

Comparaison de l'efficacité de l'artémether et de la quinine dans le traitement du paludisme grave chez les enfants à Bangui, République centrafricaine

Comparison of the effectiveness of artemether and quinine for treatment of severe malaria in children, Bangui, Central African Republic

G. Bobossi-Serengbe · J.-C. Gody · R. Fioboy · J.-B. Elowa · A. Manirakiza

Reçu le 9 septembre 2014 ; accepté le 9 décembre 2014
© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2015

Résumé La prise en charge du paludisme grave est un défi majeur dans les services de soins en Afrique sub-saharienne. Cette étude porte sur l'efficacité et la tolérance de l'artémether et la quinine sur le paludisme grave au Complexe pédiatrique de Bangui en République centrafricaine. Un total de 212 enfants atteints de paludisme grave et âgés de 6 à 59 mois a été inclus dans cette étude (108 traités par de l'artémether et 104 enfants traités par de la quinine) sur 1 125 hospitalisations, soit une proportion de 18,8 %. L'anémie (58,5 %) et les convulsions (33,5 %) étaient les principaux syndromes observés. Au troisième jour de prise en charge, une régression des signes clinique et une clairance parasitaire ont été observées dans 98,1 % des enfants traités par de l'artémether et dans la proportion de 97,1 % des enfants traités par de la quinine. La létalité a été de 2,3 % due aux formes anémiques et neurologiques. Ces résultats montrent que l'artémether et la quinine ont une efficacité similaire. Associée aux soins adéquats, l'utilisation de ces médicaments permet de réduire significativement la mortalité du paludisme grave.

Mots clés Paludisme grave · Artémether · Quinine · Enfants · République centrafricaine · Afrique intertropicale

Abstract The management of severe malaria is a major challenge in the health care services in sub-Saharan Africa. This study aimed to assess the efficacy and safety of artemether and quinine in severe malaria at Complexe pédiatrique of Bangui, Central African Republic. A total of 212 children among 1125 hospital admissions (18.8%), and aged 6 to 59 months were randomly treated with artemether and quinine. Anemia (58.5%) and seizures (33.5%) were the major syndromes observed. On the third day of follow up, a regression of clinical signs and parasite clearance were observed in 98.1% of children treated with artemether and 97.1% of children treated with quinine. The death rate was 2.3% due to anemic and neurological forms. These findings show that the artemether and quinine have similar efficacy. Hence, associated with adequate intensive health care, the use of these antimalarial drugs can significantly reduce mortality from severe malaria in the Central African Republic.

Keywords Severe malaria · Artemether · Quinine · Children · Central African Republic · Sub-Saharan Africa

Introduction

Le nombre d'épisodes de paludisme a été estimé à 216 millions dans le monde en 2010, dont 81 % (ou 174 millions de cas) en Afrique. La mortalité attribuable au paludisme a été estimée à 655 000, dont une proportion de 91 % est rapportée sur le continent africain. Le paludisme à *Plasmodium falciparum* est le seul paludisme potentiellement mortel. En zone d'endémie, ce sont les enfants, qui n'ont pas encore acquis d'immunité antipalustre (entre 6 mois et 4 ans), qui sont les premières victimes, avec 86 % de décès avant l'âge de 5 ans [19]. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini en 2000 le paludisme grave comme la présence de

G. Bobossi-Serengbe · J.-C. Gody · R. Fioboy · J.-B. Elowa
Université de Bangui, Avenue des Martyrs,
BP 1450, Bangui, République centrafricaine

G. Bobossi-Serengbe · J.-C. Gody · R. Fioboy
Complexe pédiatrique de Bangui, Ministère de la santé,
de la population et de la lutte contre le VIH/SIDA,
BP 883, Bangui, République centrafricaine

A. Manirakiza (✉)
Institut Pasteur de Bangui, Avenue Pasteur, BP 923 Bangui,
République centrafricaine
e-mail : amanirak@yahoo.fr

formes asexuées de *P. falciparum* dans le sang associée à un ou plusieurs critères dits majeurs [18]. Ces critères permettent au clinicien de porter un diagnostic de paludisme grave sur des éléments purement cliniques avant une éventuelle confirmation de laboratoire. Trois choix thérapeutiques sont recommandés pour le traitement du paludisme grave chez l'enfant : artesunate par voie intraveineuse (IV) ou en injection intramusculaire (IM), quinine en IV (perfusion) ou en IM fractionnée et artemether en IM [17]. L'efficacité de l'artémisinine et la quinine pour le traitement du paludisme sont similaires [8,13], l'artémether serait un traitement de recours en cas de résistance à la quinine [12]. L'objectif de cette étude est de comparer la réponse clinique et parasitologique du paludisme grave dans un groupe d'enfants traités par de la quinine et un groupe d'enfants traités par de l'artémether en République centrafricaine.

