



ARTEMETHER ET QUININE DANS LE PALUDISME GRAVE DE L'ENFANT AU CHU-MEL DE COTONOU

ALAO MJ, YAMADJAKO S, DANGO Leila, AYEDADJOU L.

Service de Pédiatrie Générale, CHU de la Mère et de l'Enfant-Lagune de Cotonou, Bénin

05 BP 2007 Cotonou Bénin Tel 00229-97480733 Email : amomj@yahoo.fr

RESUME

Introduction : Le paludisme grave (PG) reste la première cause de mortalité des enfants au Bénin. Dans le but d'accélérer l'atteinte de l'OMD4, la prise en charge de ce fléau a été améliorée par l'utilisation de l'artéméther aux côtés de la quinine et une politique de réduction de la barrière financière. Nous faisons ici le point de ces deux changements après une année d'exercice.

Patients et méthodes : Il s'agissait d'une étude prospective descriptive et analytique ayant porté sur tous les cas de PG suivis dans le service de Pédiatrie Générale du Centre Hospitalier et Universitaire de la Mère et de l'Enfant-Lagune (CHU-MEL) de Cotonou en 2014. Le diagnostic de PG avait été fait selon les critères de l'OMS. Le traitement était fait par la quinine lorsque les signes de gravité étaient des troubles neurologiques et par l'artéméther dans les autres cas. Les variables collectées étaient les données épidémiologiques, cliniques, para-cliniques et évolutives. Les proportions étaient comparées à l'aide de test de Chi2 avec un seuil de significativité de $p < 0,05$.

Résultats : La prévalence hospitalière du PG de l'enfant en 2014 était de 45% (N=1760). Des cas de paludisme grave étaient observés durant toute l'année avec une recrudescence de mars à août. Les enfants âgés de six mois à 59 mois étaient les plus touchés. L'anémie sévère était le principal motif d'admission (66,2%) et signe de gravité (94,3%) devant les troubles neurologiques. L'artéméther était utilisé dans 52,7% des cas. L'évolution était bonne dans 90,8% des cas et mauvaise dans 8,8%. Cette létalité était de 11,4% chez les enfants traités par la quinine et 6,5% chez les enfants qui avaient reçu l'artéméther. L'hypoglycémie, l'état de choc, le coma ($p < 0,001$) et l'usage de la quinine ($p = 0,016$) étaient significativement associés au décès.

Conclusion : Les signes de gravité du paludisme grave de l'enfant sont toujours dominés par l'anémie sévère et les troubles neurologiques. L'artéméther a paru plus efficace que la quinine mais l'avenir est avec l'artésunate IV. La prévention de l'anémie chez les enfants et l'amélioration de la réanimation pédiatrique permettraient de réduire à moins de 5% le taux de létalité hospitalière.

Mots-clés : Paludisme grave, enfant, anémie, artéméther, quinine, létalité.

SUMMARY

Introduction : Severe malaria remains the leading cause of child mortality in Benin. In order to accelerate the achievement of MDG4, the management of this disease has been improved by the use of artemether alongside quinine and financial barrier reduction. Here we aim to report the outcome of these two changes after a year of implementation.

Patients and methods : This was a prospective, descriptive and analytical study conducted in 2014 on all cases of severe malaria in General Pediatrics ward of Mother and Child Teaching Hospital-Lagune. This hospital is located in Cotonou, main city in Benin Republic. The diagnosis of severe malaria was done according to WHO criteria. The treatment was done by the quinine when severity signs were neurological or hemoglobinuria and artemether in other cases. Data were collected on epidemiological, clinical, biological and immediate outcome aspects. The proportions were compared using Chi square test with a significance value of $p < 0.05$.

Results : Hospital prevalence of severe malaria in child was at 45% (N = 1760) in 2014. Severe malaria was observed throughout the year with increasing pattern from March to August. Children aged from six months to 59 months were the most affected. Severe anemia was the main referral reason (66.2%) and severity sign (94.3%). After then came neurological symptoms. Artemether was used in 52.7% of cases. Immediate outcome was good in 90.8% and bad in 8.8%. This lethality was 11.4% in children treated with quinine and 6,5% in children who received artemether. The hypoglycemia, shock, coma ($p < 0.001$) and the use of quinine ($p = 0.016$) were significantly associated with death.

Conclusion : Severity symptoms in child severe malaria are still dominated by anemia and neurological signs. Artemether appeared more effective than quinine but the future is with artesunate given through vein. The prevention of anemia in children and the improvement of pediatric intensive care would reduce to less than 5% hospital mortality rates in malaria.

Keywords : Severe malaria, child, anemia, artemether, quinine, lethality.

