



Facteurs associés à la thrombopénie au cours des formes graves du paludisme de l'enfant dans les hôpitaux de la ville de Niamey.

Factors associated with thrombocytopenia during severe forms of childhood malaria in Niamey hospitals.

Garba M^{1,2*}, Aboubacar S^{1,2}, Georges Thomas AI^{4,5}, Boulama Mamadou BM³, Yonli Oumpounini A³, Kamaye M^{2,3}, Soumana A^{1,2}.

Mots-clés

Thrombopénie,
paludisme grave,
enfant, pronostic.

Résumé

Introduction : le paludisme grave demeure la première cause de morbidité et de mortalité des enfants en Afrique subsaharienne. La thrombopénie a été considérée comme un facteur augmentant sa létalité. L'objectif de cette étude était de déterminer les facteurs associés à la thrombopénie au cours du paludisme grave dans les services de pédiatrie des deux hôpitaux nationaux de Niamey.

Matériels et méthode : Il s'agissait d'une étude transversale qui a été conduite du 1er Mars au 30 Septembre 2022 (7 mois) dans les services de pédiatrie de l'Hôpital National Amirou Boubacar Diallo et de l'Hôpital National de Niamey. Elle a concerné les enfants de 2 mois à 15 ans atteints de paludisme grave sans autres affections associées. Les données ont été recueillies sur une fiche d'enquête préétablie. La comparaison des proportions était faite à l'aide des tests de Fischer et de Pearson. L'association était significative lorsque p était inférieur à 0,05.

Résultats : Sur 1388 patients admis pour paludisme, 377 avaient présenté un paludisme grave soit une fréquence hospitalière de 27,2%. Parmi eux, 53,5% ($n=200$) avaient une thrombopénie. Le taux médian de plaquettes était de 70219/ μ l. Près d'un enfant sur trois (33%) avait une thrombopénie sévère. Ils étaient âgés de 2 mois à 15 ans avec un sex-ratio de 1,3. Les facteurs associés à la thrombopénie étaient la densité parasitaire ($p = 0,000007$), l'anémie ($p = 0,0008$) et le coma ($p = 0,01$). Elle n'était pas associée à la mortalité ($p = 0,64$).

Conclusion : La thrombopénie est relativement fréquente au cours du paludisme grave. Cette thrombopénie n'a pas une grande influence sur la morbidité et la mortalité de l'enfant. Son pronostic controversé peut nécessiter des études multicentriques pour élucider son impact sur les formes graves du paludisme.

Keywords :

Thrombocytopenia,
severe malaria,
child, prognosis.

Abstract

Introduction: Severe malaria remains the leading cause of morbidity and mortality in children in sub-Saharan Africa. Thrombocytopenia has been considered a factor increasing its lethality. The aim of this study was to determine the factors contributing to thrombocytopenia in severe malaria in the pediatric wards of Niamey's two national hospitals.

Material and method: This was a cross-sectional study conducted from March 1 to September 30, 2022 (7 months) in the pediatric wards of the Hôpital National Amirou Boubacar Diallo and the Hôpital National de Niamey. It involved children aged 2 months

to 15 years with severe malaria and no other associated conditions. Data were collected on a pre-established survey form. Proportions were compared using Fischer and Pearson tests. The association was significant when p was less than 0.05.

Results: Of 1,388 patients admitted for malaria, 377 presented with severe malaria, representing a hospital frequency of 27.2%. Of these, 53.5% ($n=200$) had thrombocytopenia. The median platelet count was $70219/\mu\text{l}$. Almost one child in three (33%) had severe thrombocytopenia. They ranged in age from 2 months to 15 years, with a sex ratio of 1.3. Factors associated with thrombocytopenia were parasite density ($p = 0.000007$), anemia ($p = 0.0008$) and coma ($p = 0.01$). It was not associated with mortality ($p = 0.64$).

Conclusion: Thrombocytopenia is relatively common in severe malaria. Thrombocytopenia has little influence on morbidity and mortality in children. Its controversial prognosis may require multicenter studies to elucidate its impact on severe forms of malaria.

