



Article original

Etude comparative de l'efficacité et de la tolérance de l'Artésunate versus Quinine dans le traitement du paludisme grave chez les enfants de 0 à 15 ans de Ouagadougou (Burkina Faso)

Comparative study of the efficacy and tolerance of Artesunate versus Quinine in the treatment of severe malaria in children aged 0 to 15 in Ouagadougou (Burkina Faso)

H Savadogo¹, A Kalmogho^{*2}, F Ouédraogo², C Zoungrana², P Lamien¹, A Zida³, S Kaboret-Douamba^{1,2}, L Dao^{1,2}, A Kaboré^{1,2}, SO Ouédraogo-Yugbaré², D Yé^{1,2}, F Kouéta²

Résumé

Introduction Le paludisme reste la première cause de mortalité dans les services de pédiatrie en Afrique subsaharienne. Notre objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'Artésunate à la Quinine dans le traitement du paludisme grave chez les enfants de 0 à 15 ans.

Méthodologie Une étude randomisée ouverte à 2 bras a été menée dans le service de pédiatrie médicale du CHUP-CDG de Ouagadougou du 1^{er} Octobre 2014 au 31 Janvier 2015.

Résultats Au total, 96 patients âgés de 2 à 172 mois atteints de paludisme grave à *P. falciparum* ont été inclus dans l'étude. Un groupe (n = 50) a reçu de l'artésunate intraveineuse et l'autre groupe (n = 46) a reçu de la quinine en perfusion. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le temps de clairance thermique (p = 0,06), le temps de résolution de coma (p = 0,18), le temps de clairance parasitaire (p = 0,22), et le taux de guérison dans les deux groupes. Les événements indésirables énumérés étaient des événements bénins. Dans le

groupe de quinine 13 % des patients ont présenté des événements indésirables et les plus fréquents étaient les acouphènes et les démangeaisons. Un seul patient du groupe artésunate avait un événement indésirable (douleur abdominale). Aucun décès n'a été signalé au cours de cette étude et la guérison a été obtenue dans tous les cas.

Conclusion Les deux molécules sont efficaces dans le traitement du paludisme grave. Cependant l'artésunate a une meilleure tolérance et maniabilité.

Mots-clés Paludisme grave, Artésunate, Quinine, enfant

Abstract

Introduction Malaria remains the leading cause of death in pediatric services in Sub-Saharan Africa. The aims was to compare the efficacy and safety of Artesunate with Quinine in the treatment of severe malaria in children aged 0-15 years.

Methodology A randomized open-arm 2-arm study was conducted in the CHUP-CDG pediatric ward of

Ouagadougou from 1 October 2014 to 31 January 2015.

Results A total of 96 patients aged 2 to 172 months with severe falciparum malaria were included in the study. One group (n = 50) received intravenous artesunate and the other group (n = 46) received quinine as an infusion. There was no statistically significant difference between heat clearance time (p = 0.06), coma resolution time (p = 0.18), parasite clearance time (p = 0.22), and the cure rate in both groups. The listed adverse events were mild events. In the quinine group, 13% of patients experienced adverse events and the most common were tinnitus and itching. Only one patient in the artesunate group had an adverse event (abdominal pain). No deaths were reported during this study and the cure was obtained in all cases.

Conclusion Both molecules are effective in the treatment of severe malaria. However, artesunate has better tolerance and maneuverability.

Keywords: Severe malaria, Artesunate, Quinine, child

Introduction

Le paludisme demeure la plus grande endémie parasitaire dans les pays tropicaux. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les enfants de moins de cinq ans des pays africains au Sud du Sahara paient le plus lourd tribut au paludisme avec plus de 78 % des décès annuels qui lui sont attribuables[1]. Le paludisme est donc une urgence médicale nécessitant une utilisation efficiente des thérapeutiques disponibles.

L'apparition de la résistance de *P. falciparum* aux amino-4-quinoléines et sa diffusion aux autres antipaludiques connus ainsi qu'une baisse de la sensibilité à la quinine a suscité le développement de nouvelles molécules à action antipaludique [2]. C'est ainsi que l'artésunate injectable a été mis au point et a montré une remarquable efficacité, au

point qu'en 2011, l'OMS l'a recommandé en première intention dans le traitement du paludisme grave[3].