INTRODUCTION

Le paludisme grave (PG) reste la première cause de morbidité et de mortalité des enfants notamment de moins de cinq ans en Afrique et au Bénin [1, 2]. Dans le but d'accélérer l'atteinte des objectifs du millénaire pour le développement précisément en son point 4 (OMD4), la prise en charge de ce fléau a été améliorée par l'utilisation de l'artéméther aux côtés de la quinine qui était utilisée depuis plusieurs décennies et une politique de réduction de la barrière financière [3, 4]. Nous faisons ici le point de ces deux changements après une année d'exercice en 2014.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude prospective descriptive et analytique ayant porté sur tous les cas de paludisme grave suivis dans le service de Pédiatrie Générale de Centre Hospitalier et Uni-

versitaire de la Mère et de l'Enfant- Lagune (CHU-MEL) de Cotonou en 2014. Le diagnostic de paludisme grave avait été fait selon les critères de l'OMS édités en 2013 [3]. Le traitement était fait par la quinine en perfusion dans du sérum glucosé à 10% lorsque les signes de gravité étaient des troubles neurologiques ou une hémoglobinurie. L'artéméther en injection intramusculaire était utilisé dans les autres cas. Le choix avait été guidé par le fait que le service disposait d'une quantité limitée d'artéméther d'une part et d'autre part par le fait que l'artéméther avait une diffusion aléatoire notamment en milieu gras comme le cerveau [5]. Les variables collectées étaient les données épidémiologiques, cliniques, para-cliniques et évolutives. Les proportions avaient été comparées à l'aide du test de Chi2 carré avec un seuil de significativité de $p < 0,05$.

RESULTATS

Au total 792 enfants avaient été inclus dans cette étude représentant 45% des hospitalisations en pédiatrie générale en 2014. Des cas de paludisme grave étaient observés durant toute l'année avec une recrudescence de mars à aout et un pic en juillet comme représenté sur la figure 1.

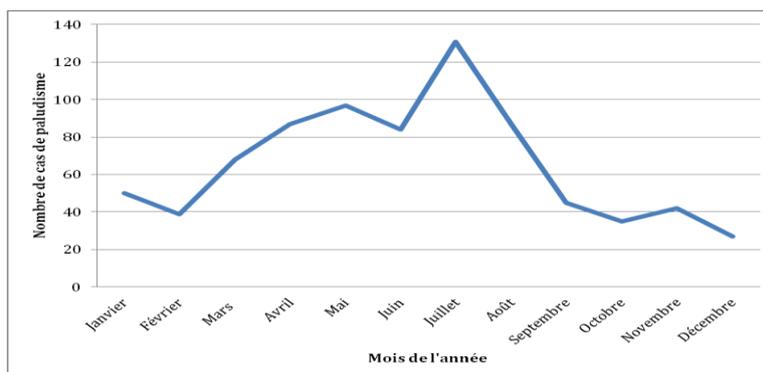


Figure 1 : Cas de paludisme grave en fonction des mois de l'année

Les enfants âgés de six mois à 59 mois étaient les plus touchés comme indiqué dans le tableau 1.

Tableau 1 : Ages des enfants atteints de paludisme grave

| Âge (mois) | Effectif | % |
|--------------|------------|--------------|
| <6 | 30 | 03,8 |
| 6 – 12 | 69 | 08,7 |
| 12 – 60 | 683 | 86,2 |
| >60 | 10 | 01,3 |
| Total | 792 | 100,0 |

Min =1, Max = 108, moyenne = 32,0, Ecart type = 16,1 mois

Les trois principaux motifs d'admission étaient l'anémie (66,2%), la fièvre (18,7%) et les con-

vulsions (5,7%) comme présenté dans le tableau 2.

Tableau 2 : Motifs d'admission des enfants suivis pour paludisme grave.

| | Effectif | % |
|---------------------|----------|------|
| Anémie | 524 | 66,2 |
| Fièvre | 148 | 18,7 |
| Convulsions | 45 | 05,7 |
| Asthénie | 19 | 02,4 |
| Paludisme grave | 22 | 02,7 |
| Dyspnée | 14 | 01,9 |
| Coma | 13 | 01,6 |
| Vomissements | 9 | 01,1 |
| Urines coca | 4 | 00,5 |
| Insuffisance rénale | 2 | 00,3 |

Le délai avant admission était inférieur à 4 jours pour un enfant sur deux comme indiqué dans le tableau 3.

Tableau 3 : Délai (en jours) avant l'admission des enfants

| | Effectif | % |
|--------------|------------|--------------|
| 1 | 54 | 06,8 |
| 1 – 3 | 334 | 42,2 |
| 4 – 7 | 361 | 45,6 |
| >7 | 43 | 05,4 |
| Total | 792 | 100,0 |

Min =1, Max=21, Moyenne = 4,1, Ecart type = 2,3 jours

La plupart des enfants suivis (76%) dormaient selon leurs parents sous moustiquaire imprégnée d'insecticide à longue durée d'action. Les trois plus fréquents signes de gravité étaient l'anémie sévère (94,3%), les convulsions (21,2%) et le coma (13,5%) comme représenté dans le tableau 4.