Introduction

Le paludisme est une érythrocytopathie due à des hématozoaires du genre *Plasmodium* (P.) transmis par la piqûre de moustiques du genre *Anophèles*. Parmi les 6 espèces pathogènes de l'homme, 3 sont responsables des formes graves du paludisme : *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. knowlesi*. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 247 millions de cas de paludisme étaient enregistrés en 2021 avec 619.000 décès [1,2]. Les enfants de moins de 5 ans représentaient 87% des décès associés au paludisme [3]. Ces décès sont liés aux formes graves du paludisme. Quinze critères clinico-biologiques ont été retenus par l'OMS comme facteurs de gravité du paludisme responsable des décès liés au paludisme [4]. Parmi les critères biologiques, seule l'anémie sévère a été reconnue comme facteur de gravité hématologique. La thrombopénie est fréquemment retrouvée au cours du paludisme [5,6]. Elle a même été considérée comme un marqueur biologique du paludisme chez les patients présentant un état fébrile [7]. Le mécanisme physiopathologique de cette thrombopénie n'est pas encore élucidé. Pour certains auteurs, elle serait secondaire à une aggrégation plaquettaire ou une séquestration microvasculaire [8-10]. Dans une série de cas pédiatriques rapportée au Sénégal [11], la thrombopénie sévère au cours des formes

neurologiques du paludisme est associée à une mortalité élevée. D'autres auteurs [12] ont rapporté qu'il y'a une association significative entre la thrombopénie sévère et la mortalité au cours des formes graves du paludisme. Comme on le voit, la thrombopénie peut être un facteur de risque de morbidité et de mortalité au cours des formes graves du paludisme. Peu d'études ont été menées dans notre contexte sur l'impact de la thrombopénie sur le pronostic du paludisme. D'où la motivation pour ce travail dont l'objectif était de déterminer les facteurs associés à la thrombopénie au cours du paludisme grave dans les services de pédiatrie des deux hôpitaux nationaux de Niamey.

Affiliations :

1. Service de pédiatrie Hôpital National Amirou Boubacar Diallo Niamey
2. Faculté des sciences de la santé, Université Abdou Moumouni de Niamey (UAM de Niamey)
3. Service de pédiatrie, Hôpital National de Zinder, Faculté des sciences de la santé, Université André Salifou, Zinder
4. Service de pédiatrie, Hôpital National de Niamey

***Auteur correspondant :** Dr Moumouni GARBA, BP 10146, no1986, rue 002 Université, Com V, Niamey, Niger. Mail : djademoumouni@gmail.com ; Tel (+227) 93 87 30 50

Matériels et méthode

Nous avons conduit une étude transversale de 7 mois (1er Mars 2022 au 30 Septembre 2022) dans les services de pédiatrie des hôpitaux nationaux de la ville de Niamey. Nous avons inclus tous les patients âgés de 2 mois à 15 ans hospitalisés pour formes graves du paludisme. Nous avons exclu les patients qui avaient une hémopathie maligne ou toute autre maladie chronique pouvant affecter l'hémogramme. Le diagnostic de paludisme grave a été retenu sur un état fébrile avec une goutte épaisse positive et/ou un test de diagnostic rapide (TDR) positif au *Plasmodium falciparum*, qui répondait aux critères de gravité du paludisme de l'OMS [4]. La variable dépendante principale était la survenue de la thrombopénie. Les variables indépendantes étudiées étaient les caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe, provenance) ; cliniques (durée d'évolution des symptômes, le motif de consultation/référence, l'état nutritionnel, le type clinique) ; les éléments biologiques (la CRP, le TDR, la goutte épaisse et densité parasitaire (GE/DP), la glycémie, l'urémie, la créatininémie, la bilirubinémie...) ; les éléments thérapeutiques (antipaludiques, transfusion, traitement symptomatiques) et enfin les éléments pronostiques (guérison, décès, séquelles, sortie contre avis médical). L'état nutritionnel a été évalué sur le rapport poids/taille comparé au z score de l'OMS. Un état nutritionnel normal est un rapport poids/taille compris entre la médiane et moins un. Une dénutrition aiguë modérée est un z score compris entre - 2 et - 3. Une dénutrition aiguë sévère est définie par un rapport poids/taille strictement inférieur à - 3 z score. La thrombopénie était classée en : thrombopénie sévère un taux de plaquettes inférieur à 20.000/ μ l, une thrombopénie moyenne un taux de plaquettes compris entre 50.000 à 20.000/ μ l, la thrombopénie modérée un taux de plaquettes supérieur à 50.000, mais inférieur à 74.000/ μ l, une thrombopénie légère