Il existe donc, aujourd'hui, un traitement qui serait plus efficace que la quinine, reconnu à l'échelle mondiale et susceptible de sauver de nombreuses vies: «l'artésunate» [4]. L'artésunate aurait moins d'effets secondaires et serait d'utilisation plus facile que la quinine [4]. Le Burkina Faso a adopté la recommandation de l'OMS sur l'utilisation de l'artésunate comme médicament de première intention pour le traitement du paludisme grave [5]. Les études relatives à l'efficacité thérapeutique étant la norme de référence pour orienter les politiques sur les médicaments, il apparaît nécessaire qu'une surveillance régulière de l'efficacité des antipaludiques soit menée. Les données tirées de cette surveillance sont essentielles non seulement pour confirmer que les recommandations actuelles relatives au traitement correspondent aux besoins des malades, mais aussi, dans le cas échéant apporter des preuves convaincantes de la nécessité de modifier ces recommandations. De telles études ont été menées dans certains pays d'Afrique et d'Asie [6-11]. Au Burkina Faso, à notre connaissance, aucune étude n'a été faite sur le sujet. C'est ainsi que nous avons entrepris de mener la présente étude au Centre Hospitalier Universitaire Pédiatrique Charles-De-Gaulle (CHUP-CDG) de Ouagadougou en vue d'évaluer et de comparer l'efficacité thérapeutique de l'artésunate et la quinine dans le traitement du paludisme grave de l'enfant dans notre contexte.

Méthodologie

Notre étude s'est déroulée dans le service de pédiatrie médicale du CHUP-CDG de Ouagadougou au Burkina Faso. Il s'agit d'un essai

thérapeutique prospectif randomisé de phase IV, ouvert à deux groupes parallèles. L'étude s'est déroulée du 1^{er} Octobre 2014 au 31 Janvier 2015.

Selon les recommandations de l'OMS portant sur l'étude de l'efficacité thérapeutique, un minimum de 50 patients par bras était requis pour que l'échantillon soit représentatif avec une précision de 5% et un taux d'échec attendu inférieur à 15% [12]. Ont été inclus dans l'étude tous les patients de 0 à 15 ans admis au CHUP-CDG durant la période d'étude et ayant une goutte épaisse positive avec une parasitémie supérieure à 0,1% à infection mono spécifique à *Plasmodium falciparum*, une fièvre (température axillaire $\geq 37,5^{\circ}$ C) ou histoire de fièvre dans les 24 heures précédant l'admission, avec présence d'au moins un critère de gravité du paludisme selon l'OMS [12]. Le consentement éclairé des parents/tuteurs matérialisé par la signature ou l'empreinte digitale du pouce de la main gauche a aussi été requis pour l'inclusion dans l'étude.

Les critères de non inclusion étaient la participation à toute autre étude d'investigation de médicaments (antipaludiques) durant les 30 jours précédents, un traitement quel que soit la voie d'administration par la méfloquine ou la sulfadoxine-pyriméthamine dans les 15 jours précédant l'admission, l'halofantrine, l'artémisinine ou ses dérivés dans les 05 jours précédant l'admission, la quinine dans les 24 heures précédant l'admission, un paludisme associé à des signes de danger, une maladie concomitante ou toute autre situation pathologique connue (maladie cardiaque, rénale, hépatique) qui pourrait mettre le sujet dans un risque inconnu ou interférer avec les résultats de l'étude ; une hypersensibilité connue aux médicaments, une prophylaxie en cours au cotrimoxazole.

Les critères d'exclusion étaient le retrait de consentement, la survenue d'un évènement

indésirable grave, la violation du protocole et les perdus de vue.

Pour le déroulement de l'étude deux groupes ont été constitués : groupe 1 pour les patients traités avec de l'artésunate injectable et groupe 2 pour les patients traités avec de la quinine injectable. Le protocole de l'étude a été élaboré sur la base du protocole OMS de surveillance de l'efficacité des antipaludiques. Notre étude n'a pas pris en compte la technique de la PCR pour l'analyse de la réponse au traitement. Cela ne nous a pas permis de distinguer les recrudescences des nouvelles infections parmi les patients ayant une parasitémie récurrente. Une présélection a été faite une fois que le paludisme grave était évoqué, une goutte épaisse et un frottis sanguin étaient réalisés (au laboratoire du CHUP-CDG) chez ces patients pour confirmer la parasitémie et l'espèce plasmodiale (*P. falciparum*). Un examen cyto bactériologique du liquide cébro-spinal (LCS) était réalisé chez tout enfant présentant un coma profond pour faire le diagnostic différentiel avec une méningite bactérienne. Seuls les patients qui avaient une mono-infection à *P. falciparum* ont fait l'objet d'un screening pour les autres critères d'inclusion. Un traitement randomisé a été fait chez les patients dont les parents/tuteurs ont donné leur consentement écrit.

