UNIVERSITÉ DU BURUNDI
GRENIER DU SAVOIR DU BURUNDI
Dépôt institutionnel officiel
https://repository.ub.edu.bi

Efficacité des traitements antipaludiques chez des enfants de moins de 5 ans hospitalisés au centre hospitalier universitaire de Kamenge pour paludisme grave ou compliqué de vomissements. Etude prospective du 7 avril au 7 juillet 2020 à propos de 49 cas.

Manirakiza, Alexis

2020-09
UB, Faculté de Médecine
https://repository.ub.edu.bi/handle/123456789/88

Document téléchargé depuis le **Grenier du Savoir du Burundi** — https://repository.ub.edu.bi

UNIVERSITE DU BURUNDI



FACULTE DE MEDECINE

EFFICACITE DES TRAITEMENTS ANTIPALUDIQUES CHEZ DES ENFANTS DE MOINS DE 5 ANS HOSPITALISES AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE KAMENGE POUR PALUDISME GRAVE OU COMPLIQUE DE VOMISSEMENTS.

Etude prospective du 7 avril au 7 juillet 2020 à propos de 49 cas.

Mémoire

Présenté et soutenu publiquement

Par

Dr Alexis MANIRAKIZA

Pour Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pédiatrie Générale

Jury

Président : Professeur Martin MANIRAKIZA

Directeur : Professeur Déo NIYUNGEKO

Membre : Professeur Hélène BUKURU

BUJUMBURA, SEPTEMBRE 2020

REMERCIEMENTS

A mon Directeur de Mémoire

- **Professeur Déo NIYUNGEKO,**

Pour m'avoir partagé votre savoir-faire scientifique tout au long de ma formation en Pédiatrie. Pour m'avoir proposé, accepté de diriger et juger ce travail.
Soyez cher maître, rassuré de ma profonde gratitude et de tout mon respect.

Au président du jury

- **Professeur Martin MANIRAKIZA**

Professeur à l'université du Burundi, département de Médecine Interne
Merci pour votre engagement pour l'enseignement à la Faculté de Médecine, et votre intérêt pour l'infectiologie à l'Université du Burundi.
Vous êtes un modèle tout trouvé pour moi. Merci surtout d'avoir accepté de présider ce jury et de juger ce travail. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Au membre du Jury.

- **Professeur HELENE BUKURU**

Professeur à l'Université du Burundi, Département de Pédiatrie générale.

Pour m'avoir encadré durant ma spécialisation en Pédiatrie Générale.

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de participer à ce jury et juger mon travail. Soyez rassurée de ma sincère reconnaissance.

Aux Docteurs Zacharie NDIZEYE et HABONIMANA Désiré

Pour votre précieuse contribution dans l'analyse statistique des résultats de ce travail.

Veuillez bien recevoir mes sincères remerciements.

Aux autres résidents, internes et à l'équipe infirmière du service de Pédiatrie.

Pour avoir participé activement à la collecte des données et au suivi des malades.

Veuillez bien accepter l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Ma famille, merci pour votre amour et soutien.

Que tous soient conscients de ma sincère gratitude.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS i

0. INTRODUCTION 1

I. GENERALITES 4

I.1. CADRE CONCEPTUEL 4

I.1.1. DESCRIPTION DU CADRE CONCEPTUEL DE NOTRE ETUDE. 4

I.1.2. SCHEMA DU CADRE CONCEPTUEL 4

I.2. RAPPELS SUR LA PRISE EN CHARGE DU PALUDISME 5

I.2.1. Moyens thérapeutiques 5

I.2.2. Pharmacologie et mode d'action de l'artesunate 5

I.2.3. Pharmacocinétique de l'artesunate. 6

I.2.4. Modalités pratiques d'administration de l'artésunate chez l'enfant selon l'OMS 6

I.2.4.1. Dose et relais 6

I.2.4.2. Mode de préparation. 7

I.2.5. Traitement curatif du paludisme grave selon l'OMS [19]. 7

II.MALADES ET METHODE 8

II.1. Type d'étude 8

II.2. Lieu d'étude 8

II.3. Critères d'inclusion 8

II.4. Critères d'exclusion 8

II.5. Période et population d'étude 9

II.6. Déroulement de l'étude. 9

II.5. Collecte des données 12

II.6. Analyse statistique 14

II.6.1. Efficacité clinique et biologique 14

II.6.2. Déterminants de la parasitemie résiduelle 14

II.6.3. Anémie secondaire 15

II.6.4. Déterminants de l'anémie secondaire 15

II.7. Modalités éthiques 15

III. RESULTATS 16

III.1. Caractéristiques sociodémographiques 16

III.2. Caractéristiques cliniques 16

III.2.1. Paramètres anthropométriques 16

III.2.2. Paramètres cliniques 16

III.2.3. Paramètres biologiques 17

III.3. Efficacité des traitements anti paludiques. 18

III.3.1. Efficacité clinique. 18

III.3.2. Efficacité parasitologique. 22

III.3.3. Déterminants de la parasitemie résiduelle 23

III.4. Toxicité des traitements antipaludiques 25

III.4.1. Incidence de l'anémie secondaire sous traitement avec de l'artesunate 25

III.4.2. Déterminants de l'anémie secondaire 25

IV. DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTERATURE. 27

IV.1. Caractéristiques clinico- biologiques initiales 27

IV.2. Efficacité des traitements anti paludiques. 28

IV.2.1. Efficacité clinique 28

IV.2.2. Efficacité parasitologique. 29

IV.3. Déterminants de la parasitémie résiduelle. 31

IV.4. Toxicité des traitements anti paludiques 32

IV.4.1. Incidence de l'anémie secondaire sous traitement à base de l'artesunate. 32

IV.4.2. Déterminants de l'anémie secondaire 33

V.CONCLUSION.....35

VI. RECOMMANDATIONS 36

Références 37

LISTE DES ABREVIATIONS

OMS **:** Organisation mondiale de la santé

UNICEF **:** Fonds des Nations Unies Pour l'Enfance

CTA **:** Combinaisons thérapeutiques à base de l'artesunate.

DHA **:** Dihydroartemisinine

CHUK : Centre hospitalier universitaire de Kamenge

LDH : Lactodeshydrogenase

RTT : Réponse thérapeutique tardive

SDA : Sensibilité diminuée à l'artesunate

ET : Echec thérapeutique

ST : Succès thérapeutique.

OR : odds ratio

IC95% : intervalle de confiance à 95%

PCR : Polymerase chain reaction

DS : Déviation standard

NFS **:** Numération Formule Sanguine

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau I. Données cliniques selon le bras de traitement.....17

Tableau II. Données biologiques selon le bras de traitement.....17

Tableau III : Efficacité clinique de l'artesunate versus quinine.....19

Tableau. IV : Evolution de la parasitémie moyenne selon le bras de traitement.....23

Tableau V. Facteurs associés à la parasitémie résiduelle.....24

Tableau VI. Facteurs associés à l'anémie secondaire sous artesunate.....26

Figure 1. Réduction progressive du nombre d'enfants fébriles selon le bras de traitement. ..20

Figure 2 : Réduction progressive du nombre d'enfants hospitalisés (sortis) selon le bras de traitement.....21

0. INTRODUCTION

Malgré les efforts fournis par les pouvoirs publics, les partenaires internationaux comme l'organisation mondiale de la santé (OMS), le Fonds mondial, l'UNICEF, l'institut de médecine tropicale d'Anvers, et la Coopération chinoise, le paludisme reste de façon générale la première endémie parasitaire tropicale.

Au niveau mondial, le nombre de cas de paludisme était estimé à 228 millions en 2018.La plupart des cas (213 millions ou 93 %) ont été enregistrés en 2018 dans la région Afrique de l'OMS, loin devant la région Asie du Sud-Est (3,4 %) et la région Méditerranée orientale (2,1%). Certains pays comme le Paraguay et L'Ouzbékistan ont été certifiés exempt de paludisme par l'OMS en 2018, Algérie et l'Argentine en 2019 ; leur stratégie était basée sur la lutte anti vectorielle, les traitements préventifs, la prise en charge précoce, et efficace des malades [1].

Au Burundi l'espèce prédominante est le plasmodium falciparum responsable de la plupart de décès et de séquelles neurologiques.

L'élimination du paludisme en Afrique subsaharienne fait face à plusieurs obstacles : le manque de moyens pour une lutte anti vectorielle efficace, le traitement tardif des malades lié à l'accès difficile aux soins de santé, l'absence de contrôle de qualité des médicaments importés, et la mauvaise observance thérapeutique.

L'OMS recommande comme traitement de première ligne du paludisme à plasmodium falciparum, les combinaisons à base d'artemisinine (CTA) [2].

Au cours d'une étude faite au Ghana, sur les échantillons des médicaments trouvés dans les pharmacies, les cliniques et les hôpitaux, 35% des médicaments à base d'artemisinine incluant essentiellement l'artesunate-amodiaquine (43.2%) et artemether-lumefantrine (52.5%), étaient trouvés ne remplissant pas les standards de qualité [3].

Bien que l'Artesunate soit décrite comme plus efficace et ayant moins d'effets secondaires par rapport à la quinine, certaines études rapportent des cas d'hémolyse retardée rattachée à cette molécule [4].

L'élimination du paludisme passe aussi par la réduction du réservoir humain de gamétocytes. La gamétocytogenèse se produit après plusieurs cycles endo

érythrocytaires et les facteurs de risque comme l'anémie, le traitement tardif et ou partiellement efficace en favorisent la survenue [5].

Par conséquent, le traitement anti paludique précoce et efficace contribue à la réduction de la gamécytogenèse. Plusieurs études montrent que les gamétocytes du plasmodium falciparum sont insensibles à la plupart des médicaments anti paludiques excepté les 8-aminoquinoleines et les dérivés de l'artemisinine qui eux agissent sur les gamétocytes jeunes immatures [6,7].

Certaines souches de Plasmodium falciparum résistantes à l'artesunate, ont été déjà isolées en Asie du Sud Est et plus récemment en Uganda [8, 9,10].

La découverte de nouvelles molécules efficaces contre le paludisme risque de ne pas suivre la vitesse à laquelle apparaissent de nouvelles souches résistantes.

Cela nous pousse à réfléchir sur comment surveiller les signes d'apparition progressive de résistance aux molécules utilisées et comment contenir ces mutants résistants.

La cinétique de la clearance parasitaire durant le traitement est actuellement acceptée comme meilleur index pharmacodynamique de la sensibilité du plasmodium falciparum aux traitements à base de l'artemisinine [11, 12, 13, 14,15].

Certaines études ont montré que les éléments comme l'immunité déficiente, la parasitémie initialement élevée, hypoglycémie initiale, la thrombopénie, l'anémie initiale et la bilirubinémie initialement élevée peuvent influer négativement sur l'efficacité du traitement antipaludique [14, 16,17].

Devant la complexité de la prise en charge du paludisme et les spécificités de chaque région, les milieux universitaires de chaque pays devaient réaliser leurs propres études.

Notre étude a pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la toxicité des antipaludiques utilisés (artesunate ou quinine) chez des enfants de moins de 5 ans hospitalisés au Centre Hospitalier Universitaire de Kamenge pour paludisme grave ou compliqué de vomissements.

Les objectifs spécifiques sont :

- Evaluer l'efficacité clinique et parasitologique de l'artesunate en comparaison avec la quinine chez les enfants âgés de moins de 5 ans hospitalisés au CHUK pour paludisme grave ou compliqué de vomissements.
- Identifier les facteurs de risque de parasitémie résiduelle à J2, J3 de traitement anti paludique.
- Déterminer l'incidence et les facteurs de risque de l'anémie secondaire en post traitement anti paludique à base de l'artesunate.

I. GENERALITES

Selon l'OMS, l'artesunate intra veineuse est un traitement de premier choix pour le paludisme grave [2].