Méthodes

Cadre d'étude

Cette étude a été réalisée au Complexe pédiatrique de Bangui. Cette structure sanitaire est l'unique établissement hospitalier de référence de la République centrafricaine qui assure les soins thérapeutiques des enfants. Dans ce pays, *P. falciparum* est l'espèce dominante avec 99 % des cas de paludisme (Institut Pasteur de Bangui, données non publiées). La ville de Bangui est située dans la région sud du pays, où la transmission du paludisme est continue et intense tout au long de l'année, avec un pic pendant la saison pluvieuse (entre juin et novembre). C'est une région où la saison de pluie est longue (jusqu'à huit mois par an). La transmission du paludisme y est donc pérenne (paludisme stable).

Population d'étude

Les enfants âgés de moins de 6 à 59 mois ans qui présentaient des signes cliniques de paludisme grave étaient éligibles [14,18]. Ils ont été inclus dans l'étude lorsque le résultat d'analyse de la goutte épaisse était positif et après consentement éclairé des parents ou tuteurs. Les enfants chez qui la quinine était contre-indiquée (anémie sévère, ictère ou hémoglobinémie) n'ont pas été inclus dans l'étude.

Taille de l'échantillon de l'étude

La formule $n = (2 p (1-p) (z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2) / \Delta^2$ a été utilisée pour calculer la taille de l'échantillon. Les calculs ont été basés sur 98 % la probabilité de guérison (p) avec $q=1-p$, 5 % la limite de la différence des proportions considérée comme non importante entre les deux traitements (Δ), hypothèse

« standard » α égale à 0,025. Un effectif de 104 enfants a donc été nécessaire dans chaque groupe.

Déroulement de l'étude

Les patients ont été inclus progressivement dès leur arrivée aux services des urgences pédiatriques. Devant toute manifestation clinique évoquant un paludisme grave, un examen de la goutte épaisse a été réalisé. Le diagnostic de paludisme grave a été formellement établi lorsque le résultat de la goutte épaisse était positif. Une liste de tirage au sort a été préalablement établie par bloc de 4 [6]. Le traitement a été administré par ordre chronologique d'inclusion.

Tous les enfants ont été hospitalisés dans le service de soins intensifs. L'artémether a été administré en deux doses de 2 mg/kg espacées de 12 heures, puis 2 mg/kg toutes les 24 heures jusqu'à la 72^e heure. La quinine a été administrée à raison de 10 mg/kg dans 100 millilitres de sérum glucosé perfusé pendant 4 heures. Les perfusions ont été espacées de 4 heures et la cure durait 3 jours. Cette cure de quinine a été relayée par la forme en comprimés jusqu'au septième jour de traitement. Selon les formes cliniques du paludisme grave, les traitements adjuvants suivants ont été associés au traitement antipaludique: antipyrétiques, anticonvulsivants, transfusion, correction de l'hypoglycémie et correction de l'acidose métabolique. La surveillance clinique était basée sur les constantes cliniques : évolution des signes cliniques et la tolérance du traitement. La goutte épaisse et le pronostic (guérison, séquelles et décès) ont été évalués à J3 et J7.

Diagnostic du paludisme au laboratoire

Une goutte épaisse et un frottis sanguin ont été réalisés à partir du sang total obtenu sur le quatrième doigt de chaque enfant. Ces lames ont été séchées à l'air libre puis colorées avec une solution de Giemsa à 4 %. Après un nouveau séchage à l'air ambiant, une lecture a été réalisée au microscope électrique (objectif à immersion x100) pour détecter les formes asexuées de *P. falciparum*. La densité parasitaire a été déterminée pour chaque enfant sur un nombre total de 200 leucocytes en se basant sur un taux de leucocytes 8 000/microlitre. Un résultat est considéré négatif lorsqu'aucun parasite n'est détecté sur 200 leucocytes.