toute thrombopénie supérieure à 75.000, mais inférieure à 150.000/ μ l [13]. En référence aux recommandations de l'OMS, tous les patients avaient reçu de l'Artésunate comme traitement antipaludique [13].

L'analyse des données a été effectuée à l'aide des logiciels Epi Info version 7.2.2.6 et R Studio. L'association entre les variables qualitatives a été faite à l'aide du test de Chi² de Pearson et le test exact de Fisher. Le test est significatif si le p-value est inférieur à 0,05. La quantification du risque a été calculée par l'estimation de l'Odds Ratio (OR) et de l'intervalle de confiance (IC) fixé à 95%.

Le consentement éclairé des parents a été recherché avant l'inclusion dans l'étude. L'analyse des données a été faite dans le respect de la confidentialité conformément au secret médical.

Résultats

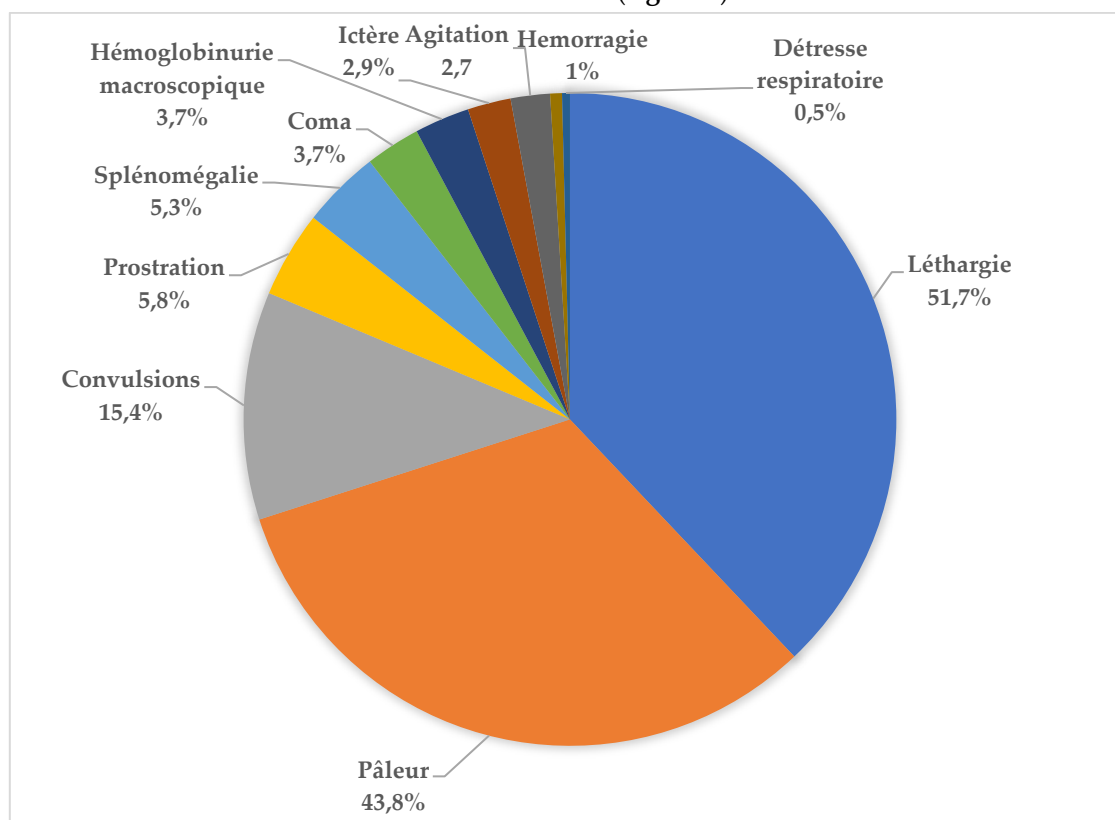
Nous avons enregistré 1388 patients hospitalisés pour paludisme dans les services de pédiatrie des deux hôpitaux nationaux de la ville de Niamey au cours de la durée de l'étude. Parmi ces patients, 377 étaient des formes graves de paludisme soit une prévalence hospitalière de 27,2%. Une thrombopénie était retrouvée chez 53,1% de ces formes graves. Elle était sévère dans 33% des cas, modérée dans 45% des cas et légère pour le reste 22% des cas. Le taux médian de plaquettes était de 70.219 éléments / μ l $\pm$ 20.000 avec des extrêmes de 12.000 et 149.000/ μ l. Le **tableau I** résume les caractéristiques sociodémographiques des patients. La forme grave du paludisme a été retrouvée chez 55,7% des garçons avec un sex-ratio à 1,3. La tranche d'âge de 24 à 59 mois était la plus représentée avec 36,6% des formes graves de paludisme. L'âge moyen de l'échantillon était de 46,5 mois $\pm$ 15.2 avec des extrêmes de 2 et 180 mois. Dans 65,2% des cas, les patients proviennent de zone urbaine. Le délai d'admission de moins de 4 jours était plus fréquent (45,1 %).

