijenhagen R, van den Berg H, Faragher B, Bates I, Molyneux ME, 2010. Pathophysiological mechanisms of severe anaemia in Malawian children. *PLoS One* 5: e12589
- Bhardwaj N, Ahmed M, Sharma S, Nayak A, Anvikar A, Pande V. C-reactive protein as a prognostic marker of *Plasmodium falciparum* malaria severity. *J. Vector Borne Dis*. 2019;**56**(2):122–126
- Sarfo BO, Hahn A, Schwarz NG, et al. The usefulness of C-reactive protein in predicting malaria parasitemia in a sub-Saharan African region. *PLoS One* 2018;**13**:e0201693
- Verbakel JY, Lemiengre MB, De Burghgraeve T, et al. Point-Of-Care C reactive protein to identify serious infection in acutely ill children presenting to hospital: prospective

cohort study. Arch Dis Child
2018;103:420-6.

Citez cet article : Mopepe NJ, Tonen W T, Teandite K E, Alworonga O, Ngbonda DN. Prévalence et profil des patients fébriles âgés de 0 à 15 ans à risque de positivité de la protéine C-réactive à Kisangani, RD Congo. KisMed Mars 2023, Vol 13(1) : 600-606