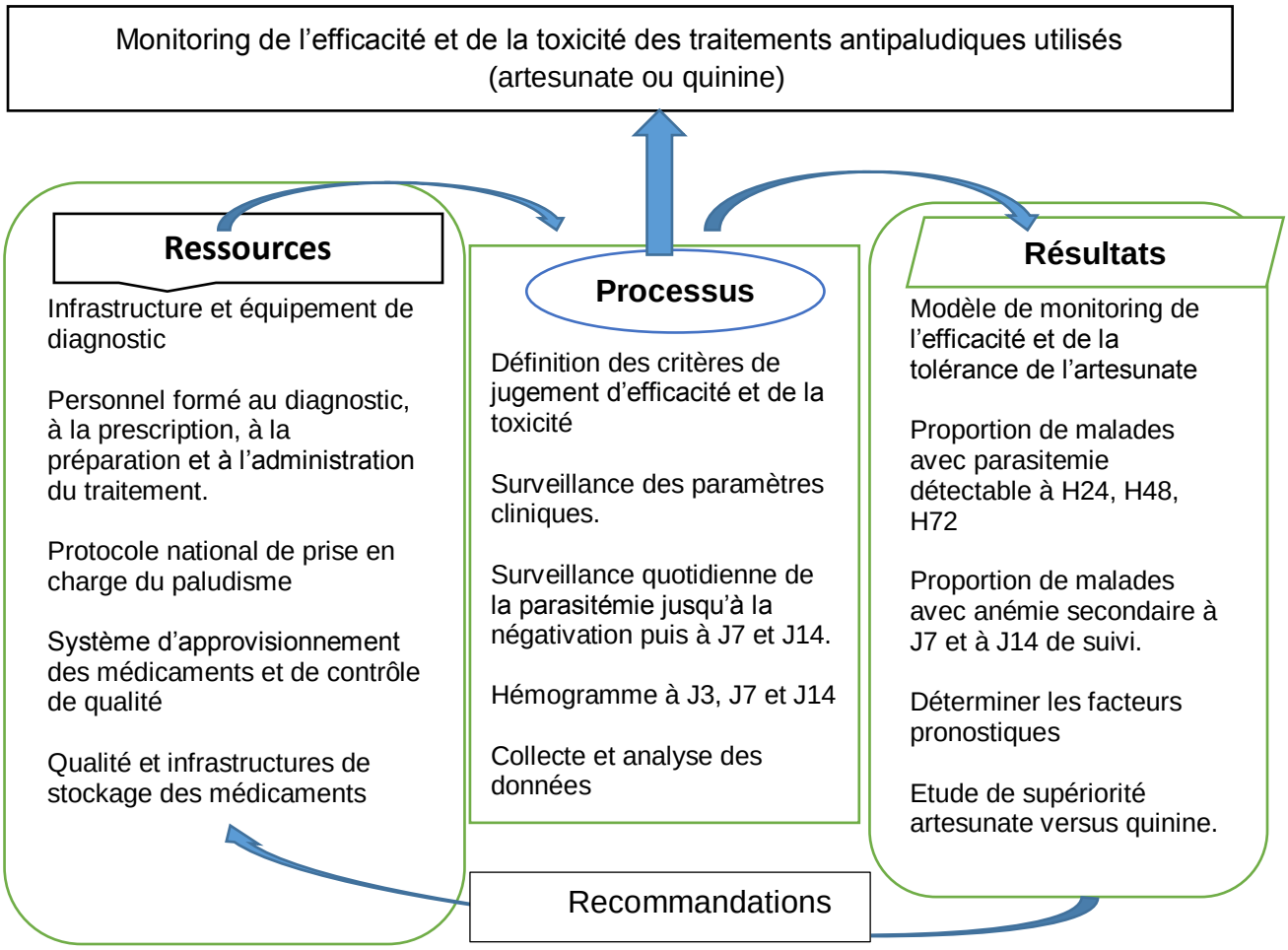
I.1. CADRE CONCEPTUEL

I.1.1. DESCRIPTION DU CADRE CONCEPTUEL DE NOTRE ETUDE.

Le modèle de monitoring de l'efficacité et de la tolérance constitue un système d'alerte sur la dégradation de l'efficacité des traitements anti paludiques utilisés, qui résulte de l'état des ressources disponibles. Le résultat final du processus oriente vers des interventions ciblées sur les ressources disponibles. Nous avons construit le schéma du cadre conceptuel en nous inspirant du modèle logique de Donabedian A [18].

Notre cadre conceptuel donne un aperçu global sur les ressources disponibles, le processus à suivre pour l'évaluation d'efficacité et de la toxicité de l'artesunate et les résultats attendus à la fin de ce processus.

I.1.2. SCHEMA DU CADRE CONCEPTUEL



I.2. RAPPELS SUR LA PRISE EN CHARGE DU PALUDISME

I.2.1. Moyens thérapeutiques

Plusieurs molécules ont été proposées pour le traitement du paludisme.

L'artesunate est l'un des dérivés de l'artemisinine. Il s'agit d'un puissant schizonticide sanguin à action rapide qui est efficace sur toutes les espèces de plasmodium.

Vis à vis des hématozoaires asexués, elle tue aussi bien les stades annulaires jeunes, que les schizontes. La quinine agit principalement sur les trophozoîtes matures de l'hématozoaire et n'empêche ni la séquestration, ni le développement ultérieur des stades annulaires circulants de Plasmodium falciparum [19].

L'utilisation de l'Artesunate n'exige pas l'ajustement des doses en cas d'insuffisance rénale ou de dysfonction hépatique. Par contre, si le traitement est à base de la quinine et en cas de dysfonction rénale, les doses thérapeutiques doivent être ajustées après 48 heures [20].

I.2.2. Pharmacologie et mode d'action de l'artesunate

Les dérivés de l'artemisinine ont une structure chimique commune : une sesquiterpène lactone avec un pont endoperoxyde qui par interaction avec le fer organique Fe2+, est clivé et libère des radicaux libres directement toxiques sur le parasite en développement [21].

Les dérivés de l'artemisinine sont actifs sur presque tous les parasites intra-érythrocytaires, des stades asexués précoces (stade anneau) aux stades tardifs (vieux trophozoïtes et schizontes responsables de la cytoadhérence) et aux formes sexuées (gamétocytes) immatures. Ainsi les dérivés de l'artemisinine réduisent la parasitémie d'un facteur 10 000 à chaque cycle parasitaire et inhibe en quelques heures l'attachement des globules rouges parasités aux globules rouges non parasités (rosettes) et aux cellules endothéliales (cyto adhérence) [22].

L'effet original des dérivés de l'artémisinine est le « pitting » en anglais ou épépinage en français. Ce phénomène naturel est amplifié par les dérivés de l'artesiminine, mais est réalisé par une structure micro-anatomique de la rate qui débarrasse le globule rouge parasité de son résidu parasitaire mort [23,24].

Le globule rouge ainsi « nettoyé » est remis en circulation générale sans hémolyse immédiate. Ces globules rouges nettoyés, ont une durée de vie écourtée de 14 jours par rapport aux globules rouges normaux qui ont durée de vie de 120 jours [24 ,25].

I.2.3. Pharmacocinétique de l'artesunate.

En circulation systémique, l'artesunate est rapidement hydrolysée par une estérase principalement mais aussi via le cytochrome P450 2A6 en dihydroartemisinine (DHA) qui est un métabolite actif responsable de l'activité anti paludique [26].

La biodisponibilité de la dihydroartemisinine après la prise orale, est supérieure à 80%.

Après l'administration intraveineuse, le pic de la DHA survient après une durée généralement inférieure à 25 minutes. Ce pic de la DHA survient 1 heure après la prise orale d'artesunate. L'artesunate et la DHA sont liés aux protéines plasmatiques avec une proportion de 80% [27].

La DHA est excrétée dans la bile et sa demi-vie d'élimination est de 30 à 100 minutes tandis que celle de l'artesunate est de 15 à 45 minutes [28,29].

L'infection dans sa phase aigüe entrainerait une diminution de la clearance et du volume de distribution de l'artesunate et de la DHA ayant comme conséquence l'obtention des concentrations systémiques plus élevées en début de traitement anti paludique [30].

I.2.4. Modalités pratiques d'administration de l'artésunate chez l'enfant selon l'OMS [19].

I.2.4.1. Dose et relais

Pour les plus de 20 kg de poids :

– 2.4 mg/kg à H0, H12, H24

– puis 2.4 mg/kg une fois par jour avec un relais per os (s'il est possible) après

3 doses minimum par un traitement complet de 3 jours soit d'artéméther /luméfantrine

Soit de l'artesunate/amodiaquine à dose adaptée au poids de l'enfant.

– Durée maximale 7 jours soit 9 doses (si 9 doses pas de relai per os)

Pour les moins de 20 kg de poids :

– 3 mg/kg à H0, H12, H24

– puis 3 mg/kg une fois par jour avec un relais per os (s'il est possible) après

3 doses minimum par un traitement complet de 3 jours soit d'artéméther- luméfantrine soit d'artesunate- amodiaquine à dose adaptée au poids de l'enfant.

– Durée maximale 7 jours soit 9 doses (si 9 doses pas de relai per os)

I.2.4.2. Mode de préparation.

– 1 ml Bicarbonate de Sodium à 5% (ampoule située dans la boite)

Mélangé avec un flacon 60mg d'artésunate.

– S'assurer d'une dissolution complète

– puis ajouter à la solution 5 ml de Glucosé 5%

Solution finale : 6 ml de solution d'artésunate à 10 mg/ml

– Vitesse : IVL : 3-4 ml/minute (30-40 mg/minute).

I.2.5. Traitement curatif du paludisme grave selon l'OMS [19].

Pour les enfants de moins de 20kg, l'artesunate est prescrit à une dose de 3mg/kg à l'heure 0, puis 12 heures après, puis 24 heures, et puis une fois par 24 heures puis relais par voie orale dès que possible mais avec un minimum de 3 doses intraveineuses.

La dose d'artesunate est fixée à 2.4mg /Kg pour les plus de 20kg. Le relais per os est toujours indiqué dès que possible mais aussi pas avant la 3ème dose de la 24ème heure. En l'absence d'artesunate, la quinine intraveineuse peut toujours être administrée.

II.MALADES ET METHODE

II.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude évaluative comparative et mono centrique dans laquelle les participants ont bénéficié d'un traitement antipaludique à base de l'artesunate ou de la quinine.

II.2. Lieu d'étude

Notre étude a concerné trois services pédiatriques (urgences, hospitalisation et réanimation), au centre Hospitalier, universitaire de kamenge.

II.3. Critères d'inclusion

Tout enfant de moins de 5 ans hospitalisé pour paludisme grave ou compliqué de troubles digestifs était systématiquement recruté à condition qu'il ait la confirmation du paludisme par une goutte épaisse positive et que les parents consentent.

Le choix des enfants de moins de 5 ans a été dicté par le fait que notre étude n'était financée et il était facile de faire le bilan biologique de suivi chez les enfants de moins de 5 ans car au Burundi les soins de santé sont gratuits pour les enfants de moins de 5 ans dans tous les hôpitaux publics.