Tableau II: caractéristiques sociodémographiques des patients (n=377)

Variables	Effectif	Pourcentage
Sexe		
Féminin	167	44,3
Masculin	210	55,7
Tranches d'âge (mois)		
2 à 23	120	31,8
24 à 59	138	36,6
≥60	119	31,6
Résidence		
Rurale	131	34,8
Urbaine	246	65,2

Le délai moyen avant hospitalisation était de $5,7 \pm 2,1$ jours avec des extrêmes variant de 1 à 15 jours. La GE était positive chez 89,4% des patients et le TDR+ chez 10,6% des patients. La densité parasitaire était <1000 parasites/ μ l dans 62,6% des cas. Les principaux motifs de référence étaient la léthargie/fièvre (54,6%), les convulsions (37,7%) et la pâleur/anémie (36,3%). Il faut noter que 99,5% étaient fébriles à l'admission.

Les principaux signes physiques à l'admission des patients étaient la léthargie (51,7%), la pâleur (43,8%) et les convulsions (15,4%). L'hémorragie était retrouvée dans 0,8% des cas (figure 1).

**Figure N°1 :** signes cliniques de patients à l'admission

Le paludisme grave forme neurologique (55,2%) et le paludisme grave forme anémique étaient les formes cliniques les plus retrouvées. Ces deux formes étaient associées dans 13,3% des cas. L'hypoglycémie et l'insuffisance rénale aiguë étaient retrouvées chez respectivement 11,9% et 3,5% des patients. Cent soixante-treize

patients (45,9%) avaient été transfusés avec du sang total ou du culot globulaire.

La durée moyenne d'hospitalisation était de $5,6 \pm 2,4$ jours. Sur l'ensemble des patients, 358 patients (95%) étaient sortis guéris parmi eux 5 patients avaient gardé des séquelles neurologiques. Dix-neuf patients étaient décédés soit une létalité hospitalière de 5%.

La tranche d'âge ≥ 5 ans représentait plus de 90% des cas de thrombopénie. Les enfants âgés de plus de 5 ans présenteraient 4 fois plus de risque de thrombopénie que les autres enfants

avec un OR= 4,68, IC [0,98 ; 22,36] et $p = 0,05$. La thrombopénie a été retrouvée chez 60% des patients de sexe masculin (**Tableau II**).