L'analyse du liquide céphalo-rachidien a été systématiquement réalisée chez tous les enfants qui présentaient des signes neurologiques (convulsion ou troubles de conscience).

Analyse statistique des données

Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel EpiInfo version 3.5.1 (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis). Des analyses complémentaires ont été réalisées à l'aide du logiciel MedCalc[®] [9]. Les données ont

été représentées sous forme d'effectifs et de proportions dans des tableaux de contingence ou à l'aide de graphiques. La comparaison des proportions et des moyennes (parasitémies) entre les deux groupes a été réalisée respectivement, à l'aide du test Chi-2 (ou test exact de Fisher) et t de Student pour échantillons indépendants. Les tests statistiques ont été interprétés au seuil de significativité égal à 5 %.

Résultats

Cette étude a été réalisée entre le 1^{er} juin et 31 août 2010. Un nombre total de 212 cas de paludisme grave a été recruté sur un effectif total de 1125 enfants ayant consulté aux urgences dans la même période, soit une proportion de 18,8 %. Les autres enfants présentaient un tableau de paludisme simple dans une proportion de 46,9 % (528/1125) et autres pathologies dans 34,2 % (385/1125) des cas. Le tirage au sort des cas de notre étude a permis de répartir 106 enfants dans chacun des deux groupes de traitement. Néanmoins, les parents de deux enfants ont évoqué une « allergie » à la quinine dans leurs antécédents. Ces deux enfants ont alors été mis dans le groupe traité par l'artémether. Cinq enfants traités par la quinine avaient hémoglobinurie macroscopique associée à une hyperparasitémie (>70 000 parasites/mm³). Au total, 108 cas ont été traités par de l'artémether et 104 cas ont été traités par de la quinine.

L'âge moyen des enfants inclus était de 29 mois dans le groupe artémether, et de 30 mois dans le groupe quinine. Le sex-ratio (M/F) était de 0,8 (96/116). Le paludisme grave est plus fréquent dans la tranche d'âge de 13 à 36 mois (Tableau 1).

La fièvre (77,8 %), l'anémie (58,5 %) et les convulsions (33,5 %) ont été les principales manifestations cliniques chez les enfants à l'inclusion (Tableau 2).

Les formes anémiques et neurologiques ont été les plus observées. La forme anémique représentait 67,3 % des cas dans le groupe artémether et 50,0 % des cas dans le groupe quinine (Tableau 3).

À l'inclusion, la parasitémie moyenne était de 28 995 parasites/mm³ (écart-type = 20 983) dans le groupe traité par de l'artémether et 26 436 parasites/mm³ (écart-type = 19.540)

dans le groupe traité par de la quinine (test t de Student: P = 0,3).

À J3 de traitement, 11 enfants (10,6 %) avaient une goutte épaisse positive dans le groupe traité par de la quinine, contre 18 enfants (16,7 %) avec une goutte épaisse positive dans le groupe traité par de l'artémether (P=0,2). La parasitémie moyenne était de 157 parasites/mm³ (écart-type=387) dans le groupe traité par de l'artémether et 99 parasites/mm³ (écart-type= 338) dans le groupe traité par de la quinine (test t de Student: P = 0,2). La figure 1 montre l'évolution entre la parasitémie à J0 et à J3. À J7 toutes les gouttes épaisses étaient négatives.

À partir du troisième jour de traitement, nous avons observé une rémission de tous les signes cliniques du paludisme grave chez 106 enfants dans le groupe traité par de l'artémether (98,1 %) et chez 101 enfants dans le groupe traité par de la quinine (97,1 %). Aucune complication imputable aux deux médicaments n'a été observée.

La mortalité due au paludisme était égale à 2,3 % (5/212). Ces cas de décès se répartissaient de manière suivante : une forme anémique et deux formes neurologiques sous artémether, une forme anémique et une forme neurologique sous quinine. Ces enfants étaient tous âgés de moins de 24 mois.

Discussion

Les résultats de cette étude montrent une efficacité similaire entre le traitement par de l'artémether et la quinine chez les enfants atteints de paludisme grave. Ces traitements sont bien tolérés, et nous avons observé une régression de signes cliniques et une clairance parasitaire significatives au troisième jour de traitement. Ces résultats corroborent celui observé au Mali [10] et la synthèse des travaux antérieurs réalisée par Ambroise-Thomas [1]. Néanmoins, l'utilisation de l'artémether offre un avantage d'être moins contraignante du fait de sa voie d'administration. Par contre, le risque d'émergence des résistances à l'artémether est une limite majeure à l'utilisation de cette monothérapie.