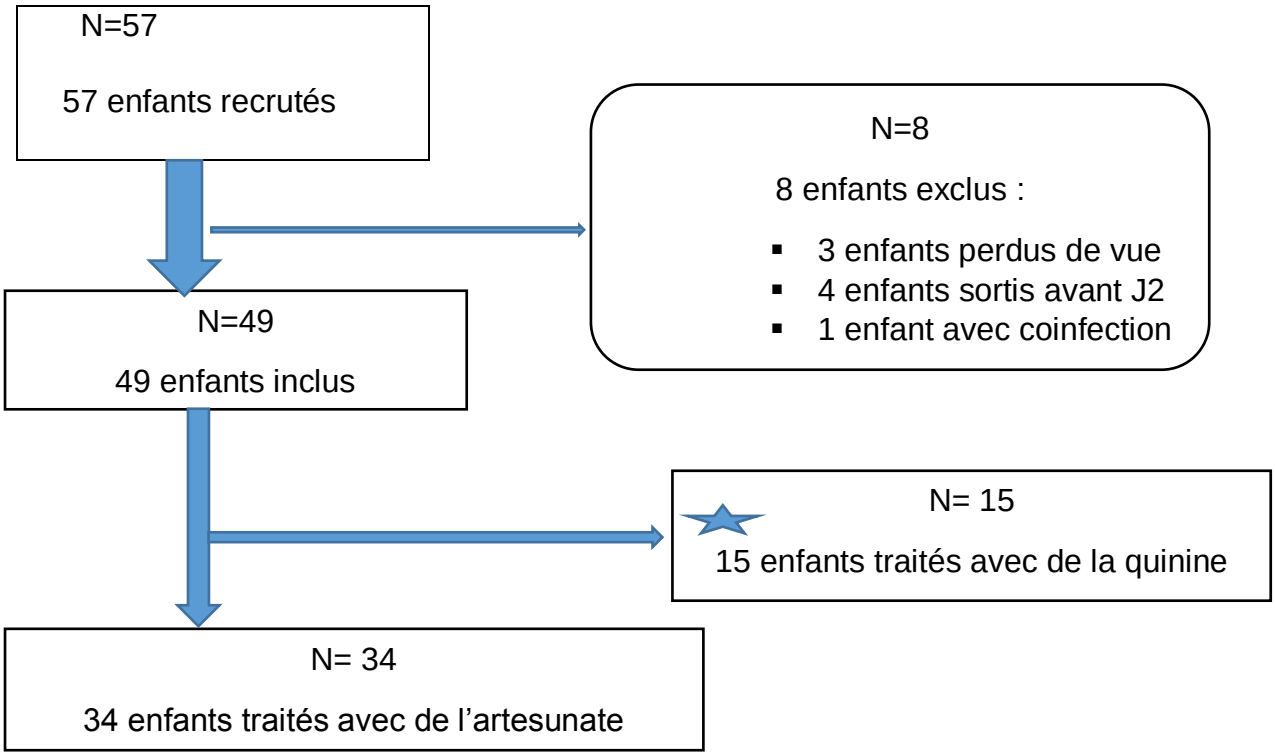
II.4. Critères d'exclusion

- Une infection mixte bactérienne.
- Les enfants traités sur suspicion clinique du paludisme
- Les enfants ayant changé de traitement avant J3.
- Une pathologie chronique comme l'insuffisance rénale exigeant la modification du protocole thérapeutique.
- Les enfants perdus de vue.

II.5. Période et population d'étude

L'étude s'est réalisée sur une période de 3 mois allant du 7 avril 2020 au 7 juillet 2020.

Au total, l'étude a été menée sur 49 enfants après exclusion de 8 enfants selon le schéma en bas :



Il y a eu rupture de stock de l'artesunate raison pour laquelle 15 enfants ont été traités avec de la quinine

II.6. Déroulement de l'étude.

Nous avons recruté les enfants admis en hospitalisation sur toute la période d'étude (cohorte ouverte).

Nous avons recueilli les données sociodémographiques, cliniques et biologiques selon la fiche de recueil des données en annexe 1 et tout enfant recruté était suivi en hospitalisation jusqu'à la guérison.

Pour la recherche de l'anémie secondaire, les enfants traités avec de l'artesunate étaient suivis jusqu'au quatorzième jour indépendamment de ce qu'il soit guéri ou pas. Dans notre étude, nous avons préféré le terme d'anémie secondaire à la place de l'hémolyse retardée rattachée aux CTA selon certaines études [4, 23,24].

En effet, le dosage des LDH et de l'haptoglobine pour confirmer l'hémolyse, ne fait pas parti des bilans de routine dans le cadre du paludisme dans notre hôpital.

Notre étude n'était pas financée et la majorité des parents n'étaient pas capables de payer les analyses biologiques réalisables dans les laboratoires privés.

Les enfants traités dans le bras artesunate, sortis après guérison étaient invités pour des rendez-vous de contrôle clinique et biologique à J7 et J14.

Toutes les lames étaient lues au Centre Hospitalier Universitaire de Kamenge(CHUK).

Les enfants qui étaient venus avec des résultats de goutte épaisse positive réalisées dans d'autres structures de santé, bénéficiaient d'un nouveau prélèvement sanguin et leurs lames étaient revues par les techniciens expérimentés du CHUK avant d'être considérées.

Les premiers 34 patients étaient traités avec de l'artesunate comme traitement de première ligne au Burundi. Les 15 derniers enfants ont bénéficié d'un traitement à base de la quinine suite à une rupture de stock de l'artesunate.

Nous avions prévu de respecter le protocole national sauf pour certains enfants qui pouvaient recevoir un traitement à base de la quinine dans les situations de contre-indication de l'artesunate, de rupture de stock de l'artesunate ou d'échec thérapeutique. Initialement le déroulement de notre étude était prévu en 2 phases :

- Phase prospective pour le bras artesunate
- Phase rétrospective pour le bras quinine.

Cependant, en cours de réalisation de notre étude, la rupture de stock de l'artesunate qui nous a conduit à traiter les enfants avec la quinine et les dossiers trouvés incomplets dans les archives, nous ont poussés à abandonner la phase rétrospective de l'étude au profit du suivi en prospectif des enfants sous traitement à base de la quinine.

Dans notre étude, les critères de jugement d'efficacité clinique ont été définis de la façon suivante :

- Délais d'obtention de l'apyrexie : De l'admission au dernier pic fébrile avant la sortie de l'enfant guéri.
- Durée d'hospitalisation : Période de temps en jours entre l'admission et la sortie de l'enfant guéri.

La fièvre était définie comme une température axillaire ≥ à 37,5° C tel que décrit par l'OMS [31].

Les critères de jugement de l'efficacité parasitologigue ont été classés dans deux catégories et définis de la façon suivante :

Première catégorie : critères définis par l'OMS

- Sensibilité diminué à l'artesunate(SDA) : persistance de la parasitémie après 72 heures de traitement mais avec tendance à la décroissance par rapport à la parasitémie initiale [31].
- Echec thérapeutique précoce (ETP) : Persistance de la parasitémie au 3ème jour de traitement sans tendance à la décroissance, détérioration clinique ou décès en présence d'une parasitémie détectable [32].

Deuxième catégorie : critères que nous avons fixés dans notre étude :

- Succès thérapeutique (ST) : Parasitémie indétectable associée à l'obtention de l'apyrexie (température axilaire < 37,5 °c) avant J4 de traitement.
- Réponse thérapeutique tardive (RTT) : persistance de la parasitémie détectable après 48 heures de traitement.

La toxicité de l'artesunate (anémie secondaire) a été jugée sur toute chute de l'hémoglobine > à 1.5g/dl, à J7 et ou à J14, en comparaison aux précédentes hémoglobines mesurées.

Pour faire la différence entre l'anémie causée par le paludisme et l'anémie liée à l'hémolyse retardée suite au traitement par de l'artesunate, nous avons systématiquement vérifié la température axillaire et refait la goutte épaisse en même temps que le contrôle de l'hémoglobine lors des visites de suivi du 7ème et 14ème jour.

Les enfants fébriles et ou avec une goutte épaisse positive n'étaient pas considérés comme ayant eu l'anémie secondaire lié au traitement à base de l'artesunate.

Les facteurs pronostiques suivants, évoqués dans d'autres études ont été étudiés à notre manière [14, 16,17] :

- Une parasitémie initiale>40.000/mm3
- Une malnutrition aigüe
- Une thrombopénie initiale (plaquettes< à 100.000/µl).
- Une hypoglycémie initiale (glycémie< à 4 mmol/l)

La définition du paludisme grave est détaillée dans l'annexe 2 de notre travail. L'OMS fixe une parasitémie > à 4 % chez les patients non immunisés, comme un seuil de gravité du paludisme [33].

Nous avons considéré que l'immunité face au paludisme chez les enfants de moins de 5 ans est faible. Par conséquent, une parasitémie supérieure à 40.000/mm3, a été prise comme un seuil de gravité.

L'échelle de coma de Blantyre décrit en annexe 3, a été utilisée pour évaluer les enfants admis avec troubles de conscience.

La malnutrition chronique est définie selon l'OMS par un rapport Taille/Age avec un Z-score < à -2 déviations standard en se référant sur les courbes de l'OMS tandis que la malnutrition aigüe est définie par le rapport Poids/Taille avec un Z score < à – 2 déviations standard (DS) en se référant sur le tableau poids- taille OMS 2006.

II.5. Collecte des données

Nous avons élaboré une fiche de recueil de données qui ensuite a été validée par le promoteur de l'étude (notre directeur de mémoire).

Une présentation à destination des médecins résidents et internes des services concernés a été faite avant le recueil des données.

Les points abordés étaient :

- Le rappel sur le protocole national de traitement anti paludique.
- La sensibilisation sur l'importance de l'étude et la nécessité de faire des prélèvements dans les délais fixés.

A part nous : l'investigateur principal et le promoteur de l'étude (directeur de mémoire), personne d'autre ne savait ni les objectifs de l'étude, ni le résultat attendu.

Dans chaque service, deux aides-soignants ont été désigné pour l'acheminement au laboratoire des échantillons de sang et la récupération des résultats dans le cadre de notre étude. Nous passions au laboratoire pour récupérer les résultats non trouvés par l'aide-soignant et communiquer avec le technicien senior du jour sur l'importance de la relecture des lames par le plus expérimenté de l'équipe.

La fiche de collecte des données a été remplie dès l'admission, après interrogatoire du garde malade, examen physique du patient et résultats des analyses biologiques. Chaque interne avait son pavillon où il assurait le suivi d'un certain nombre de patients. Cinq médecins résidents étaient responsables du suivi des malades en hospitalisation, chacun dans son pavillon en collaboration avec les internes.

L'interne qui recevait l'enfant en hospitalisation, dans son pavillon, était responsable du recueil journalier des données jusqu'à la sortie de l'enfant et le médecin résident responsable du même pavillon était chargé de faire une double vérification journalière. Nous faisions la 3ème vérification des données cliniques et biologiques recueillies pour chaque enfant inclus dans l'étude.

A la sortie des patients, nous faisions nous même la collecte des fiches de recueil des données et les fiches de laboratoire pour ensuite les transcrire sur un fichier Excel. Les fiches sorties du laboratoire ont été remises dans les dossiers des malades après avoir vérifié de nouveau si les données biologiques trouvées, concordaient avec ce qui était marqué sur la fiche de recueil des données.

Au cours du suivi, cette fiche a été complétée lors des évaluations clinico biologiques du premier jour, 2ème, 3ème, 7ème, et du 14ème jour.

Les enfants qui revenaient pour les rendez-vous d'évaluation du 7ème et 14ème jour de suivi étaient reçus par nous-même en tant qu'investigateur principal pour recueillir directement les données et les transcrire sur la fiche de recueil et puis sur le fichier Excel.

II.6. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été effectuées avec Stata (version IC 14.2)

II.6.1. Efficacité clinique et biologique

L'efficacité clinique a été jugée sur les délais d'apyrexie et la durée d'hospitalisation (sorti guéri). Les délais moyens d'apyrexie et la durée moyenne d'hospitalisation ont été comparés entre les deux bras de traitement (artesunate et quinine).

Un test de proportion entre les deux molécules a été réalisé pour détecter une différence significative sur l'apyrexie et la durée d'hospitalisation.

En plus, nous avons utilisé l'analyse de survie et produit le graphe de Kaplan Meier à la fois pour l'apyrexie et pour la guérison (durée d'hospitalisation).

L'efficacité parasitologique était jugée sur la négativation de la parasitémie à J2 et J3.

II.6.2. Déterminants de la parasitemie résiduelle

Au départ, nous avons construit un résultat dichotomique appelé « parasitemie résiduelle » prenant la valeur 0 pour une parasitemie nulle et 1, autrement. Nous avons ensuite construit un modèle logarithmique tel que :

$$\log\left[\frac{p_{i1}}{p_{io}}\right] = \beta_0 + \beta_1 X_{ij} + \varepsilon_{ij}^1 \text{ ——— (1)}$$

La variable réponse représente le degré de chances que le patient i choisisse l'alternative j par rapport à l'alternative 0, où 0 signifie la négativation de la parasitemie à J2 ou J3 ; et 1 implique la non-négativation de la parasitemie.