Tableau II : répartition de la thrombopénie en fonction du sexe et de l'âge (n=377)

Âge et sexe	Thrombopénie				
	Non ; n (%)	Oui ; n (%)	OR	IC _{IC95%} [inf-sup]	p-value
Sexe					
Féminin	87 (49,1)	80 (40,0)	1,45	[0,96 ; 2,18]	0,07
Masculin	90 (50,9)	120 (60,0)			
Âge					
<5 ans	8 (4,5)	2 (1,0)	4,68	[0,98 ; 22,36]	0,05
≥ 5 ans	169 (95,5)	198 (99,0)			

Ce dernier constituerait un facteur de risque non significatif de la survenue de thrombopénie (OR=1,45 avec IC [0,96 ; 2,18] et $p = 0,07$). Moins de 38% des patients qui avaient une malnutrition (modérée et sévère) avaient présenté une thrombopénie. La malnutrition constituerait un facteur protecteur non significatif de la survenue de thrombopénie au cours du paludisme grave (OR=0,97 avec IC [0,64 ; 1,47] et $p = 0,91$). Les patients provenant de zone rurale avaient présenté moins de thrombopénie (35,5%). La résidence rurale constituerait un facteur protecteur non significatif dans la survenue de la thrombopénie (OR=0,93 avec IC [0,61 ; 1,42] et $P = 0,82$).

La thrombopénie a été retrouvée chez plus de la moitié des patients avec la forme anémique du paludisme. Cette forme de paludisme grave exposerait à près de 2 fois plus de risque de présenter une thrombopénie (OR=1,95 avec IC [1,28 ; 2,95] et $p = 0,001$). En plus des formes anémiques, le neuropoludisme constituerait un facteur de risque non significatif de la survenue de thrombopénie (OR=1,15 avec IC [0,75 ; 1,76] et $p = 0,51$). Pris isolément, le coma et les convulsions exposeraient respectivement à 5 fois et 0,5 fois au risque de thrombopénie (**tableau III**). La thrombopénie est beaucoup plus fréquente chez les patients avec une

densité parasitaire ≥ 1000 parasites/ μ l. La parasitémie ≥ 1000 constituerait un facteur de risque significatif dans la survenue de la thrombopénie (OR=2,71 avec IC [1,74 ; 4,19] et $p = 0,000007$). Il n'a pas été retrouvé une association significative entre la thrombopénie et la létalité (IC [0,31 ; 1,98] et $p = 0,64$).

Discussion

Nous avons mené une étude transversale de 7 mois sur les facteurs associés à la thrombopénie au cours des formes graves du paludisme chez l'enfant dans les services de pédiatrie des deux hôpitaux nationaux de la ville de Niamey. Les principales limites de notre étude étaient la taille relativement petite de l'échantillon qui peut limiter la puissance des tests statistiques, l'inaccessibilité financière de certains bilans comme la fonction rénale et l'ionogramme sanguin par les patients rendant beaucoup de dossiers incomplets. Malgré ces limites nous avons obtenu des résultats assez solides pour tirer des conclusions.

L'étude nous a permis de trouver une fréquence hospitalière de 27,2% des formes graves du paludisme. La thrombopénie a été retrouvée chez 53,1% des patients et plus du tiers de ces patients avaient une thrombopénie sévère.

Tableau III : relation entre la thrombopénie et certains signes cliniques de paludisme grave (n=377).

Signes cliniques	Thrombopénie		OR	IC _{IC95%} [inf-sup]	P
	Non	Oui			
Pâleur/Anémie					
Non	116 (65,54)	96 (48,00)	2,06	[1,35 ; 3,12]	0,00084
Oui	61 (34,46)	104 (52,00)			
Ictère					
Non	170 (96,05)	196 (98,00)	0,49	[0,14 ; 1,72]	0,36
Oui	7 (3,95)	4 (2,00)			
Coma					
Non	175 (98,87)	188 (94,00)	5,58	[1,23 ; 25,3]	0,01
Oui	2 (1,13)	12 (6,00)			
Convulsions					
Non	139 (78,53)	180 (90,00)	0,46	[0,22 ; 0,79]	0,002
Oui	38 (21,47)	20 (10,00)			
Hémoglobininurie					
Non	170 (96,05)	193 (96,5)	0,88	[0,3 ; 2,56]	1
Oui	7 (3,95)	7 (3,5)			

Les facteurs de risque de survenue de la thrombopénie étaient l'anémie, l'hyperparasitémie, le coma. Il faut noter que la thrombopénie n'est pas liée statistiquement au décès.