Le suivi des patients sur le plan clinique a consisté en un examen clinique complet après anamnèse. L'examen clinique a été pratiqué de façon biquotidienne de J0 à J3, puis quotidiennement jusqu'à la sortie du malade. Après la sortie les malades ont été revus à J14, J21 et J28. Pour les patients comateux, les paramètres vitaux ont été mesurés toutes les 4 heures jusqu'à la normalisation de l'état de conscience, puis toutes les 8 heures pendant les 48 heures suivant la normalisation. Sur le plan paraclinique, une goutte épaisse était réalisée chez tous les patients à J0 puis toutes les 8 heures jusqu'à J3 puis chaque jour jusqu'à J7, et à

J14. Le bilan sanguin comprenait un ionogramme sanguin (sodium, potassium, bicarbonate, calcémie) à J0 ; un hémogramme avec dosage du taux de l'hémoglobine à J0, J3 puis à J14 ; un bilan rénal (urée, créatininémie) à J0 ; une glycémie de J0 à J3. En cas d'hypoglycémie à J0, surveillance par bandelette (glycémie capillaire) toutes les 8 heures jusqu'à la normalisation.

Traitement et suivi des patients : les médicaments de l'étude étaient l'artésunate injectable et la quinine injectable en générique disponibles dans l'armoire des médicaments d'urgence au CHUP-CDG. Après inclusion, le traitement assigné à chaque patient correspondait à un code unique de randomisation inscrit sur une feuille de papier contenue dans une enveloppe scellée. Le dosage, la voie d'administration et la durée des médicaments adjuvants étaient consignés.

Les produits étudiés étant des schizonticides, le délai de disparition de la parasitémie a été le critère principal d'appréciation de l'efficacité des traitements.

Le temps de clairance parasitaire totale (PCT) est défini comme le temps qui sépare la première administration du médicament et la disparition totale et persistante de la parasitémie (inférieur au seuil de détection microscopique) pendant au moins 24 heures supplémentaires.

Critères secondaires d'évaluation de l'efficacité sont le temps de clairance thermique qui est le temps écoulé entre la première dose de traitement antipaludique et le moment où cette température chute en dessous de 37.5°C et s'y maintient pendant au moins 24 heures consécutives [10] ; l'évolution de l'état de conscience qui est le temps de normalisation de la conscience a été défini comme le temps de retour à un score de Blantyre égale à 5 pour les malades de moins de 03 ans ; Glasgow \geq 13 chez les malades de plus de 03 ans ; et le temps de clairance parasitaire à 50 % (PC50) qui est le temps estimé en heures pour une réduction de 50 % de la valeur initiale de la parasitémie.

L'évaluation et les critères de jugement de la tolérance étaient basés sur l'avènement des effets adverses ou événements indésirables (EI) au cours du traitement et jusqu'au jour 28 après le traitement. Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche de collecte à partir des registres de consultation et des dossiers cliniques des patients. Ces données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel épi info dans sa version 7.1.3.3. Les temps de clairance parasitaire ont été estimés l'aide du logiciel Parasite Clearance Estimator (PCE) du Worlwide antimalarial resistance network (WWARN). Le test de Student a été utilisé pour la comparaison des moyennes et celui de Fisher et de Chi2 pour la comparaison des proportions et des fréquences avec un seuil de significativité de 5% ($p < 0,05$).

Le test statistique employé a été une comparaison en situation unilatérale, afin de répondre à la question : en ne considérant que la clairance parasitaire, le traitement par l'Artésunate est-il supérieur au traitement par la quinine ?

Sur le plan éthique, l'artésunate et la quinine étant deux médicaments recommandés pour la prise en charge du paludisme grave au Burkina Faso, l'étude n'avait pas vocation à tester de nouveaux médicaments excepté le fait que les patients seront suivis de façon plus rapprochée que d'habitude. Nous avons demandé et obtenu une autorisation d'enquête auprès de la direction du CHUP-CDG avant le début de l'étude. Le consentement éclairé des parents/tuteurs a été obtenu avant l'inclusion dans l'étude.