Les prédicteurs sont représentés par un vecteur standard de Co variables X représentant le type de traitement (artesunate ou quinine), la parasitemie initiale, la malnutrition aiguë, l'hypoglycemie, et la thrombopenie.

Le modèle comprend β0 qui représente les effets fixes et β1 qui détecte les effets aléatoires sur les probabilités de négativer la parasitemie à J2 ou à J3.

Le choix du modèle était incontournable étant donné que le résultat est discret et est binaire. Nous avons utilisé l'intervalle de confiance à 95% (IC 95%) pour détecter les paramètres significatifs.

II.6.3. Anémie secondaire

Pour détecter l'incidence de l'anémie secondaire associée au traitement par de l'artesunate, nous avons utilisé les données de l'hémoglobine de J3, J7, et J14.

Une chute de l'hémoglobine ≥ à 1.5g/dl à J7 par rapport à l'hémoglobine de J3, était considéré comme ayant présenté une anémie secondaire à J7, de même pour J14.

II.6.4. Déterminants de l'anémie secondaire

Nous avons construit un résultat dichotomique appelé « anémie secondaire » prenant la valeur 1 pour une anémie secondaire et 0, autrement. Nous avons ensuite construit un modèle logarithmique tel que :

$$\log\left[\frac{p_{i0}}{p_{i1}}\right] = \beta_1 + \beta_0 X_{ij} + \varepsilon_{ij}^0 \quad \text{———} (0)$$

La variable réponse représente le degré de chances que le patient i choisisse l'alternative j par rapport à l'alternative 1, où 1 signifie la survenue de l'anémie secondaire à J7 ; et 0 implique l'absence de l'anémie secondaire. Les prédicteurs sont représentés par un vecteur standard de Co variables X représentant : la parasitemie initiale> à 40.000/mm3, la malnutrition aiguë, l'hypoglycemie, et la thrombopénie. Le modèle comprend β1 qui représente les effets fixes et β0 qui détecte les effets aléatoires sur les probabilités de survenue de l'anémie secondaire à J7.

Le choix du modèle était incontournable étant donné que le résultat est discret et est binaire. Nous avons utilisé l'intervalle de confiance à 95% (IC 95%) pour détecter les paramètres significatifs.

II.7. Modalités éthiques

L'étude a été conduite après l'approbation des autorités de l'université du Burundi et du centre hospitalier universitaire du Kamenge.

Les bonnes pratiques médicales et le protocole de l'hôpital ont été respectés.

Lors du recrutement, des explications éclairées ont été donné concernant les objectifs de l'étude, les avantages pour le patient et pour la population en générale.

Le consentement des parents a été obtenu pour tous les enfants inclus dans notre étude. Les fiches de recueil de données étaient anonymes et chaque malade avait son numéro d'identification. Les données n'ont pas été partagées.

III. RESULTATS

Au total, 57 enfants ont été recrutés dont 34 traités avec de l'artesunate, 15 traités avec de la quinine et 8 exclus de l'étude.

III.1. Caractéristiques sociodémographiques

Le sex ratio des enfants traités avec de l'artesunate était de 1,2 et de 1,5 pour les enfants traités avec de la quinine, toujours en faveur des garçons.

L'âge moyen des enfants traités dans le groupe artesunate était de 28 mois, elle était de 31 mois pour les enfants traités dans le groupe Quinine.

III.2. Caractéristiques cliniques

III.2.1. Paramètres anthropométriques

Le poids moyen des enfants traités dans le bras artesunate était de 10.25 kg et de 11.27 kg pour les enfants traités dans le bras quinine. La taille moyenne des enfants traités dans le bras artesunate était de 83 cm et de 89 cm dans le bras quinine.

III.2.2. Paramètres cliniques

Sur l'ensemble des 49 enfants inclus dans notre étude, la fièvre était présente chez 100% de nos patients, les troubles digestifs chez 73.4% des patients, et la détresse respiratoire chez 44.8% des patients. Les données cliniques à l'inclusion chez les enfants retenus dans notre étude, sont regroupées dans le tableau I.

Tableau I. Données cliniques selon le bras de traitement

Paramètres	Bras artesunate	Bras quinine	Total
Malades avec troubles digestifs	82.3%	53.3%	73.4%
Malades avec détresse respiratoires	50%	33.3%	44.8%
Malades avec malnutrition aigue	44.1%	26.6%	38.7%
Malades avec malnutrition chronique	41.1%	40%	40.8%
Malades avec hépatomégalie	17.6%	6.6%	14.2%
Malades avec splénomégalie	11.7%	20%	14.2%
Malades avec troubles de conscience	2.9%	13.3%	6.1%
Total des malades	**34**	**15**	**49**

III.2.3. Paramètres biologiques

Initialement, les données biologiques étaient similaires dans les 2 bras de traitement excepté la parasitémie initiale qui était plus élevée chez les enfants traités dans le bras quinine. Ces données biologiques sont regroupées dans le tableau II.

Tableau II. Données biologiques selon le bras de traitement

Paramètres	Bras artesunate	Bras quinine	Total
Malades avec hémoglobine< 5g/dl à J0 (%)	17.6%	20%	18.3%
Malades avec parasitémie >40.000/mm3 à J0	26.4%	33.3%	28.5%
Malades avec thrombopénie à J0 (%)	61.7%	60 %	61.2%
Malades avec hypoglycémie à J0 (%)	17.6%	6.6%	14.2%
Total des malades	**34**	**15**	**49**

III.3. Efficacité des traitements anti paludiques.

Dans notre étude, nous avons eu un échec thérapeutique chez 2 sur les 15 enfants (13.33%) traités dans le bras quinine.

III.3.1. Efficacité clinique.

L'efficacité clinique était jugée sur la durée de la fièvre ou apyrexie et sur la durée d'hospitalisation.

La durée moyenne de la fièvre était de 31 heures 45 minutes (IC 95% :26.83, 36.89) dans le bras artesunate contre 54 heures 39 minutes (IC95% :40.66, 68.66), dans le bras quinine. La différence des durées moyennes de la fièvre en comparant les enfants traités dans le bras artesunate versus bras quinine était de -22 heures 54 minutes

(IC 95% : -34.24,-11.56 ; p=0.0001).

La durée moyenne d'hospitalisation pour les enfants traités dans le bras artesunate versus bras quinine était de 3 jours 21 heures (IC 95% :3.54, 4.22) et de 5 jours 19 heures (IC 95% :4.93, 6.66) respectivement.

La différence entre les durées moyennes d'hospitalisation pour le bras artesunate versus bras quinine était de -1 jour 21 heures (IC 95% = -2.65,-1.17 ; p = 0.000.)

Les données sur l'efficacité clinique et le devenir des patients selon le bras de traitement, sont regroupées dans le tableau III.

Tableau III : Efficacité clinique de l'artesunate versus quinine

Variables	Nombre	Moyenne*	DS*	IC95%*)	p. value
Durée de la fièvre (heures)					
Artesunate	34	31.76	14.13	[26.83, 36.69]	——
Quinine	15	54.66	25.28	[40.66, 68.66]	——
Différence	——	-22.90	——	[-34.24,-11.56]	0.0001
Durée d'hospitalisation (jours)					
Artesunate	34	3.88	0.97	[3.54, 4.22]	——
Quinine	15	5.80	1.56	[4.93, 6.66]	——
Différence	——	-1.91	——	[-2.65,-1.17]	0.000

DS* déviation standard**.** Moyenne* : durée moyenne

IC95% : intervalle de confiance à 95%.

Sur la figure 1, on trouve que le traitement avec de l'artesunate était associé à une apyrexie plus rapide car seuls 26.5% des enfants étaient encore fébriles après 24 heures de traitement à base de l'artesunate pendant que 73.4% des enfants traités dans le bras quinine étaient toujours fébriles après 24 heures.

Après 48 heures, seuls 5.8 % des enfants traités dans le bras artesunate étaient encore fébriles contre 40% de ceux traités dans le bras quinine.

Aucun enfant traité dans le bras artesunate n'était encore fébrile après 96 heures de traitement.

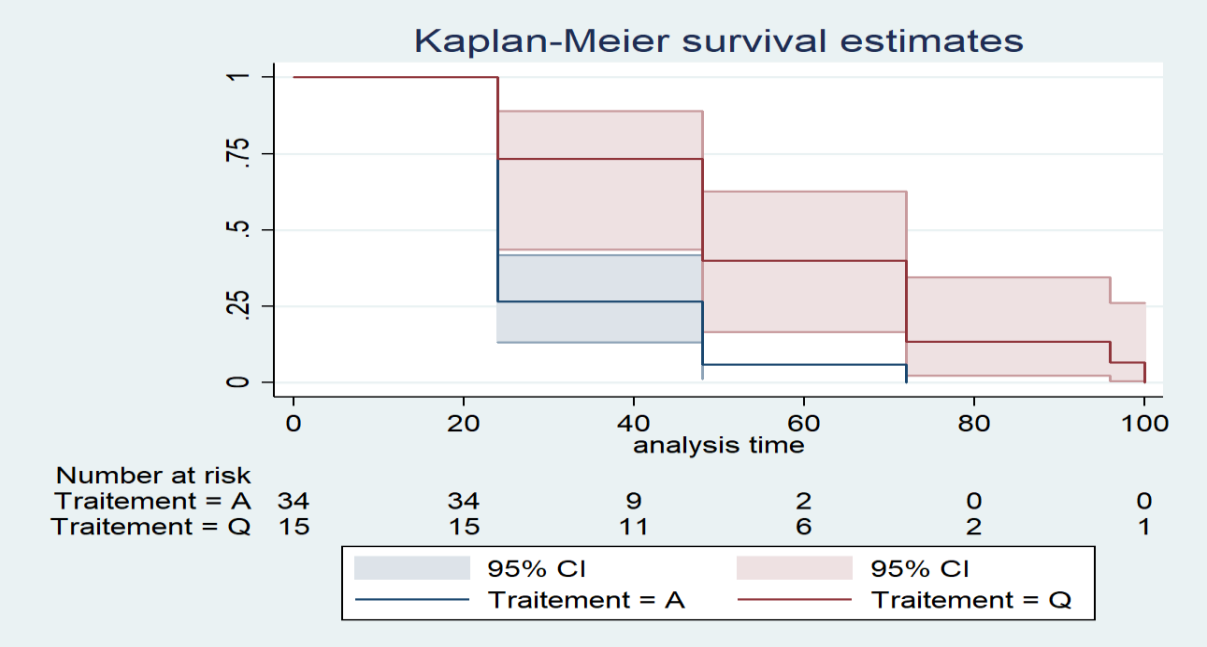


Figure 1. Réduction progressive du nombre d'enfants fébriles selon le bras de traitement.

La figure 2, montre que la durée d'hospitalisation était plus courte chez les enfants traités dans le bras artesunate par rapport à ceux traités dans le bras quinine.

Au 3ème jour de traitement, moins de 60 % des enfants traités dans le bras artesunate étaient encore hospitalisés tandis que dans le bras quinine plus de 90% étaient toujours hospitalisés.

Au 4ème jour, seuls 19 enfants sur 34 soit 55% des enfants traités dans le bras artesunate étaient encore hospitalisés contre 14 enfants sur les 15 traités dans le bras quinine soit 93%.

Ces 19 enfants sous artesunate sont restés en hospitalisation parce que le relais par la prise orale des comprimés d'artesunate-amodiaquine ou d'arthemer -lumefantrine avait été gêné par des vomissements.

Au 6ème jour, seul un enfant sur les 34 traités dans le bras artesunate était encore hospitalisé soit 2.9% contre 8 enfants sur 15 traités dans le bras quinine soit plus de 53%.