Les formes graves du paludisme grave représentaient 27,2% dans notre étude. Dans certaines séries de la sous-région [14,15], les formes graves du paludisme sont rapportées à une fréquence au tour de 32%. D'autres auteurs [16, 17] avaient rapporté une fréquence des formes graves plus faible moins de 11% dans des zones d'endémie palustre. Nous n'avons d'explication fiable par rapport à cette différence de fréquence des formes graves du paludisme. Toutefois, notre étude a été menée dans un centre tertiaire de la pyramide sanitaire.

La thrombopénie a été retrouvée dans 53,1% dans cette étude. Une thrombopénie au cours du paludisme est fréquente. Elle a été rapportée par plusieurs auteurs dans la littérature au cours du paludisme grave. Effet, Gebreweld et al en Ethiopie [6] rapportaient 60,2% de thrombopénie dans les formes graves. Pour

Allyson au Brésil [18], elle a concerné 71,4% des cas graves, et 78,7% des cas pour Punath en Inde [19]. Pour plusieurs auteurs [9,10] cette thrombopénie serait secondaire à une agrégation plaquettaire autour des hématies parasitées et/ou une destruction immunologique des thrombocytes.

La thrombopénie a été retrouvée chez près de 60% des patients de sexe masculin dans notre étude. Plusieurs séries [14,15,16,17] de la sous-région avaient rapporté une prédominance du sexe masculin dans la survenue de la thrombopénie au cours des formes graves du paludisme de l'enfant. Par contre, d'autres auteurs [20, 21] avaient rapporté une prédominance féminine sans justification particulière. Dans notre étude, la thrombopénie a été retrouvée beaucoup plus chez les enfants âgés de plus de 5 ans. Nous ne savons pas pour le moment si c'est un biais de sélection ou c'est un fait fortuit. Pour le moment nous n'avons pas trouvé dans la littérature une explication plausible à cet état de fait. Nous avons trouvé que la malnutrition serait un facteur protecteur de la survenue de la thrombopénie au cours du

paludisme. C'est un fait de hasard ou l'immunodépression au cours de la malnutrition protégerait les enfants de la survenue de la thrombopénie ? Nous avons également constaté que les enfants vivant en zone rurale présentaient moins de thrombopénie que ceux vivant en zone urbaine. Le paludisme sévit de manière endémique en ville comme en campagne nous n'avons pas pour le moment d'explication à ce phénomène. Une étude multicentrique ou avec un échantillon de très grande taille permettrait de trouver une explication plausible à la situation. Dans notre étude, les formes cliniques associées à la thrombopénie étaient : le neuropaludisme (55,2%), le paludisme grave forme anémique (29,7%) et les formes mixtes (13,3%). Ces résultats ont été rapportés par plusieurs auteurs [14,15,16].

Les troubles neurologiques (coma, prostration et convulsions répétées) seraient secondaires à l'aggrégation des hématies parasitées par cyto-adhérence ou auto-agglutination avec la participation des plaquettes, réduisant le flux sanguin au niveau des micro-vaisseaux profonds, principalement cérébraux avec comme conséquence une hypoxie ou hypoglycémie. La rupture paroxystique des schizontes est susceptible de libérer de grandes quantités de toxines à l'origine de lésions cellulaires responsables de crises convulsives [20, 22]. A propos du coma, l'étude sénégalaise avait noté une association significative entre l'amélioration du niveau de conscience et l'élévation du taux des plaquettes, suggérant une valeur pronostique de la thrombopénie inférieure à 100 000 thrombocytes/mm³ dans le neuropaludisme [23].