Résultats

Données générales

Au cours de la période d'étude, 221 cas suspects de paludisme ont été enregistrés. Parmi eux, 156 avaient une goutte épaisse positive, soit un indice plasmodique de 70,59 %. Au total 96 patients répondant aux critères d'éligibilité ont été enrôlés et randomisés.

Caractéristiques sociodémographiques à l'inclusion
L'âge moyen de nos patients était de 52,87 mois \pm 39,69 avec des extrêmes de 2 mois et 172 mois (14 ans). Les caractéristiques sociodémographiques des deux groupes de traitement étaient comparables à l'inclusion (tableau 1).

Données cliniques

Les motifs de consultation de nos patients étaient dominés par la fièvre (75%), la pâleur (32,5%), les convulsions (22,92%), des vomissements (19,79%), la dyspnée (16,66), et des douleurs abdominales (14,58%). Les motifs de consultation des deux groupes de traitement étaient comparables à l'inclusion ($p > 0,05$).

Tous nos patients avaient une notion de fièvre dans les 24 heures précédant l'inclusion, avec une température moyenne de $38,81 \pm 0,78^\circ \text{C}$ ($p > 0,05$). Les critères de gravité étaient dominés par les troubles de la conscience (40,63%), les convulsions répétées (32,29 %), la prostration (30,21%), l'anémie grave (25%), l'ictère franc (13,54%), et l'hémoglobinurie (10,42%).

Les autres signes cliniques étaient dominés par l'asthénie (95,83%), l'anorexie (95,83%), la fièvre 86 %, les vomissements (29,17%), et les douleurs abdominales (17,71%) ($p > 0,05$) à l'exception de l'hémoglobinurie ($p=0,001$).

Données paracliniques à l'admission

La densité parasitaire moyenne était de $31096,08 \pm 126967,41$ parasites / fl pour artésunate et de $11207,13 \pm 25020,47$ parasites /fl pour le groupe quinine.

Les caractéristiques biologiques des deux groupes de traitement étaient comparables à l'inclusion ($p > 0,05$) comme le montre le tableau 2.

Efficacité

Signes cliniques et critères de gravité

L'évolution clinique était connue chez tous les malades avec une guérison clinique de 100%. Les temps moyens de résolution des signes cliniques et

des critères de gravités des deux groupes de traitement étaient comparables ($p > 0,05$).

Clairance thermique

La clairance thermique a été de $44,80 \pm 18,36$ heures (extrêmes : 24 et 96) sous artésunate et de $52,35 \pm 19,72$ heures (extrêmes : 24 et 96) sous quinine ($p = 0,06$).

Les doses totales de paracétamol reçues par les patients ne sont pas différentes dans les deux groupes $809,67 \text{ mg} \pm 698,71$ pour artésunate et $955,75 \text{ mg} \pm 738,80$ pour quinine ($p = 0,35$).

Temps de sortie du coma

Le temps de normalisation de la conscience (score de Glasgow =15 et Score de Blantyre =5) a été de $24,44 \pm 20,51$ heures (extrêmes : 4 et 72) sous artésunate et de $23,78 \pm 19,69$ heures (extrêmes: 4 et 60) sous quinine ($p=0,18$). En fonction de la profondeur initiale du coma, le délai du retour à la conscience n'était pas influencé par le traitement.

Le délai moyen était de 19,67 heures pour les patients inclus avec obnubilation ($18 \pm 17,82$ heures avec artésunate contre $20,86 \pm 16,84$ heures avec quinine) et de 37,82 heures pour ceux présentant un coma de stade supérieur ($49 \pm 16,13$ heures avec l'artésunate contre $31,43 \pm 24,05$ heures avec la quinine).

Temps de normalisation du score de Blantyre et du score de Glasgow

Le temps de normalisation de la conscience des enfants < 3 ans (Score de Blantyre =5) a été de $16,00 \pm 18,33$ heures sous artésunate et de $18,67 \pm 18,23$ heures sous quinine ($p=0,78$). Le temps de normalisation de la conscience des enfants > 3 ans (Score de Glasgow=13-15) a été de $32,88 \pm 22,70$ heures sous artésunate et de $28,89 \pm 21,15$ heures sous quinine ($p=0,70$).

Clairance parasitaire

Le temps moyen de clairance parasitaire totale (PCT) était de $17,32 \pm 11,38$ heures pour artésunate contre $21,00 \pm 17,62$ heures pour quinine.