Tableau 4 : Signes de gravité retrouvés

| | Effectif | % |
|--|----------|------|
| Anémie sévère | 747 | 94,3 |
| Convulsions | 168 | 21,2 |
| Coma | 107 | 13,5 |
| Hémolyse | 39 | 04,9 |
| Hypoglycémie | 22 | 02,8 |
| Hémoglobinurie | 13 | 01,6 |
| Hyperparasitemie ($\geq 250\ 000$ p/ μ l de sang) | 11 | 01,4 |
| Vomissements | 10 | 01,3 |
| Etat de choc | 6 | 00,8 |

La quinine était utilisée dans 47,3% des cas et dans les cas restant, les enfants avaient reçu de l'artémether. L'évolution était bonne dans 90,8% des cas et mauvaise dans 8,8%. Cette létalité était de 11,4% chez les enfants traités par la quinine et 6, 5% chez les enfants qui avaient reçu l'artémether. Quelques enfants étaient sortis de l'hôpital contre avis médical (0,4%). La durée d'hospitalisation était en moyenne de cinq jours avec des extrêmes allant de zéro à 36 jours. L'hypoglycémie, l'état de choc, le coma et l'usage de la quinine étaient significativement associés au décès qui survenait souvent dans les trois premiers jours d'hospitalisation comme précisé dans le tableau 5.

Tableau 5 : Facteurs associés au décès

| | Décès | | p | OR |
|-------------------------------|-------|-----|------------------|-----------------------------|
| | Oui | Non | | |
| Durée d'hospitalisation (jrs) | | | <0,001 | |
| 0 – 3 | 50 | 162 | | |
| 4 – 7 | 15 | 466 | | |
| >7 | 4 | 92 | | |
| Thérapeutique | | | 0,016 | 1,83[1,11 ; 3,04] |
| Quinine | 43 | 335 | | |
| Artémether | 27 | 387 | | |
| Coma | | | <0,001 | 4,29[2,46 ; 7,46] |
| Oui | 23 | 74 | | |
| Non | 47 | 648 | | |
| Hypoglycémie | | | <0,001 | 6,52[2,63 ; 16,16] |
| Oui | 8 | 14 | | |
| Non | 62 | 708 | | |
| Etat de choc | | | <0,001 | 21,81[3,92 ; 121,36] |
| Oui | 4 | 2 | | |
| Non | 66 | 720 | | |

DISCUSSION

La répartition mensuelle des cas de paludisme grave confirme bien le caractère endémique de la maladie même s'il y a toujours des recrudescences en période de grande saison des pluies. Cet état de chose appelle une vigilance constante et la préparation des équipes de prise en charge pour faire correctement face à ce défi multimillénaire que constitue le paludisme grave et tenter d'approcher les objectifs 4 et 6 du millénaire pour le développement [6].

La tranche d'âge la plus atteinte reste toujours les moins de cinq ans et la prédominance de l'anémie comme motif d'admission et premier signe de gravité replace en bonne position les stratégies de survie de l'enfant. En effet, l'anémie dans cette tranche d'âge n'est pas que liée au paludisme qui est une maladie hémolytique mais également à la carence martiale très fréquente chez les nourrissons et les enfants de moins de cinq ans [7]. Un accent particulier doit être mis sur la mise en œuvre des stratégies de survie dans leur volet anti-infectieux et nutritionnelle avec le traitement préventif intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine chez les gestantes, l'usage de moustiquaire imprégnée d'insecticide, la pulvérisation intra-domiciliaire, le diagnostic et le traitement précoce de tout cas de paludisme simple, l'allaitement maternel exclusif jusqu'à six mois, la bonne diversification alimentaire, la supplémentation en fer et folate dès six mois et le déparasitage systématique contre les helminthes [8, 9]. Cette étude repose la problématique de l'usage correct des moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action. En effet, plus de trois parents d'enfant sur quatre déclaraient que leurs enfants dormaient sous moustiquaire. Il est bien connu et souvent rapporté qu'il ne suffit pas de posséder des moustiquaires, mais encore faut-il savoir bien les utiliser [10].

Des actions d'éducation sont donc nécessaires à l'endroit des populations pour les amener à bien utiliser les moustiquaires et ainsi participer à la réduction du contact homme-vecteur et plus loin à l'élimination du paludisme du Bénin [11]. L'artémether s'était montré plus efficace que la quinine avec une p-value significative. Ce constat est sans surprise et vient

conforter les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé en matière de choix d'antipaludique dans le traitement du paludisme grave chez l'enfant. L'OMS avait préconisé depuis 2013, l'utilisation de l'artémether en deuxième intention en l'absence de l'artésunate injectable et bien avant la quinine [3]. La quinine reste efficace mais la durée de la clearance parasitaire est en moyenne de 48h et surtout elle est potentiellement responsable d'effets indésirables graves [12].