L'enfant traité dans le bras artesunate qui était hospitalisé jusqu'au 6ème jour, avait été transfusé au 3ème jour de traitement et est resté sous surveillance d'abord parce qu'il était resté très asthénique et tachycarde. Finalement, il a été transfusé de nouveau au 7ème jour pour anémie décompensée.

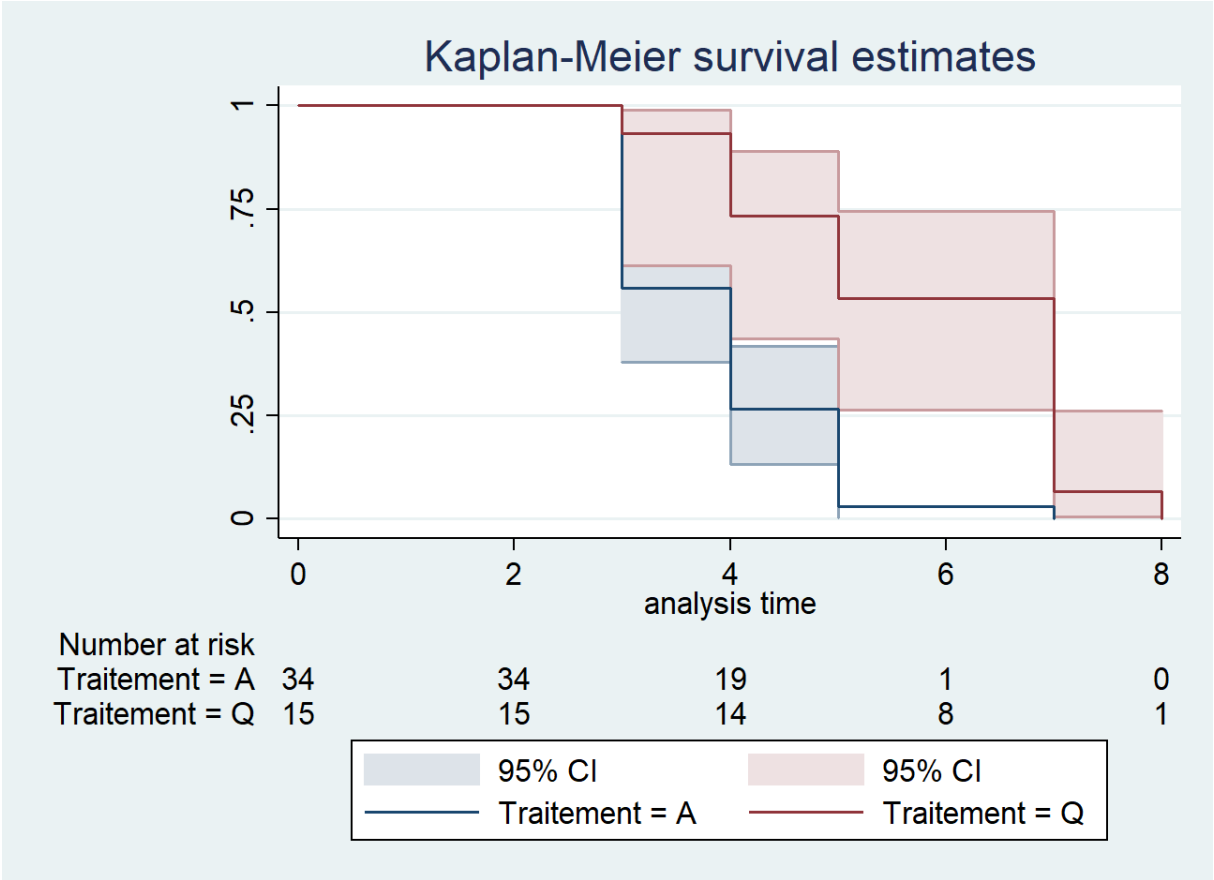


Figure 2 : Réduction progressive du nombre d'enfants hospitalisés (sortis) selon le bras de traitement.

III.3.2. Efficacité parasitologique.

Sur le total des 34 enfants traités avec de l'artesunate, seuls 2.9% avaient une parasitémie persistante après 72 heures de traitement.

Sur le total des 15 enfants traités à base de la quinine : 33.3% et 13.3% avaient une parasitémie persistante respectivement après 72 heures et 96 heures de traitement.

Au cours du traitement la réduction de la parasitémie moyenne a été plus rapide chez les enfants traités avec de l'artesunate par rapport à ceux traités avec de la quinine. De J0 à J1, la moyenne de la parasitémie a été divisée par 1.87 chez les enfants traités dans le groupe quinine contre 6.17 chez ceux traités dans le groupe artesunate.

De J1 à J2, la moyenne de la parasitémie a été divisée par 1.98 chez les enfants traités dans le groupe quinine contre 4.97 chez ceux traités avec de l'artesunate.

De J2 à J3 la moyenne de parasitémie a été divisée par 1.78 dans le bras quinine contre 5.81 dans le bras artesunate.

En comparant le groupe des enfants traités à base de l'artesunate à celui des enfants traités à base de la quinine, la réduction de la moyenne de la parasitémie était plus rapide chez les enfants traités dans le bras artesunate.

Les enfants traités dans le bras quinine avaient une parasitémie initialement plus élevée par rapport à ceux traités dans le bras artesunate.

Nous constatons que la réduction de la parasitémie était très rapide au début du traitement dans le bras artesunate tandis que dans le bras quinine, cette réduction de la parasitémie a été presque régulière au cours du traitement.

Les données sur l'evolution de la parasitémie moyenne sous traitement sont groupées dans le tableau IV.

Tableau. IV : Evolution de la parasitémie moyenne selon le bras de traitement

Variables	N*(%)	P* moyenne	DS*
J0			
Artesunate	34(100%)	25669.82	29377.79
Quinine	15(100%)	60904.47	88912.65
J1			
Artesunate	11(32.35%)	12849.27	16164.56
Quinine	11(73.33%)	44387.73	31813.58
J2			
Artesunate	3(8.82%)	9481.66	8433.21
Quinine	9(60.00%)	27357.78	28914.01
J3			
Artesunate	1(2.94%)	4913	———
Quinine	5(33.33%)	27693.2	40046.86
J4			
Artesunate	0(0%)	——	———
Quinine	2(13.33%)	53695	63887.1

N* : nombre d'enfants avec parasitémie détectable ou résiduelle

P*moyenne : parasitémie moyenne.

III.3.3. Déterminants de la parasitemie résiduelle

Le traitement à base de la quinine était associé à 25 fois moins de chance de négativation de la parasitémie à J2 par rapport au traitement à base de l'artesunate. (OR= 0.040 ; IC 95% :0.04, 0.41 ; p= 0.007).

La malnutrition aigüe était associée à 8.88 fois plus de chance de négativation de la parasitémie à J2 de traitement. (OR= 8.88 ; IC 95% :0.72, 109.22 ; p= 0.088).

La parasitémie élevée, était associée à 22 fois moins de chance de négativation de la parasitémie à J2 de traitement. (OR= 0.045 ; IC 95% :0.003,0.649 ; p= 0.023).

L'hypoglycémie initiale était associée à 2.9 fois moins de chance de négativation de la parasitémie à J2 de traitement. (OR= 0.34 ; IC 95% :0.03, 3.98) ; p= 0.399).

La thrombopénie était associée à 1.5 fois plus de chance de négativation de la parasitémie à J2 de traitement. (OR= 1.54 ; IC 95% :0.158,15.070 ; p= 0.707).

Ces données sur les facteurs associés à la négativation de la parasitémie à J2 et J3 de traitement, sont regroupées dans le tableau V.

Tableau V. Facteurs associés à la parasitémie résiduelle

Variables	**OR**	**Erreur standard**	**[IC95%]**	**p value**
J2 de traitement				
Artesunate (ref)				
Quinine	0.040	0.048	[0.04, 0.41]	0.007
Malnutrition aigue				
Non (réf.)				
Oui	8.88	11.37	[0.72, 109.22]	0.088
Parasitémie initiale élevée				
Non (réf)				
Oui	0.045	0.061	[0.003 ,0.649]	0.023
Hypoglycémie				
Non (Réf)				
Oui	0.34	0.43	[0.03, 3.98]	0.399
Thrombopénie				
Non (réf)				
Oui	1.54	1.79	[0.158,15.070]	0.707
J3 de traitement				
Artesunate (ref)				
Quinine	0.039	0.059	[0.002, 0.750]	0.031
Malnutrition aigue				
Non (réf.)				
Oui	2.83	3.707	[0.218, 36.80]	0.426
Parasitémie initiale élevée				
Non (réf)				
Oui	0.069	0.095	[0.0047 ,1.023]	0.052
Hypoglycémie				
Non (Réf)				
Oui	1.65	2.38	[0.098, 27.92]	0.726
Thrombopénie				
Non (réf)				
Oui	0.42	0.58	[0.0279, 6.366]	0.533

III.4. Toxicité des traitements antipaludiques

Dans notre série, la recherche de la toxicité s'est focalisée uniquement sur la baisse de l'hémoglobine au cours du suivi des enfants ayant été traités avec de l'artesunate.

III.4.1. Incidence de l'anémie secondaire sous traitement avec de l'artesunate

Sur le total des 34 enfants traités avec de l'artesunate, 5 soit 14.7%, et 2 soit 5.9% ont développé une anémie secondaire respectivement au 7ème jour et 14ème jour de suivi.

Parmi ces enfants sous traitement à base de l'artesunate qui avaient développé l'anémie secondaire ,1 sur 34 soit 2.9% a été transfusé au 7ème jour de suivi et 1 autre soit 2.9 %, a été transfusé au 14ème jour de suivi, pour anémie décompensée.

III.4.2. Déterminants de l'anémie secondaire

Dans notre série, la malnutrition aigüe était associée à 1.66 fois plus de risque de survenue de l'anémie secondaire à J7 de suivi, après traitement anti paludique à base de l'artesunate (OR=1.66 ; IC 95% :0.213,13.01 ; p= 0.626).

La parasitémie initiale élevée, était associée à 4.2 fois moins de risque de survenue de l'anémie secondaire à J7 de suivi après traitement anti paludique à base de l'artesunate (OR=0.237 ; IC95% :0.013,4.072 ; p=0.321), sachant que parmi les 9 enfants traités dans le bras artesunate, avec une parasitémie initiale élevée : 6 soit 66.66% avaient été transfusés à J0 ou à J3.

L'hypoglycémie initiale était associée à 1.5 fois plus moins de risque de survenue de l'anémie secondaire à J7 de traitement anti paludique à base de l'artesunate.

(OR= 0.66 ; IC 95% :0.0362, 12.359 ; p= 0.787) sachant que parmi les 4 enfants traités dans le bras artesunate, avec une hypoglycémie initiale, 3 soit 75 % avaient été transfusés à J0.

La thrombopénie était associée à 2.45 fois plus de risque de survenue de l'anémie secondaire à J7 de suivi. (OR= 2.45 ; IC 95% :0.184,32.677 ; p= 0.496).

Ces données sur les facteurs associés à l'anémie secondaire sont regroupées dans le tableau VI.

Tableau VI. Facteurs associés à l'anémie secondaire sous artesunate

Variables	OR	Erreur standard	[IC95%]	p.value
Malnutrition aigue				
Non (réf.)				
Oui	1.66	1.747	[0.213, 13.01]	0.626
Parasitémie élevée				
Non (réf)				
Oui	0.237	0.344	[0.013,4.072]	0.321
Hypoglycémie				
Non (Réf)				
Oui	0.66	0.995	[0.0362, 12.359]	0.787
Thrombopénie				
Non (réf)				
Oui	2.45	3.24	[0.184, 32.677]	0.496

IV. DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTERATURE.

IV.1. Caractéristiques clinico- biologiques initiales

Les caractéristiques cliniques n'étaient pas totalement similaires chez les enfants répartis dans les deux bras de traitement.

Le nombre élevé des enfants admis avec détresse respiratoire était en partie expliqué par la fréquence des cas d'anémie décompensée.