Bien que les temps de PC50, PC75, PC90, PC95 et PC99 soit plus court pour artésunate que pour quinine, on ne notait pas de différences statistiquement significatif entre les deux groupes de traitement. La figure 2 représente les temps de clairances parasitaires des patients des deux groupes de traitement.

Tolérance

La grande majorité des évènements indésirables enregistrés était de faible intensité. Avec artésunate, un seul patient a présenté un évènement indésirable (douleur abdominale) d'intensité modérée. Avec la quinine, trois patients ont présenté des évènements indésirables d'intensité légère (acouphènes) et trois autres des évènements indésirables d'intensité modérée (prurit).

Mode de sortie et létalité

La durée d'hospitalisation était en moyenne de $4,24 \pm 1,12$ jours pour l'artésunate [3 à 8 jours], avec une médiane de 4 jours contre $4,34 \pm 1,20$ jours ; pour la quinine [3 à 7 jours], avec une médiane de 4 jours. La différence n'était pas statistiquement significative avec $p=0,65$

Dans notre étude aucun des patients des deux groupes de traitement n'a présenté des séquelles au paludisme au cours des 28 jours de suivi. De plus, nous n'avons pas déploré de décès au cours de l'étude

Tableau 1: Caractéristiques sociodémographiques des deux groupes de traitement.

Paramètres	Artésunate	Quinine	P
Poids moyen (kg)	13,81 ± 7,20	18,94 ± 17,15	0,06
Age moyen (mois)	46,90 ± 34,55	59,35 ± 40,08	0,13
0 - 59 mois	33	28	0,6
59 - 119 mois	16	13	0,07
120 - 180 mois	1	5	0,69
Sexe			
M/F	23/27	28/18	0,145
Sexe ratio	0,85	1,56	
Niveau scolaire			
Préscolaire	5	4	0,82
Primaire	13	8	0,31
Secondaire	1	3	0,27
Non scolarisé	31	31	0,58

M: masculin ; F: féminin

Tableau 2: Caractéristiques biologiques des deux groupes de traitement

Paramètres	Artésunate		Quinine		P
	Moyenne	DS	Moyenne	DS	
Leucocytes (mm ³)	11803,71	11648,54	8448,09	3771,69	0,07
Hématies (mm ³)	3022214,29	1105454,21	3244444,44	1182444,61	0,35
Taux d'hémoglobine (g/dl)	7,26	2,84	7,87	2,84	0,30
Hématocrite (%)	22,65	8,48	25,00	8,29	0,18
CCMH ((g/dl))	32,67	8,11	32,18	1,71	0,69
VGM (μ m ³)	75,53	10,93	75,22	12,87	0,90
Plaquettes (mm ³)	204973,47	141337,13	209608,89	176858,71	0,89
Parasitémie	31096,08	126967,41	11207,13	25020,47	0,30
Parasitémie (%)	0,60	1,38	0,34	0,63	0,26
Glycémie (mmol/l)	5,01	2,84	5,15	1,56	0,81
Créatinine (μmol/l)	54,45	46,72	55,00	18,76	0,95
Urée (mmol/l)	5,54	5,29	5,19	3,13	0,75
Potassium (mmol/l)	5,59	8,56	4,47	0,66	0,56
Magnésium (mmol/l)	0,63	0,21	1,02	1,26	0,14
Calcium (mmol/l)	2,13	0,47	2,14	0,21	0,86
Sodium (mmol/l)	135,00	4,18	135,45	4,44	0,72
Chlore (mmol/l)	101,21	3,34	103,05	3,99	0,09
Protides (g/l)	60,73	11,08	63,00	16,43	0,57

DS: déviation standard

VGM: Volume globulaire moyen

CCMH: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

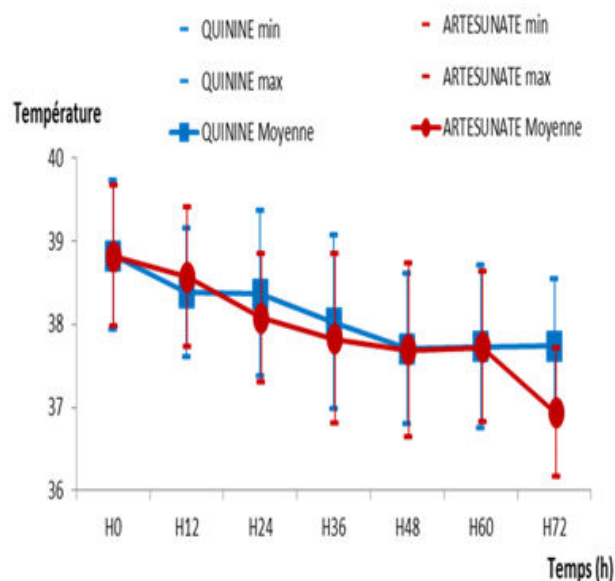


Figure 1: Temps de clairance thermique de J0 à J3 pour chaque groupe de traitement