Tableau 1 Répartition des enfants atteints de paludisme grave selon le sexe, tranche d'âge et protocole thérapeutique / *Distribution of children with severe malaria according to sex, age and therapeutic protocol.*

Age (mois)	Artémether		P	Quinine		Valeur de P
	Féminin (%)	Masculin (%)		Féminin (%)	Masculin (%)	
6-12	7 (46,6)	8 (53,4)	0,60	7 (46,6)	8 (53,4)	0,05
13-24	20 (57,1)	15 (42,9)		12 (36,4)	21 (63,6)	
25-36	22 (66,6)	11 (33,4)		14 (53,8)	12 (46,2)	
37-48	9 (56,2)	7 (43,8)		14 (60,9)	9 (39,1)	
49-59	5 (55,5)	4 (44,5)		6 (85,7)	1 (14,3)	

Tableau 2 Répartition des enfants atteints de paludisme grave selon le motif de consultation et selon le protocole thérapeutique / *Distribution of children with severe malaria according to the reasons for consultation and therapeutic protocol.*

Motifs de consultation	Traitement		Valeur de <i>P</i>
	Artémether (%)	Quinine (%)	
Fièvre	80 (74,1)	85 (81,7)	0,8
Pâleur	70 (64,8)	54 (49,0)	0,01
Convulsion	40 (37,0)	31 (29,8)	0,6
Trouble de conscience	12 (11,1)	18 (17,3)	0,3
Ictère	0 (0,0)	8 (7,7)	0,006
Hémoglobinurie	0 (0,0)	5 (4,8)	0,06
Prostration	1 (0,9)	3 (2,8)	0,6
Polypnée	2 (1,8)	0 (0,0)	0,2
Rétraction palpébrale	1 (0,9)	0 (0,0)	0,5

Tableau 3 Répartition des patients en fonction des formes cliniques du paludisme grave et selon le protocole thérapeutique / *Distribution of patients according to clinical forms of severe malaria and therapeutic protocol.*

Formes graves identifiées	Traitement		Valeur de <i>P</i>
	Artémether (%)	Quinine (%)	
Forme anémique	70 (64,8)	54 (51,9)	0,01
Forme neurologique	30 (27,8)	38 (36,5)	0,3
Hyperparasitémie	5 (4,6)	12 (11,5)	0,7
Détresse respiratoire	2 (1,8)	0 (0,0)	0,2
Hypoglycémie	1 (0,9)	0 (0,0)	0,5

Nous avons également observé que cette forme de paludisme représente près du cinquième des hospitalisations au Complexe pédiatrique de Bangui. Ce résultat est similaire à celui qui est rapporté au Burkina Faso [3]. L'âge compris entre 12 et 36 mois constitue un risque de paludisme grave, du fait que le bas âge constitue un facteur de risque très important de paludisme grave [4,15]. Néanmoins, le nombre des formes graves de paludisme a régressé par rapport à nos résultats antérieurs où nous avons noté une proportion de 42 % des enfants admis aux urgences [11]. Cette décroissance du nombre de cas serait due au fait que les parents des enfants prennent conscience de l'intérêt de venir en consultation avant l'évolution du paludisme vers les formes graves.

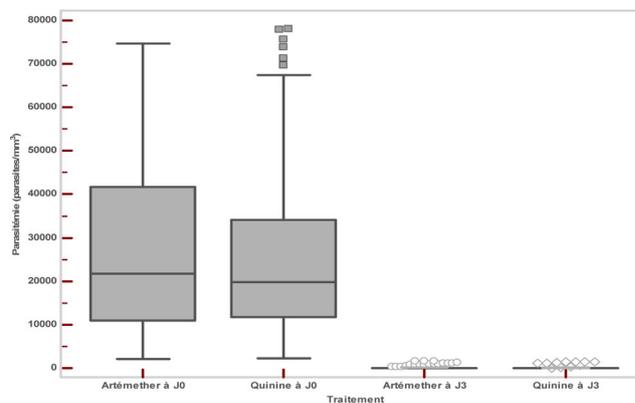


Fig. 1 Comparaison de la parasitémie entre J0 et J3 selon le protocole thérapeutique / *Comparison of parasitemia from to according to the therapeutic protocol*

La forme anémique est la plus fréquente des manifestations du paludisme grave. Ce profil clinique est classique chez l'enfant en Afrique sub-saharienne. L'anémie prédomine chez les enfants à très bas âge quel que soit le niveau de la transmission, en raison d'un volume globulaire total moins important, alors que le neuropaludisme est plus fréquent à l'âge avancé [7].