En effet ; 35,2% des enfants inclus dans le groupe artesunate ont reçu une transfusion sanguine à l'admission contre 33.3% de ceux inclus dans le groupe quinine. Une radiographie thoracique de face pour déterminer les cas d'œdème aigue du poumon n'a pas été faite car la machine était en panne durant la période de notre étude.

Dans l'ensemble, les données biologiques à l'admission, étaient similaires dans les 2 bras de traitement excepté la parasitémie initiale et les cas d'hypoglycémie qui étaient plus fréquemment observés chez les enfants traités dans le groupe quinine par rapport à ceux traités dans le groupe artesunate.

Le fait que la parasitémie initiale était plus élevée chez les enfants traités dans le groupe quinine par rapport à ceux traités à base de l'artesunate pourrait avoir deux explications :

- Les enfants traités dans le groupe quinine étaient plus âgés par rapport à ceux traités dans le groupe artesunate.

En effet, l'âge moyen des enfants traités dans le groupe quinine était de 31 mois contre 28 mois pour ceux traités avec de l'artesunate.

Dans nos pays à forte endémicité palustre, plus on est avancé en âge, plus on acquiert l'immunité anti paludique par la prolongation de la durée d'exposition.

Par conséquent, les enfants moins âgés et donc moins immunisés présentent des manifestations cliniques avec des densités parasitaires faibles.

- De même, la malnutrition aigüe était plus fréquente dans le groupe artesunate car 41% des enfants traités à base de l'artesunate avaient une malnutrition aigüe initiale contre 26.6% de ceux traités avec de la quinine.

Théoriquement la malnutrition entraine une déficience de l'immunité ce qui pourrait aussi expliquer que les enfants malnutris deviennent symptomatiques avec des doses parasitaires faibles.

Plus de 60% des enfants inclus dans notre étude avaient une thrombopénie avec des plaquettes < à 100.000.

Selon Lathia TB et al une thrombopenie avec plaquettes< à 150.000/mm3, peut aider au diagnostic de paludisme avec une sensibilité de 60% et une spécificité de 88% [34].

Ainsi devant un cas de thrombopénie fébrile avec une goutte épaisse négative, sans autre cause de thrombopénie retrouvée, les cliniciens devraient répéter plusieurs fois les examens de laboratoire avant éliminer le paludisme voire même administrer un traitement anti paludique si on est en présence des signes de gravité.

IV.2. Efficacité des traitements anti paludiques.

Dans notre étude, nous avons évalué l'efficacité du traitement à base de l'artesunate d'abord puis nous l'avons comparé à celui à base de la quinine.

IV.2.1. Efficacité clinique

Dans notre série, malgré les limites liées à la faiblesse de l'échantillon, l'artesunate s'est révélé encore efficace et plus efficace que la quinine dans le cadre du traitement anti paludique.

La durée moyenne de la fièvre était de 31 heures 45 minutes dans le bras artesunate (IC 95%:26.83, 36.89) contre 54 heures 39 minutes dans le bras quinine (IC95% :40.66, 68.66).

La différence des durées moyennes de la fièvre chez les enfants traités dans le bras artesunate versus bras quinine était de -22 heures 54 minutes (IC95% : -34.24,-11.56 ; p=0.0001).

La durée moyenne d'hospitalisation pour les enfants traités dans le bras artesunate versus bras quinine était de 3 jours 21 heures (IC 95% :3.54 ,4.22) et de 5 jours 19 heures (IC 95% :4.93, 6.66) respectivement.

La différence des moyennes des durées d'hospitalisation pour le bras artesunate versus bras quinine était de -1 jour 21 heures (IC 95% : -2.65,-1.17 ; p = 0.000).

Dans la série de Ferrari et al, la durée moyenne d'hospitalisation était plus courte 2 jours dans le groupe artesunate contre 3 jours dans le groupe quinine [35].

Ces résultats vont dans le sens des nôtres en termes de supériorité de l'artesunate par rapport à la quinine sur le plan efficacité clinique.

IV.2.2. Efficacité parasitologique.

Dans le bras artesunate, sur 34 enfants, seuls 2.9% avaient une parasitémie persistante après 72 heures de traitement. Dans le bras quinine, 2 sur les 15 enfants soit 13.3% ont eu un échec thérapeutique.

En observant le rythme de réduction de la parasitémie de J0 à J4, on trouve que la réduction de la parasitémie était très rapide au début du traitement dans le groupe artesunate tandis que dans le groupe quinine, cette réduction de la parasitémie a été presque régulière au cours du traitement.

Ces résultats concernant le traitement anti paludique à base l'artesunate vont dans la même orientation de ce qui est décrit dans la littérature comme quoi l'infection dans sa phase aigüe entrainerait une diminution de la clearance, du volume de distribution de l'artesunate et de la DHA ayant comme conséquence l'obtention des concentrations systémiques plus élevées en début de traitement anti paludique [30].

En comparant le groupe des enfants traités à base de l'artesunate à celui des enfants traités à base de la quinine, la réduction de la moyenne de la parasitémie était plus rapide dans le groupe artesunate.

A J2 de traitement, la quinine était associée à 25 fois moins de chance de négativation de la parasitémie par rapport à l'artesunate et la différence était statistiquement significative (p= 0.007).

De même, à J3 de traitement : la quinine était associée à 25.6 fois moins de chance de négativation de la parasitémie par rapport à l'artesunate et la différence était aussi statistiquement significative (p= 0.031).

Dans notre série, nous n'avons pas eu d'échec thérapeutique face à de l'artesunate mais un enfant sur les 34 sous artesunate a gardé une parasitémie positive au 3ème jour de traitement. Cet enfant a rempli le critère de sensibilité diminué face à de l'artesunate selon l'OMS [31].

En effet, si la proportion des patients avec persistance de la parasitémie à J3 arrive à 10% de la population, la résistance à de l'artesunate est suspectée [31].

Ce seuil d'alerte n'est pas atteint dans notre série mais une étude incluant un plus grand échantillon devait être menée pour le confirmer. Cela pourrait rentrer même dans le cadre des directives de l'OMS qui recommande aux pays de pratiquer une fois tous les 2 ans, le monitoring de l'efficacité des traitements à base des dérivés de l'artemisinine utilisés en première et deuxième ligne [2].

Akintunde Sowunmi et al ont étudié la dynamique de la sensibilité parasitaire aux dérivés de l'artemisinine. Le taux de parasitémie positive persistante après 24 heures de traitement était passé de 54% entre 2009-2010 à 62% entre 2014-2015 (p=0.002). Les enfants avec parasitémie positive persistante après 48 heures de traitement étaient passés de 5% entre 2009–2010 à 26% entre 2014–2015 (p =0.0001) [36].

Michael Hawkes et al dans une étude réalisée en Ouganda entre 2011 et 2013 et publiée en 2015, a recherché des marqueurs moléculaires de résistance aux dérivés de l'artemisinine. Ces marqueurs moléculaires de résistance aux dérivés de l'artemisinine ont été observé chez 3 enfants sur le total de 78 enfants soit 3.8 % de la population d'études. Les 3 enfants avaient aussi une clearance parasitaire lente par rapport aux enfants chez qui ces marqueurs de résistance n'ont pas été retrouvés [37].

Sur une autre série ougandaise de 2018 dans une région différente de celle étudiée par Michael Hawkes et al, Pauline Byakika-Kibwika et al ont trouvé que sur 150 patients, aucun patient n'avait une parasitémie détectable au 3ème jour de traitement à base de l'artesunate [38].

Benjamin Abuaku et al, dans une étude faite au Ghana entre 2015-2017 et publiée en 2019, ont montré une persistance de la parasitémie au 2ème jour de traitement chez 2.1% des patients sous artesunate-amodiaquine. Tous les patients avaient une parasitémie indetectable au 3ème jour de traitement [39].

Daniel Ethe Maka et al, dans une étude faite au Cameroon, a montré que 100% des patients sous artesunate avaient une parasitémie indétectable au 3ème jour de traitement [40].

Athnase Ndayiragije et al, ont trouvé que sur une série de 149 enfants qui étaient sous artesunate amodiaquine entre 2001 et 2002, seul un enfant soit 0.7%, a présenté une parasitémie au 3ème jour de traitement, supérieure à 25% de la parasitémie initiale ; ce qui a été définie comme un échec thérapeutique précoce dans leur étude [41].

Cette différence de résultats avec les nôtres, selon les régions et les périodes d'étude, pourrait être due à la dynamique de l'évolution de la sensibilité parasitaire face au traitement à base de l'artesunate au fil du temps et à la spécificité de chaque région.

Cela justifie la nécessité de monitoring de l'efficacité des traitements anti paludiques de façon régulière et dans chaque région.

Au vu de nos résultats, le protocole national devrait être respecté sur tout le territoire national et seul l'usage des CTA devrait être accepté comme traitement anti paludique de première ligne au Burundi.

IV.3. Déterminants de la parasitémie résiduelle.

Dans notre série, la malnutrition aigüe était associée à 8.88 fois plus de chance de négativation de la parasitémie à J2 de traitement antipaludique mais la différence n'était pas statistiquement significative (p= 0.088).

La thrombopénie initiale semblait être associée à 1.5 fois plus de chance de négativation de la parasitémie à J2 de traitement mais la différence n'était pas statistiquement significative avec p= 0.707.

Dans la série de Moussa Djimde et al, sans usage de la PCR, les traitements à base des dérivés de l'artemisinine étaient plus efficaces dans le groupe des enfants avec retard pondéral comparé à ceux avec poids normal ou surpoids avec une p. Value qui était de 0.03. Avec l'usage de la PCR, l'efficacité thérapeutique n'était pas différente dans le groupe des patients avec poids normal par rapport au groupe de ceux avec retard pondéral. Cependant le risque de nouvelles infections était plus élevé dans le groupe des enfants avec surpoids [42].

Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les enfants malnutris soient en hypo protidémie. L'artesunate et la DHA étant liés aux protéines plasmatiques avec une proportion de 80%, l'hypo protidémie entraînerait une diminution de la clearance et du volume de distribution de l'artesunate et de la DHA avec comme conséquence l'obtention des concentrations systémiques élevée de la DHA [27].

Une nouvelle étude avec plus d'effectif, utilisant la PCR comme méthode diagnostique est nécessaire pour mieux étudier l'impact de l'état nutritionnel sur l'efficacité des traitements à base de l'artesunate.

Dans notre série, la parasitémie initiale élevée (≥ à 40.000 parasites/mm3), semblait être associée à 22 fois moins de chance de négativation de la parasitémie à J2 de traitement et la différence était statistiquement significative (p= 0.023).

Dans la série de Joy C. Ebenebe et al, une parasitémie initialement élevée était associée à une négativation parasitaire lente sous traitement à base des dérivés de l'artemisinine. Cela va dans le sens de nos résultats bien que dans cette étude, l'accent était mis sur la parasitémie de 24 heures [43].

Dans notre étude, l'hypoglycémie était associée à 2.9 fois moins de chance de négativation de la parasitémie à J2 de traitement anti paludique mais la différence n'était pas statistiquement significative (p= 0.399). Certaines études ont confirmé cette relation entre l'hypoglycémie initiale et le risque de clearance parasitaire lente et ou de mauvais pronostic [16,17)].

Sur base de ces résultats, les enfants de moins de 5 ans se présentant initialement avec hypoglycémie et ou avec une parasitémie supérieure à 40.000 /mm3 devraient bénéficier d'une surveillance particulière.

IV.4. Toxicité des traitements anti paludiques

La recherche de la toxicité s'est focalisée sur l'artesunate actuellement à la base du protocole national au Burundi.

IV.4.1. Incidence de l'anémie secondaire sous traitement à base de l'artesunate.

Dans notre série ,14.71% et 5.9% des enfants traités dans le groupe artesunate ont présenté une anémie secondaire respectivement au 7ème jour et au 14ème jour de suivi. Parmi les enfants avec anémie secondaire au 7ème jour, un enfant a présenté une anémie sévère qui a nécessité une transfusion sanguine au 7ème jour, un autre a présenté une anémie sévère et a aussi été transfusé en urgence au 14ème jour de suivi.