Malgré la prévalence relativement importante dans notre étude de la thrombopénie sévère (33%), les saignements n'ont été observés que dans 1,5% des cas. Il est admis que malgré la thrombopénie sévère au cours du paludisme les saignements sont rares. Ceci à cause d'une hypersensibilité des plaquettes à l'Adénosine

Di phosphate (ADP) qui augmenterait l'installation d'une l'hémostase primaire [24, 25].

La mortalité dans notre étude était de 5% et elle n'était pas associée à la thrombopénie ($p = 0,64$). Elle était de 11,1% dans une série de Dakar [26], 6,5% dans la série de Hanson J et al [27], 1,9% au Bénin [13], 9,6% en Côte d'Ivoire [16], 5,5% au Mali [15]. Cette mortalité reste donc variable d'une région à l'autre et le rôle de la thrombopénie sévère dans la mortalité liée au paludisme grave reste controversé. Si certains auteurs ont retrouvé une association entre la thrombopénie et la mortalité au cours du paludisme [11, 14, 17, 23], d'autres auteurs [16] tout comme notre étude ont montré que la mortalité n'était pas associée à la thrombopénie au cours du paludisme grave.

Conclusion

La thrombopénie était fréquente au cours du paludisme grave de l'enfant. Les facteurs associés à la survenue de cette thrombopénie étaient densité parasitaire, l'âge supérieur à 5 ans, les formes graves anémiques et le neuropaludisme. Nous n'avons pas trouvé une association entre cette thrombopénie et la mortalité d'une part et la survenue de saignement d'autre part. le pronostic controversé de cette thrombopénie dans la littérature mérite de faire des études plus grandes et multicentriques permettant d'élucider son impact sur les formes graves du paludisme.

Conflit d'intérêts : aucun

Références

1. World Malaria Report 2020. 20 years of global progress and challenges; 2020. Available from: <http://www.who.int/malaria/publications/worldmalaria-report-2020/report/en/> Accessed August 25, 2022.