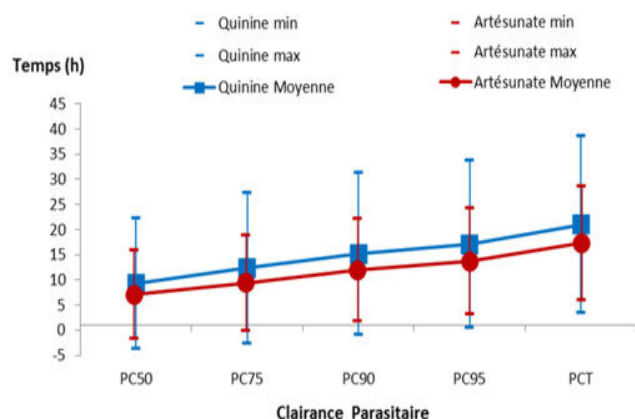


Figure 2: Temps de clairances parasitaires des patients des deux groupes de traitement

Discussion

L'évaluation de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance de l'artésunate et de la quinine dans le traitement du paludisme grave de l'enfant au Centre Hospitalier Universitaire Pédiatrique Charles-De-Gaulle (CHUP-CDG) de Ouagadougou, s'est effectuée chez 96 patients répartis en deux groupes de traitement. Le groupe Artésunate comptait 50 patients tandis que le groupe Quinine en comptait 46. Au cours de la sélection, nous avons trouvé un indice plasmodique de 70,59%. Ce fort taux bien que déterminé dans une population présélectionnée pour suspicion de paludisme témoigne du poids du paludisme dans notre zone d'étude.

L'âge moyen des patients dans les deux groupes de traitement était de 5 ans avec des extrêmes de 2 mois et 172 mois (14 ans). Les enfants de zéro à trois ans (45,83%), proche des auteurs en Centrafrique [13,14] en Centrafrique. Dès cet âge semble s'installer l'immunité de prémunition avec une réduction significative de la fréquence du

paludisme grave. Classiquement, il est admis que les enfants issus de parents vivant en zone d'hyper endémie soient protégés par les anticorps maternels jusqu'à l'âge de six mois. De ce fait, ils ne feraient pas de formes graves de paludisme. Nous avons cependant, au cours de notre étude recensé d'authentiques cas de paludisme grave chez des nourrissons de deux mois.

Nous pensons que ces observations sont liées à un même facteur qui est l'intensité de la transmission vectorielle où la moyenne d'âge des cas de paludisme grave baisse lorsque le niveau de transmission augmente [15,16].

Les formes cliniques les plus fréquentes ont été les formes comateuses, les formes avec prostration, les formes convulsivantes, et les formes anémiques. 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 chez les grands enfants [16, 17]. Nous avons noté une clairance thermique rapide pour les deux groupes de traitement avec une activité maximale dès les 49 premières heures du traitement. La clairance thermique a été de $44,80 \pm 18,36$ heures sous artésunate et de $52,35 \pm 19,72$ heures sous quinine.

Des auteurs ont trouvé des résultats similaires avec des temps moyens de clairance thermique de 67,36 ($\pm 41,4$) heures pour l'artésunate ; 63,30 ($\pm 46,6$) heures pour la quinine[4] et de 39 (± 30) heures ; 78 heures pour l'artésunate et la quinine respectivement[11].

Par contre au Soudan [10] une moyenne du temps de clairance thermique de 16,2 ($\pm 8,9$) heures et de 18,2h ($\pm 10,5$) heures pour l'artésunate et la quinine a été notée. Cette différence pourrait s'expliquer par la fréquence élevée de prise de température

toutes les 3 heures dans cette étude contre 12 heures dans la nôtre.