La fréquence de l'anémie secondaire était plus élevée au 7ème jour par rapport au 14ème jour de suivi.

L'enfant transfusé au 7ème jour de suivi avait une hémoglobine de 10.1 g/dl à J0, de 6.9 g/dl à J3 et de 5.7g/dl à J7. Le seul enfant transfusé au 14ème jour de suivi avait une hémoglobine de 6.4 g/dl à J0 et a été transfusé, puis de 10.2 g/dl à J3, de 8.9 g/dl à J7 et de 6g/dl à J7.

Sur base de ces résultats, les enfants hospitalisés pour paludisme grave ou compliqué de vomissements, traités avec de l'artesunate, devraient avoir un contrôle systématique de l'hémoglobine à J7 et seuls les enfants avec hémoglobine décroissante à J7, devraient continuer la surveillance de l'hémogramme.

Dans la série de Deepali Savargaonkar et al, sur 24 enfants traités avec de l'artesunate et suivis pendant 28 jours ,12.5% ont développé une hémolyse retardée [44].

Selon Nicholas J.White et al, l'incidence de l'anémie retardée en post traitement à base des dérivés de l'artesunate est estimée autour de 13% chez des patients non immunisés et ou semi immunisés [45].

Ces données sont proches des nôtres. Les résultats de notre étude viennent confirmer que l'anémie secondaire décrite comme hémolyse retardé dans d'autres études, constitue un risque réel associé au traitement à base de l'artesunate.

Nous avons préféré le terme d'anémie secondaire au terme d'hémolyse retardé car le dosage des LDH et de l'haptoglobine pour confirmer l'hémolyse, ne fait pas parti des bilans de routine dans le cadre du paludisme dans notre hôpital.

Le fait que notre étude n'était pas financée constituait une limite en ce qui concerne les bilans biologiques qui devraient être demandés en dehors du protocole de l'hôpital.

IV.4.2. Déterminants de l'anémie secondaire

La malnutrition aigüe était associée à 1.66 fois plus de risque d'être victime de l'anémie secondaire à J7 de suivi, après traitement anti paludique à base de l'artesunate mais la différence n'était pas statistiquement significative, p= 0.626.

La thrombopénie initiale semblait être associée à 2.45 fois plus de risque d'être victime de l'anémie secondaire à J7 de suivi mais la différence n'était pas statistiquement significative (p= 0.496).

La parasitémie élevée et l'hypoglycémie semblaient être associés à moins de risque d'anémie secondaire à J7 de suivi, mais cela pourrait être due au fait que 75 % des

enfants avec hypoglycémie initiale avaient été transfusés à J0 et que 66% des enfants avec une parasitémie initiale élevée avaient été transfusés soit à J0, soit à J3, pour anémie décompensée. Ces données sont différentes de celles de Julien Zwang et al, qui ont trouvé que la parasitémie initialement élevée était associée au risque d'anémie secondaire [46].

Une nouvelle étude incluant un plus d'effectif s'avère nécessaire pour conclure sur les facteurs de risque de survenue de l'anémie secondaire sous et en post traitement à base de l'artesunate.

V.CONCLUSION

Notre étude a pu confirmer l'efficacité du traitement anti paludique à base de l'artesunate et sa supériorité face au traitement à base de la quinine.

Un enfant sur 34 soit 2.9% a gardé une parasitémie persistante au 3ème jour de traitement avec de l'artesunate. Ce taux de persistance de la parasitémie à J3 de traitement, est encore inférieur au seuil d'alerte de 10% fixé par l'organisation mondiale de la santé, faisant suspecter la résistance à de l'artesunate.

La parasitémie initialement élevée et l'hypoglycémie initiale semblaient être associés à la persistance de la parasitémie au 2ème et 3ème jour de traitement. La malnutrition était associée à une clearance parasitaire rapide.

Nos résultats montrent que l'anémie secondaire décrite comme hémolyse retardé dans d'autres études, constitue un risque réel associé au traitement à base de l'artesunate chez les enfants de moins de 5 ans. Les limites financières n'ont pas permis le dosage des LDH, de l'haptoglobine pour confirmer l'hémolyse.

La malnutrition aigüe, la thrombopenie semblaient être associés à plus de risque de développer l'anémie secondaire.

Une étude incluant un échantillon représentatif de la population générale devait être menée pour confirmer nos résultats.

Notre modèle de monitoring de l'efficacité et de la toxicité des antipaludiques est simple, et pourrait être applicable dans la plupart des structures sanitaires au Burundi.

VI. RECOMMANDATIONS

Sur base des résultats de notre étude nous recommandons :

- **Au Ministère de la santé publique :**
  - ✓ D'assainir l'environnement pour une lutte anti vectorielle efficace.
  - ✓ De généraliser l'usage de l'artesunate dans tous les hôpitaux du pays dans le cadre du traitement anti paludique.
  - ✓ Généraliser le contrôle quotidien de la parasitémie jusqu'au 3ème jour, dans les structures sanitaires du pays pour le monitoring de l'efficacité de l'artesunate.
  - ✓ D'améliorer la chaîne d'approvisionnement des médicaments à l'échelle des structures de santé mais aussi à l'échelle nationale.
  - ✓ De mettre en place un système de contrôle de qualité des médicaments et un centre de pharmacovigilance.
  - ✓ De faciliter l'accès au traitement anti paludique précoce via une formation des agents de santé communautaire à faire le diagnostic et la prise en charge du paludisme simple.
  - ✓ D'instaurer un système de monitoring régulier de l'efficacité et de la toxicité des traitements anti paludiques utilisés au Burundi.
  - ✓ D'organiser une campagne de dépistage systématique de la population pour déterminer le taux de portage asymptomatique servant de réservoir de gamétocytes et source de ré infestation de la population.
  - ✓ Mettre en place un système d'évaluation régulière de l'assurance qualité des médicaments et de la formation du personnel.
  - ✓ Construire un pôle de biologie moléculaire pour faire la différence entre les cas de ré infestations et les cas résistances.
- **A la Faculté de médecine** :
  - ✓ De refaire notre étude avec un plus grand échantillon incluant tous les enfants de différents âges et les adultes.
- **Aux Cliniciens** :
  - ✓ Le contrôle de la parasitémie jusqu'à la négativation, de l'hémogramme au 3ème jour et au 7ème jour de traitement à base de l'artesunate.

Références

1.Organization, . World Health. 2019. "world malaria report 2019 ."

2.Organization., World Health. 2015. "Status report on artemisinin and ACT resistance." http://www.who.int/malaria/publications/atoz/status-rep-artemisinin-resistance-sept2015.pdf.

3.Tivura, Mathilda. 2016. "quality of artemisinin-based combination therapy for malaria found in ghanaian markets and public health implications of their use." BMC Pharmacology and Toxicology 18:48. doi:10.1186/s40360-016-0089-2.

4. Magdalena M. Paczkowski, PhD, Keren L. Landman, MD, Paul M. Arguin, MD 2014. "Update on cases of delayed hemolysis after parenteral Artesunate Therapy for Malaria-United States,2008 and 2013." MMWR (Epidemic Intelligence Service ,CDC;2Division of Parasitic Diseases and Malaria,Center for Global Health,CDC) Vol.63/No.34.

5.D., Thomson. 1911. "A research into the production, life and death of crescents in malignant tertian malaria, in treated and untreated cases, by an enumerative method." Ann Trop Med Parasitol 5:57-85.

6.Bousema T, Drakeley C. 2011. "Epidemiology and infectivity of Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax gametocytes in relation to malaria control and elimination." Clin Microbiol Rev. 24:377-410.

7.White NJ, Ashley EA, Recht J, Delves MJ, Ruecker A, Smithuis FM, et al. 2014. "Assessment of therapeutic responses to gametocytocidal drugs in Plasmodium falciparum malaria." Malar J. 13:483.

8.Ariey F, Witkowski B, Amaratunga C, Beghain J, Langlois AC, Khim N, et al. 2014. "A molecular marker of artemisinin-resistant Plasmodium falciparum malaria." Nature 505:50-5. http://dx.doi.org/10.1038/nature12876.

9.Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, et al. 2014. "Spread of artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria." N Engl J Med 371:411-23.

10. Michael Hawkes, Andrea L. Conroy,Robert O. Opoka, Sophie Namasopo,Kathleen Zhong, W. Conrad Liles, Chandy C. John, Kevin C. Kain. 2015. "Slow Clearance of Plasmodium falciparum in Severe Pediatric Malaria, Uganda, 2011–2013." Emerging Infectious Diseases Vol.21,No.7. www.cdc.gov/eid.

11.Hawkes M, Conroy AL, Kain KC. 2014. "Spread of artemisinin resistance in malaria." N Engl J Med 371:1944-5.

12.Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S, et al. 2014. "Spread of artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria." N Engl J Med. 371:411–23. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1314981.

13. Saralamba S, Pan-Ngum W, Maude RJ, et al. 2011. "Intrahost modeling of artemisinin resistance in Plasmodium falciparum." Proc Natl Acad Sci USA 108:397-402.

14.NJ., White. 2011. "The parasite clearance curve." Malar J 10:278.

15.Mok S, Ashley EA, Ferreira PE, et al. 2015. "Population transcriptomics of human malaria parasites reveals the mechanism of artemisinin resistance." Science 347:431-5.

16.WWARN. 2015. " Clinical determinants of early parasitological response to ACTs in African patients with uncomplicated falciparum malaria: a literature review and meta-analysis of individual patient data." BMC Med 13:212.

17.Harsita Patel, Claire Dunican, and Aubrey J. Cunnington. 2020. "Predictors of outcome in childhood Plasmodium falciparum malaria." LONDON,UK VIRULENCE (Section of Paediatric Infectious Disease, Department of Infectious Disease, Imperial College London) VOL. 11, NO. 1: 199–221.

https://doi.org/10.1080/21505594.2020.1726570.

18.A, DONABEDIAN. 1998. "The quality of care.How can it be assessed?" JAMA 260:1743-1748.

19.Organisation Mondiale De La Sante, 2011. . 219p. 2011. "Directives pour le traitement du paludisme. 2è édition." World health organisation 219.

20.Organization, . World Health. 2017. "World malaria report 2017. Geneva (Switzerland." World Health organisation.

21.PJ., Rosenthal. 2008. "Artesunate for the treatment of severe falciparum malaria." N Engl J Med 358: 1829-36.

22.NJ., White. 2002. " The assessment of antimalarial drug efficacy." Trends Parasitol 18: 458-64.

23.Buffet PA, Safeukui I, Deplaine G, et al. 2011. " The pathogenesis of Plasmodium falciparum malaria in humans: insights from splenic physiology. ." Blood 117(2): 381-92.

24.Newton PN, Chotivanich K, Chierakul W, et al. 2001. " A comparison of the in vivo kinetics of Plasmodium falciparum ring-infected erythrocyte surface antigen-positive and -negative erythrocytes." Blood 98: 450-57.

25.Angus BJ, Chotivanich K, Udomsangpetch R, White NJ.. 1997. " In vivo removal of malaria parasites from red blood cells without their destruction in acute falciparum malaria." Blood 90: 2037-40.

26.Li XQ, Bjorkman A, Andersson TB, et al. 2003. "Identification of human cytochrome P(450)s that metabolise anti-parasitic drugs and predictions of in vivo drug hepatic clearance from in vitro data." Eur J Clin Pharmacol 59: 429-42.

27.Morris CA, Duparc S, Borghini-Fuhrer I, et al.. 2011. " Review of the clinical pharmacokinetics of artesunate and its active metabolite dihydroartemisinin following intravenous, intramuscular, oral or rectal administration." Malar J 10: 263.

28.Miller RS, Li Q, Cantilena LR, et al. 2012. " Pharmacokinetic profiles of artesunate following multiple intravenous doses of 2, 4, and 8 mg/kg in healthy volunteers: Phase 1b study.." Malar J 11: 255.