La mortalité fréquente dans les formes neurologiques et anémiques est due à l'atteinte des organes vitaux suite aux lésions cérébrales ainsi que des complications cardiaques et respiratoires [3,5,16]. Par contre, la létalité observée dans notre étude est relativement très basse par rapport à celle observée dans certaines études antérieures telles que présentées par « Artemether-Quinine Meta-analysis Study Group » [2]. Dans cette méta-analyse, la mortalité moyenne est égale à 14 % dans les groupes traités l'artémether et 17 % pour la quinine. Dans notre étude, la prise en charge des enfants dans des conditions optimales du service de soins intensifs expliquerait la faible létalité observée. Cette méta-analyse concerne une population de malades adultes et enfants, ce qui pourrait expliquer aussi les différences de mortalités.

Conclusion

Cette étude a démontré une efficacité similaire entre le traitement du paludisme grave par de l'artémether et la quinine chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Nous avons également observé une relative très faible mortalité dans les deux groupes de traitement. L'utilisation de ces médicaments, associée aux soins intensifs adéquats, permet donc de réduire significativement la létalité du paludisme grave en République centrafricaine.

Conflit d'intérêt les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Ambroise-Thomas P (1997) L'artéméther intramusculaire dans le traitement des paludismes graves : synthèse des résultats actuels. *Méd Trop (Mars)* 57(3):289–93
- Artemether-Quinine Meta-analysis Study Group (2001) A meta-analysis using individual patient data of trials comparing artemether with quinine in the treatment of severe *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 95(6):637–50
- Assiznadi JK, Adbodjan-Djossouf OA, Ayewada K, et al (2001) Prise en charge du paludisme. Service du Pédiatrie, CHU de Tokoin (Togo). *Développement et Santé* 153
- Bobossi-Serengbe G, Mukeshimana T, Fioboy R, Ayivi B (2006) Le paludisme grave de l'enfant à l'hôpital préfectoral de Bouar (Centrafrique). *Méd Afr Noire* 53:219–23
- Ekvall H (2003) Malaria and anemia. *Curr Opin Hematol* 10(2):108–14
- <http://www.randomization.com> (accédé le 20 Juin 2011)
- Imbert P, Banerjee A (2002) Paludisme de l'enfant, EMC 4-320-A-20 Maladies infectieuses, 8 - 507 - A - 30, 2002, 24 p
- McIntosh HM, Olliaro P (2000) Artemisinin derivatives for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000527
- MedCalc Statistical Software version 13.3.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014).
- Minta D, Sissoko M, Sidibe I, et al (2005) Efficacité et tolérance de l'artéméther dans le traitement du paludisme grave et compliqué au Mali. *Mali Méd* 20(1-2):28–32
- Nambei WS, Doui-Doumnga A, Bobossi G, et al (2008) Efficacité de l'artéméther dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* chez l'enfant de 6 à 60 mois à Bangui (Centrafrique). *Santé* 18(1):49–53
- Pittler MH, Ernst E (1999) Artemether for severe malaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 28(3):597–601
- Praygod G, de Frey A, Eisenhut M (2008) Artemisinin derivatives versus quinine in treating severe malaria in children: a systematic review. *Malar J* 7:210
- Saïssy JM, Petrognani R, Rogier C (2007) Paludisme grave d'importation [http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca07/html/ca07_20/ca07_20.htm]
- Saïssy JM, Rouvin B, Koulmann P (2003) Paludisme grave en réanimation en 2003. *Méd Trop (Mars)* 63(3):264–5
- Senga P, Betho VM, Nzingoula S (1991) Anemia caused by malaria in children in Brazzaville. *Arch Fr Pédiatr* 48(4):299
- WHO (2010) Guidelines for the treatment of malaria – Second edition. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf], 194 p
- WHO (2000) Severe *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 94(Suppl 1):S1–90
- WHO (2010) WHO Global Malaria Programme: World Malaria Report 2010. [http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2010/worldmalariareport2010.pdf]