Dans notre étude la différence n'était statistiquement pas significative ($p = 0,06$) entre les temps de clairance thermique chez les patients des deux groupes de traitement. Cela est retrouvé chez ces auteurs également [6, 10, 11].

Le temps de normalisation de la conscience a été de $26,85 \pm 22,17$ heures (extrêmes : 4 et 72 heures) sous artésunate et de $24,38 \pm 19,59$ heures (extrêmes : 4 et 60 heures) sous quinine. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les temps de résolution du coma des patients des deux groupes de traitement de notre étude ($P=0,18$) comme dans les autres études [6, 10, 11].

Dans notre étude, le temps moyen de clairance parasitaire totale (PCT) était de $17,32 \pm 11,38$ heures et de $21,00 \pm 17,62$ heures pour artésunate et la quinine respectivement.

Ce résultat est similaire du Soudan [10] qui a rapporté un temps moyen de clairance parasitaire totale de $19,7 \pm 7,1$ heures pour l'artésunate et de $20,8 \pm 9,2$ heures pour quinine.

Ailleurs les résultats sont inférieurs au notre où on a respectivement rapporté un temps moyen de $28,1 \pm 11,2$ heures ; de $38,15 \pm 21$ heures et de $62,5 \pm 4,69$ heures pour l'artésunate et de $51,2 \pm 23,2$ heures ; de $41,55 \pm 23,8$ et de $76 \pm 2,96$ heures pour la quinine [11, 6, 18]. Cette différence pourrait s'expliquer par la variabilité du phénomène de résistance dans le temps et dans l'espace.

Dans notre étude, les effets indésirables étaient d'intensité légère et modérée. Aucun arrêt du traitement n'a été fait. Nous notons qu'à l'exception des douleurs abdominales, tous les effets indésirables observés pourraient être attribués à la quinine [7, 10].

Dans cette étude, aucun des patients des groupes de traitement n'a présenté une hypoglycémie.

Cependant des travaux ont noté une hypoglycémie significative pour le groupe quinine par rapport à l'artésunate [8, 9]. Ces différences pourraient

s'expliquer par un bon respect des suppléments en sérum glucosé selon le poids du patient et un respect strict du temps de perfusion de la quinine à un bas débit [19].

Nous n'avons déploré aucun décès au cours de notre étude.

Des auteurs rapportaient respectivement un taux de létalité infantile de 8,5 % et 3% pour l'artésunate [9, 10] et respectivement 10,9 %, et de 6 % pour la quinine [9, 10]. Ces différences pourraient s'expliquer par la petite taille de notre échantillon d'une part et d'autre part par la rapidité du diagnostic et de la prise en charge du paludisme.

Notre étude a connu des limites : le CHUP-CDG est un centre de référence qui reçoit des patients provenant des différents centres de santé du Burkina Faso. Ce fait a diminué nos chances de rencontrer des patients avec des parasitemies vraiment élevées et des gouttes épaisses positives, car ces patients étaient souvent déjà été traités en périphérie. De plus, notre étude n'a pas pris en compte la technique de la PCR pour l'analyse de la réponse au traitement qui aurait permis de distinguer les recrudescences des nouvelles infections parmi les patients ayant une parasitemie récurrente. Tous les patients fébriles ont reçu en thérapie concomitante du paracétamol au cours de l'hospitalisation. Cela pourrait induire un biais dans l'appréciation de la clairance thermique au sein des deux groupes. Toutefois, ce paramètre étant un critère d'évaluation secondaire, ce biais ne devrait pas avoir un impact sur les principales conclusions de cette étude qui sont d'évaluer l'efficacité thérapeutique et la tolérance des deux molécules.

Conclusion

Il ressort de l'évaluation de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance de l'artésunate et de la quinine recommandée par les directives de prise en charge du paludisme grave au Burkina

Faso, que ces deux molécules sont toutes deux aussi efficaces l'une que l'autre dans le traitement du paludisme grave. Cependant l'artésunate présente une meilleure tolérance.

Une surveillance continue de la sécurité et de la tolérance des antipaludiques notamment l'artésunate et de la quinine, dans l'ensemble du pays est nécessaire pour contrôler les événements indésirables.