29.Byakika-Kibwika P, Lamorde M, Mayito J, et al.. 2012. " Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous artesunate during severe malaria treatment in Ugandan adults." Malar J 11: 132.

30.Morris CA, Duparc S, Borghini-Fuhrer I, Jung D, Shin CS,Fleckenstein L. 2011. "Review of the clinical pharmacokinetics of artesunate and its active metabolite dihydroartemisinin following intravenous, intramuscular, oral or rectal administration." Malar J 10:263.

31.WHO. 2014. "Status report on artemisinin resistance." Geneva: World Health Organization.

32.2007, Recommandation pour la pratique clinique. 2008. "Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à Plasmodium falciparum." Med Mal Infect 39:68-117.

33.Organisation, World Health. 2014. "Severe malaria." Trop Med Int Health 19 Suppl1:7–13.

34.Lathia TB, Joshi R. 2004. «Can hematological parameters discriminate malaria from nonmalarious acute febrile illness in the tropics?» Indian J Med Sci 58 (6):239–244.

35.Giovanfrancesco Ferrari, Henry M. Ntuku, Christian Burri, Antoinette K. Tshefu. 2015. "An operational comparative study of quinine and artesunate for the treatment of severe malaria in hospitals and health centres in the Democratic Republic of Congo: the MATIAS Study." 14:226. doi:10.1186/s12936-015-0732-1.

36.Akintunde Sowunmi, Godwin Ntadom, Kazeem Akano, Folasade O. Ibironke. 2019. "Declining responsiveness of childhood Plasmodium falciparum infections to artemisinin-based combination treatments ten years following deployment as first-lineantimalarials in Nigeria." Infectious Diseases of Poverty 8:69. Https: //doi.org/10.1186/s40249-019-0577-x.(2019) 8:69.).

37. Michael Hawkes, Andrea L. Conroy, Robert O. Opoka, Sophie Namasopo, Kathleen Zhong, W. Conrad Liles, Chandy C. John, Kevin C. Kain . 2015. "Slow Clearance of Plasmodium falciparum in Severe Pediatric Malaria, Uganda, 2011–2013." Emerging Infectious Diseases Vol. 21, No. 7. doi:http://dx.doi.org/10.3201/eid2107.150213.

38.Pauline Byakika-Kibwika, Patience Nyakato, Mohammed Lamorde and Agnes N. Kiragga. 2018. "Assessment of parasite clearance following treatment of severe malaria with intravenous artesunate in Ugandan children enrolled in a randomized controlled clinical trial." Malar J 17:400. https://doi.org/10.1186/s12936-018-2552-6.

39.Benjamin Abuaku, Nancy O. Duah-Quashie, Lydia Quaye, Sena A. Matrevi, Neils Quashie, Akosua Gyasi, Felicia Owusu-Antwi, Keziah Malm and Kwadwo Koram. 2019. "Therapeutic efficacy of artesunate–amodiaquine and artemether–lumefantrine

combinations for for uncomplicated malaria in 10sentinel sites across Ghana: 2015–2017." Malar J 18:206. https://doi.org/10.1186/s12936-019-2848-1.

40.Daniel Ethe Maka, Andreas Chiabi, Valentine Ndikum, Dorothy Achu, Evelyn Mah, Séraphin Nguefack,Pamela Nana, Zakariaou Njoumemi6, Wilfred Mbacham and Elie Mbonda. 2015. "A randomized trial of the efficacy of artesunate and three quinine regimens in the treatment of severe malaria in children at the Ebolowa Regional Hospital, Cameroon." .. Malar J 14:429. doi:10.1186/s12936-015-0948-0.

41.Athanase Ndayiragije, Déo Niyungeko, Jeanne Karenzo, Ernest Niyungeko, Marianne Barutwanayo,Alphonse Ciza, Andrea Bosman, Roger Moyou-Somo, Adélaïde Nahimana, Jean Paul Nyarushatsi,Tharcisse Barihuta, Liévin Mizero, Jérome Ndaruhutse, Charles. 2004. "Efficacité´ de combinaisons thérapeutiques avec des dérivés de l'artemisinine dans le traitement de l'accès palustre non-compliqué au Burundi." Tropical Medicine and International Health Volume 9 no 6 pp: 673–679

42.Moussa Djimde, Hanen Samouda, Julien Jacobs, Hamidou Niangaly, Mamadou Tekete,Seydou B. Sombie, Erick Josephat Mgina, Bakary Fofana, Issaka Sagara, Ogobara K. Doumbo,Michel Vaillant. 2019. ". Relationship between weight status and anti-malarial drug efficacy and safety in children in Mali." Malar J 18:40. https://doi.org/10.1186/s12936-019-2673-6.

43.Joy C. Ebenebe, Godwin Ntadom,Jose Ambe,Robinson Wammanda,4 Nma Jiya, Finomo Finomo,George Emechebe,Olugbenga Mokuolu,Kazeem Akano,Chimere Agomo,Onikepe A. Folarin,Stephen Oguche,Francis Useh, Wellington Oyibo,Temitope Aderoyeje,. 2018. "Efficacy of Artemisinin-Based Combination Treatments of Uncomplicated Falciparum Malaria in Under-Five-Year-Old Nigerian Children Ten Years Following Adoption as First-Line Antimalarials." Am. J. Trop. Med. Hyg., 99(3) 649–664. doi:10.4269/ajtmh.18-0115.

44.Deepali Savargaonkar, Manoj Kumar Das, Amar Verma, Jeevan K. Mitra, C. P. Yadav, Bina Srivastava, Anupkumar R. Anvikar and Neena Valecha. 2020. "Delayed haemolysis after treatment with intravenous artesunate in patients with severe malaria in India." Malar J 19:39. https://doi.org/10.1186/s12936-020-3120-4.

45.Nicholas J. White, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand. 2 Centre for Tropical Medicine and Global Health, Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, UK. Anaemia and malaria1. 2018. "Anaemia and malaria1." Malar J 17:371. https://doi.org/10.1186/s12936-018-2509-9.

46.Julien Zwang, Umberto D'Alessandro, Jean-Louis Ndiaye, Abdoulaye A Djimdé6, Grant Dorsey,Andreas A Mårtensson, Corine Karema,and Piero L. Olliaro. 2017. "Haemoglobin changes and risk of anaemia following treatment for uncomplicated falciparum malaria in sub-Saharan Africa." BMC Infectious Diseases 17:443. doi: 10.1186/s12879-017-2530-6.

LES ANNEXES

Annexe 1. Fiche de recueil des données

I. Identification

-Nom et prénom :……N° Electronique :….

-Date de naissance :…. /…../2020 Sexe :…..

II. Motif d'hospitalisation :

Paludisme grave □ Paludisme simple avec troubles digestifs □

-Episodes d'accès palustres antérieurs, moins de 1 an avant l'hospitalisation en cours :
1 □ 2□ +de 2 □

-Comorbidité : Maladie chronique : oui □ Non □ si oui laquelle : ……

III. Date de début du traitement : …. /……/2020

IV. Données anthropométriques en début de traitement

Poids : Taille :

V. Signes cliniques initiaux

Fièvre (Température :…) □ Hypothermie □ Vomissements □

Hépatomégalie □ Splénomégalie □ coma (stade :…..) □

Polypnée (FR :…...) □ Convulsions □ Saignements □

Tachycardie (Fc) □ Ictère clinique □ Autres :……

VI. Bilan biologique initiale :

Espèce Plasmodiale :…… Parasitémie :…….. Glycémie :……

Globules blancs : … Lymphocytes :….. Plaquettes : ….
Hémoglobine :…. Neutrophiles :…. Créatinine :…..
Bilirubine T :….. Bilirubine C :…… Albuminurie

VII. Traitement étiologique instauré :

Artesunate iv □ Quinine IV □

VIII. Traitement associé : ……

IX. Suivi clinique et biologique en cours de traitement

Paramètres cliniques et biologiques	**H0(J0)**	**H24(J1)**	**H48(J2)**	**H72(J3)**
Température				
Vomissements				
Parasitémie				
NFS				

X. Devenir du patient

Sortie guérie : oui □ Non □ Durée d'hospitalisation :……Décédé ? :

Oui □ Non □

Suivi biologique

Suivi biologique	J7	J14	J21	J28
Parasitemie				
Hémoglobine				
Albuminurie				

Annexes 2 : Manifestations graves du paludisme à P. falciparum chez l'adulte et l'enfant [33] :

Manifestations cliniques :

- prostration,
- troubles de la conscience,
- détresse respiratoire (acidose respiratoire),
- crises convulsives,
- collapsus circulatoire,
- œdème pulmonaire (radiologique),
- saignement anormal,
- ictère (jaunisse),
- hémoglobinurie.

Résultats de laboratoire :

- anémie sévère (hémoglobine <5 g/dl, hématocrite <15 %),
- hypoglycémie (glucose sanguin <2,2 mmol/l ou 40 mg/dl),
- acidose (bicarbonate plasmatique <15 mmol/l),
- hyperlactatémie (acide lactique veineux >5 mmol/l),
- hyperparasitémie (>4 % chez les patients non immunisés),
- insuffisance rénale (créatininémie supérieure à la fourchette normale pour l'âge).

Classification du paludisme grave chez l'enfant

Groupe 1 : enfants chez lesquels le risque de décès est accru

- prostration
- détresse respiratoire

d

Groupe 2 : enfants présentant un risque de détérioration clinique

- hémoglobine <5 g/dl, hématocrite <15 %
- survenue de deux ou plusieurs crises convulsives en 24 heures

Groupe 3 : enfants présentant des vomissements persistants

Annexe 3 : Echelle de coma dite de Blantyre (pour les enfants de moins de 5ans):

Score Mouvements oculaires :

- 1 -orientés (suit le visage de la mère)
- 0 -non orientés

Score Réponse verbale :

- 2 -cri approprié
- 1 -gémissement ou cri inapproprié
- 0 –aucune

Score Meilleure réponse motrice :

- 2- localise un stimulus douloureux (a ou b):
- 1 -retrait du membre à la douleur(c):
- 0 -réponse absente ou non spécifique

Score total : 0 à 5

- Normal---------- 5
- Coma stade I (obnubilation) ------- 4
- Coma stade II---------- 3-2
- Coma stade III---------- 1
- Coma stade IV---------- 0

RESUME

Introduction : Certaines souches de Plasmodium falciparum résistantes aux combinaisons à base de l'artemisinine, ont été isolées dans certains pays.

Notre étude a pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la toxicité des antipaludiques utilisés au Burundi.

Méthode : Il s'agit d'une étude évaluative, comparative et mono centrique dans laquelle 57 enfants hospitalisés au Centre Hospitalier Universitaire de Kamenge pour paludisme grave ou compliqué de vomissements, ont été systématiquement recrutés sur une période de 3 mois (cohorte ouverte).

Après exclusion de 8 enfants, 34 ont été traités dans le bras artesunate et 15 dans le bras quinine. Les deux bras étaient comparés avec comme critères de jugement : délais d'apyréxie, durée d'hospitalisation, et parasitémie indétectable à J2, J3 et J4 de traitement. La toxicité de l'artesunate (anémie secondaire) était jugée sur toute chute de l'hémoglobine > à 1.5g/dl à J7 et J14.

Résultats : La différence des durées moyennes de la fièvre dans le bras artesunate versus bras quinine était de -22 heures 54 minutes (p=0.0001). La différence des durées moyennes d'hospitalisation était de -1 jour 21 heures ; p = 0.000.

La quinine était associée à 25 fois moins de chance d'avoir une parasitémie indétectable à J2 (p= 0.007).

Un enfant sur 34 traités dans le bras artesunate avait une parasitémie détectable à J3.

L'incidence de l'anémie secondaire sous artesunate était de 14.7% à J7 et de 5.9% à J14.

Conclusion : Notre étude confirme l'efficacité de l'artesunate et sa supériorité par rapport à la quinine. Notre modèle de monitoring pourrait être applicable dans d'autres structures sanitaires au Burundi.

Mots clés : paludisme, artesunate, quinine, efficacité, toxicité