Les acteurs du service ont depuis peu abandonné aussi bien la quinine que l'artémether au profit de l'artésunate injectable qui à l'avantage d'être administrable par voie intraveineuse alors que l'artémether était uniquement donné par voie intramusculaire avec ses nombreuses désagrément (douleur, traumatismes vasculaire et nerveux, abcès...) [5, 13]. Le taux de létalité globale de 8,8% est un résultat encourageant puis que les taux des années antérieures étaient toujours supérieur à 10%, nous plaçant loin des 5% jugés acceptables par l'Organisation Mondiale de la Santé. Le taux obtenu avec l'artémether était bien plus meilleur démontrant la supériorité sur la quinine. Il est vrai qu'il ne s'agissait pas d'essai comparatif mais d'une étude interventionnelle avec l'allocation des traitements selon les critères édités au début de l'étude. Les facteurs liés au décès retrouvés étaient bien connus et posent encore une fois l'épineux problème d'organisation de la prise en charge des urgences pédiatriques [14]. Nous ne disposons pas en effet d'une unité équipée pour la réanimation pédiatrique avec possibilité de monitoring continu et d'intubation et de ventilation mécanique des détresses neurologiques qui sont réputées très létales chez l'enfant [15].

CONCLUSION

Les signes de gravité du paludisme grave de l'enfant sont toujours dominés par l'anémie sévère et les troubles neurologiques. L'artémether a paru plus efficace que la quinine mais l'avenir est avec l'artésunate IV. La prévention de l'anémie chez les enfants et l'amélioration de la réanimation pédiatrique permettraient de réduire à moins de 5% le taux de létalité hospitalière.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Global Burden of Disease Study 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators.** Global, regional and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117-71.

2. **Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, Cousens S, Mathers C, Black RE.** Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet* 2015; 385: 430-40.
3. **Organisation Mondiale de la Santé.** Guide pratique pour la prise en charge du paludisme grave, 3ème édition. 2013.
4. **Organisation Mondiale de la Santé. Bureau pays Bénin.** La gratuité de la prise en charge du paludisme chez les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes est une réalité Bénin. Communiqué de presse N°20 du 04 Octobre 2011. 2p.
5. **Pittler MH, Ernst E.** Artemether for severe malaria: A meta-analysis of randomised clinical trials. *Chronic Infec Dis* 1999; 28: 597-601.
6. **Travis Ph, Bennett S, Haines A, Pang T, Bhutta Z, Hyder AA, Pielemeier NR, Mills A, Evans T.** Overcoming health-systems constraints to achieve the Millennium Development Goals. *Lancet* 2004; 364: 900-906.
7. **Crawley J.** Reducing the burden on anemia in infants and young children in malaria-endemic countries of Africa: from evidence to action. *Am J Trop Med Hyg* 2004 ; 71(Suppl 2), 25-34.
8. **Ki-moon B.** Stratégie mondiale pour la santé de la femme et de l'enfant. Nations Unies, 2010, 24p.
9. **Were WM, Daelmans B, Bhutta Z, Harding R, Duke T, Bahl R, Boschi-Pinto C, Young M, Starbuck E, Bhan MK.** Children's health priorities and interventions. *BMJ* 2015; 351: 10-14.
10. **Fuge TG, Ayanto SY and Gurmamo FL.** Practice about malaria and ITNs utilization among pregnant women in Shashogo District, Southern Ethiopia. *Malaria J* 2015; 14:1-9.
11. **Moonen B, Cohen JM, Snow RW, Slutsker L, Drakeley C, Smith DL, Abeyasinghe RR, Rodriguez MH, Maharaj R, Tanner M, and Targett G.** Operational strategies to achieve and maintain malaria elimination. *Lancet* 2010; 376: 1592–1603.
12. **Organisation Mondiale de la Santé.** Fiches modèles OMS d'information a l'usage des prescripteurs: Médicaments utilisés en parasitologie - Genève. Deuxième édition. 1997, 77p.
13. **World Health Organization.** Guidelines for the treatment of malaria. Third Edition, Geneva, 2015, 317p.
14. **Adedemy JD, Agossou J, Alao MJ, Noudamadjo A, Ayivi B.** Rôle de l'anémie et de l'hypoglycémie dans la mortalité du paludisme grave de l'enfant en milieu hospitalier à Parakou (Bénin). *Mali Med* 2015 ; 30 (1) : 19-24.
15. **World Health Organization.** Severe malaria. *T Med Int Health* 2014; 19 (Suppl. 1), 7-131.