*Correspondance

Angèle Kalmogho

zangele2001@yahoo.fr

Disponible en ligne: 1^{er} Janvier 2020

1 Service de pédiatrie médicale, Centre Hospitalier Universitaire Pédiatrique Charles-De-Gaulle,

2 Département de pédiatrie de l'Université Joseph Ki Zerbo, Ouagadougou Burkina Faso

3 Service des laboratoires Centre Hospitalier Universitaire Pédiatrique Charles-De-Gaulle

© Journal of african clinical cases and reviews 2020

Conflit d'intérêt: Aucun

Références

- [1] World Health Organization (WHO). World Malaria Report 2014. World Health Organization; 2015. : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/144852/2/9789241564830_eng.pdf?ua=1 (consulté le 19/03/15)
- [2] Hien TT, White NJ, Qinghaosu. *Lancet* 1993;341(8845):603–8.
- [3] World Health Organization, Global Malaria Programme. Guidelines for the treatment of malaria. [Internet]. 2015 [cité 16 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294440/>
- [4] Haut conseil de santé publique. Place de l'artésunate injectable dans le traitement du paludisme grave chez l'adulte et chez l'enfant. 2013. http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcsp20130201_palugra veartesunate.pdf
- [5] Ministère de la Santé, Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) Burkina Faso. directives nationales pour la prise en charge du paludisme dans les formations sanitaires du Burkina Faso. *PNLP Burkina*, 2017, 45p
- [6] Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 13 juin 2012;(6):CD005967
- [7] Cao XT, Bethell DB, Pham TP, Ta TT, Tran TN, Nguyen TT, et al. Comparison of artemisinin suppositories, intramuscular artesunate and intravenous quinine for the treatment of severe childhood malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91 (3): 335–42.
- [8] Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N, South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366(9487):717-25.
- [9] Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet* 2010; 376(9753):1647-57.
- [10] Eltahir HG, Omer AA, Mohamed AA, Adam I. Comparison of artesunate and quinine in the treatment of Sudanese children with severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010;104 (10): 684–6.
- [11] Hien TT, Arnold K, Vinh H, Cuong BM, Phu NH, Chau TT, et al. Comparison of artemisinin suppositories with intravenous artesunate and intravenous quinine in the treatment of cerebral malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992; 86(6):582–3
- [12] Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Evaluation et surveillance de l'efficacité des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué. WHO/HTM/RBM/2003.50. http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/who_htm_rbm_2003_50_fre.pdf (consulté le 15 avril 2015)
- [13] Warrell DA, Molyneux ME, Beales PF. Formes graves et compliquées du paludisme. 2^{ème} édition. *Trans. Roy. soc. of Trop. Med. Hyg.* 1990; 84: (supplément 2): 1 – 650
- [14] Bobossi-Serengbe G, Gody J-C, Fioboy R, Elowa J-B, Manirakiza A. Comparaison de l'efficacité de l'artémether et de la quinine dans le traitement du paludisme grave chez les enfants à Bangui, République centrafricaine. *Bull Société Pathol Exot.* 1 mars 2015;108(2):107-11.
- [15] Snow RW, Omumbo JA, Lowe B, Molyneux CS, Obiero OJ, Palmer A, and Al. Relation between severe malaria morbidity in children and level of *Plasmodium falciparum* transmission in Africa. *Lancet* 1997; 349(9066):1650-4.

- [16] Modiano D, Sirima BS, Sawadogo A, Sanou J, Paré J, Konaté A et al. Severe malaria in Burkina Faso: Influence of age and transmission level on clinical presentation. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; 59 (4): 539 – 42.
- [17] Saissy J-M. Paludisme grave. *Rueil-Malmaison : Arnette* éd. 78-84. 15
- [18] Newton PN, Angus BJ, Chierakul W, Dondorp A, Ruangveerayuth R, Silamut K, et al. Randomized comparison of artesunate and quinine in the treatment of severe falciparum malaria. *Clin Infect Dis* 2003; 37(1):7–16.
- [19] Louis JP, Hengy C, Louis FJ, Gazin P, Jambou R, Gardon J, et al. Proposal for a new therapeutic strategy for simple *plasmodium falciparum* malaria attacks in cameroon. *Trop Med Parasitol* 1992; 43:118-120.

Pour citer cet article:

H Savadogo, A Kalmogho, F Ouédraogo, C Zoungrana, P Lamien, A Zida et al. Etude comparative de l'efficacité et de la tolérance de l'Artésunate versus Quinine dans le traitement du paludisme grave chez les enfants de 0 à 15 ans de Ouagadougou (Burkina Faso) .*Jaccr Africa* 2020; 4(1): 1-10.