2. WHO. Global technical strategy for malaria 2016-2030. Geneva: World Health Organization; 2015.
3. World Health Organization. Severe malaria. *Trop Med Int Health*. 2014; 19: 7–131.
4. WHO. Definitions: severe falciparum malaria. In: guidelines for the treatment of malaria. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2015.
5. Camara B, Diagne/Gueye NR, Faye PM, Fall L, Niang D, Ba MM, et al. Fréquence des signes de gravité du paludisme chez l'enfant à Dakar. *Arch Pédiatrie* 2010 ;17(7):1107-8.
6. Gebreweld A, Erkihun Y, Feleke DG, Hailu G, Fiseha T. Thrombocytopenia as a Diagnostic Marker for Malaria in Patients with Acute Febrile Illness. *J Trop Med*
7. Gupta NK, Bansal SB, Jain UC, Sahare K. Study of thrombocytopenia in patients of malaria. *Tropical Parasitol*. 2013;3(1):58–61.
8. Lacerda MVG, Mourão MPG, Coelho HCC, Santos JB. Thrombocytopenia in malaria: who cares? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106(Suppl 1):52–63.
9. De Mast Q, De Groot PG, Van Heerde WL, et al. Thrombocytopenia in early malaria is associated with GP1b shedding in absence of systemic platelet activation and consumptive coagulopathy. *Brit J Haematol*. 2010;151(5):495–503.
10. Grau GE, Mackenzie CD, Carr RA, et al. Platelet accumulation in brain microvessels in fatal pediatric cerebral malaria. *J Infect Dis*. 2003;187:461–466.
11. Gérardin P, Rogier C, Amadou SK, Jouvencel P, Brousse V, Imbert P. Prognostic value of thrombocytopenia in African children with falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 2002; 66:686–691.
12. Lampah DA, Yeo TW, Malloy M, Kenangalem E, Douglas NM, Ronaldo D, Sugiarto P, Simpson JA, Poespoprodjo JR, Anstey NM, Price RN. Severe malarial thrombocytopenia: A risk factor for mortality in Papua, Indonesia. *J Infect Dis*. 2015; 211: 623–634.
13. Tanwar GS, Khatri PC, Chahar CK, Sengar GS, Kochar A, Tanwar G, Chahar S, Khatri N et al. Thrombocytopenia in childhood malaria with special reference to *P. vivax* monoinfection: A study from Bikaner (Northwestern India). *Platelets* 2012, 23, 211–216
14. Sagbo GG, Bigot KA, Padonou C, Bagan-Tossa L, Alihonou F, Thrombopénie dans le paludisme grave chez l'enfant au CNHU HKM. *Journal africain de pédiatrie et de génétique médicale*. 2018 ; 6 : 18-25.
15. Keita M, Salif C, Dramane S, Yacouba C, S KB, Hamala T, et al. Paludisme Grave chez l'Enfant dans le District de Bamako: Aspects Épidémiologiques, Clinico-biologiques et Thérapeutiques: Paludisme grave chez l'enfant dans le district de Bamako. *Health Sci Dis*.
16. Eboua TKF, N'guessan R, Ehile-Kacou M, Boua-Kamon E, Lasme-Guillao E. Thrombopenie severe au cours du paludisme grave de l'enfant au chu de Yopougon (Cote d'Ivoire): prevalence et facteurs associes. *J Rech Sci L'Université Lomé*. 2021;23(4):335-43.
17. Okoko AR, Angouma Oya SM, Moyen E, Kambourou J, Ekouya-Bowassa G, Atanda HL, et al. Paludisme grave de l'enfant au Centre Hospitalier et Universitaire de Brazzaville. *J Pédiatrie Puériculture*. 1 déc 2016; 29(6):304-9
18. Costa AG, Chaves YO, Teixeira-Carvalho A, Ramasawmy R, Antonelli LRV, Barbosa L, et al. Increased platelet distribution width and reduced IL-2 and IL-12 are associated with thrombocytopenia in *Plasmodium vivax* malaria. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2020;115:e200080. doi: 10.1590/0074-02760200080
19. Punmath K, Dayanand KK, Chandrashekar VN, Achur RN, Kakkilaya SB, Ghosh SK, et al. Association between Inflammatory Cytokine Levels and Thrombocytopenia during *Plasmodium falciparum* and *P. vivax* Infections in South-Western Coastal Region of India. *Malar Res Treat*. 2019;2019:4296523.
20. el-Shoura S. Falciparum malaria in naturally infected humans. III. Platelet ultrastructural alterations during

- thrombocytopenia. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1993;63(4):257-62.
21. Murray CJL, Rosenfeld LC, Lim SS, Andrews KG, Foreman KJ, Haring D, et al. Global malaria mortality between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet Lond Engl*. 2012;379(9814):413-31.
 22. Skudowitz RB, Katz J, Lurie A, Levin J, Metz J. Mechanisms of Thrombocytopenia in Malignant Tertian Malaria. *Br Med J*. 1973;2(5865):515 .
 23. Imbert P, Gérardin P, Rogier C, Jouvencel P, Brousse V, Guyon P, et al. [Pertinence of the 2000 WHO criteria in non-immune children with severe malaria in Dakar, Senegal. *Bull Soc Pathol Exot* 1990. 2003;96(3):156-60.
 24. Inyang AL, Sodeinde O, Okpako DT, Essien EM. Platelet reactions after interaction with cultured *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes. *Br J Haematol*. juill 1987;66(3):375-8.
 25. Patel P, Patel M, Gamit B, Modi J, Kevadiya S, Padsala S. Thrombocytopenia in malaria: Correlation with various prevalent species. *Int J Med Sci Public Health*. 2013;2(4):946.
 26. Camara B, Diagne/Gueye NR, Faye PM, Fall L, Niang D, Ba MM, et al. Fréquence des signes de gravité du paludisme chez l'enfant à Dakar. *Arch Pédiatrie*. 1 juill 2010;17(7):1107-8.
 27. Hanson J, Phu NH, Hasan MU, Charunwatthana P, Plewes K, Maude RJ, et al. The clinical implications of thrombocytopenia in adults with severe *falciparum* malaria: a retrospective analysis. *BMC Med*. 2015; 13:97.