



Article Original

Aspects Thérapeutiques et Évolutifs du Paludisme Grave de l'Enfant dans Trois Hôpitaux de Référence au Cameroun

Management and Outcome of Severe Childhood Malaria in Three Reference Hospitals of Cameroon

Ritha Mbono¹, Charlotte Eposse¹, Hélène Kamo², Isabelle Mekone³, Jeannette Epée³, Suzanne Sap³

- (1) Faculté de Médecine et des Sciences Pharmaceutiques ; Université de Douala-Cameroun;
- (2) Faculté de Médecine et Des Sciences Biomédicales ; Université de Garoua-Cameroun;
- (3) Faculté de Médecine et Des Sciences Biomédicales ; Université de Yaoundé I-Cameroun

Auteur correspondant :

Dr Mbono Betoko Ritha Carole

Adresse e-mail :

mbonobetoko@yahoo.fr

Boite postale :

Tel : (00237) 674 00 54 49

Mots-clés : Paludisme grave, Traitement, Évolution, Enfants.

Keywords: Severe malaria, Treatment, Outcomes, Children.

RÉSUMÉ

Introduction. Le paludisme grave est une affection préoccupante chez les enfants en Afrique. Cette maladie est à l'origine de 80 % des décès liés au paludisme chez les moins de 5 ans. L'Artesunate constitue le traitement de première intention selon les recommandations de l'OMS. Malgré l'efficacité de cette molécule, l'évolution sous traitement est variable. L'objectif de l'étude était de décrire les modalités thérapeutiques utilisées et l'évolution des enfants admis pour paludisme grave. **Méthodologie.** Nous avons mené une étude transversale du 1^{er} Avril au 30 Septembre 2022 dans trois hôpitaux de référence au Cameroun. Nous avons inclus les enfants âgés de 3 mois à 18 ans, présentant des critères de gravité du paludisme avec positivité du TDR ou de la goutte épaisse. Les variables étudiées étaient l'âge, le sexe, les critères de gravité cliniques et biologiques, les traitements administrés et l'évolution des patients. Une valeur $p \leq 0,05$ était statistiquement significative. **Résultats.** Nous avons inclus 328 enfants. Les critères de gravité cliniques étaient la prostration (42,4 %), la fièvre (40,9 %) et les convulsions (40,5 %). Le traitement à base d'Artesunate a été administré chez 9 patients sur 10. La durée médiane d'hospitalisation était de 4 (3 - 5) jours. La guérison était obtenue dans 87 % des cas. Le taux de mortalité était de 4 %. **Conclusion.** Le traitement du paludisme était conforme aux recommandations de l'OMS. Malgré un traitement bien conduit, la mortalité liée au paludisme reste élevée dans notre contexte.

ABSTRACT

Background. Severe malaria is a very concerning issue in children in Africa. Under-five years children are concerned with 80% of malaria-related deaths. Severe malaria is mainly caused by *Plasmodium falciparum*. Artesunate is the first-line treatment according to WHO guidelines. Despite the effectiveness of this treatment, the outcomes are variable. **Objectives.** To describe the therapeutic regimen used and the outcomes of children admitted for severe malaria in our context. **Methods.** This was a cross-sectional study conducted from April 1st to September 30, 2022 in three referral hospitals in Cameroon. We included children aged 3 months to 18 years, with malaria severity criteria with RDT or thick blood smear positivity. The variables studied were age, sex, clinical and biological severity criteria, treatment administered and patient outcomes. A p-value ≤ 0.05 was statistically significant. **Results.** We included 328 children. The most common clinical severity criteria were prostration (42.4%), fever (40.9%) and convulsions (40.5%). Treatment with Artesunate was administered to 9 out of 10 patients. The median duration of hospitalization was 4 (3-5) days. Recovery was effective for 87% of cases. The mortality rate was 4%. **Conclusion.** Treatment of malaria was in line with WHO recommendations. Despite well-conducted treatment, malaria-related mortality remains high in our context.

POUR LES LECTEURS PRESSÉS

Ce qui est connu du sujet

En 2021, 95 % des nouveaux cas de paludisme et 96 % des décès étaient répertoriés en Afrique. En outre, 80 % des décès étaient enregistrés chez les moins de 5 ans.

La question abordée dans cette étude

Conduite du traitement et facteurs associés à l'évolution des enfants dans 3 hôpitaux de référence du Cameroun.

Ce que cette étude apporte de nouveau

1. Le traitement était conforme aux recommandations de l'OMS (Artesunate chez 9 patients sur 10).
2. La durée médiane d'hospitalisation était de 4 jours.
3. La guérison était obtenue dans 87 % des cas.
4. Le taux de mortalité était de 4 %.
5. La détresse respiratoire augmentait le risque de décès.

Les implications pour la pratique, les politiques ou les recherches futures

Mettre un accent sur la prévention.

INTRODUCTION

Le paludisme traduit l'infestation des globules rouges par des hématozoaires de type plasmodium. Cette maladie peut se présenter sous sa forme simple ou sa forme grave [1]. Les formes graves sont provoquées par le Plasmodium falciparum.

Le diagnostic de paludisme grave est posé devant la présence de critères de gravité définis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et la confirmation biologique d'une parasitémie à Plasmodium falciparum [2].

L'Afrique subsaharienne paie le lourd tribut de cette maladie. Selon l'OMS, en 2021, 95 % de nouveaux cas et 96 % de décès étaient répertoriés en Afrique. Les enfants sont les plus atteints avec 80 % de décès chez les moins de 5 ans [3]. Face à l'ampleur de la maladie, les stratégies thérapeutiques ont été revisitées.

En 2013, l'OMS a institué l'artesunate comme traitement de première intention du paludisme grave [2]. Cette molécule est un dérivé de l'artémisinine au même titre que l'arthemeter et la dihydroartémisinine. Elle permet la destruction rapide des formes jeunes intra-érythrocytaires et limite la séquestration parasitaire des formes adultes de Plasmodium falciparum [1].

La supériorité de l'Artesunate par rapport à la quinine a été démontrée par l'étude SEAQUAMAT en Asie et l'étude AQUAMAT en Afrique [4, 5]. Dans l'étude AQUAMAT, la mortalité était de 8,5 % dans le groupe Artesunate contre 10,9 % dans le groupe Quinine [5]. Une méta-analyse de 2012 a confirmé les bénéfices de l'utilisation de l'Artesunate notamment par la réduction significative du risque de décès et d'hypoglycémies [6]. Malgré la vulgarisation de l'utilisation de cette molécule, le paludisme grave continue à faire des ravages en Afrique subsaharienne.

Au Mali, en 2022, la fréquence du paludisme grave était de 32,5 % avec un taux de mortalité de 5,5 % [7]. Le Cameroun est le troisième pays le plus touché d'Afrique centrale avec 13,6 % des cas de la région en 2020. A l'échelle nationale, le taux de mortalité est de 77,6/100 000 enfants. Les régions du Centre, de l'Est et de l'Adamaoua regroupent des

districts de santé à haut risque [8]. Le risque de décès serait majoré par la présence de critères de gravité tels que la lésion rénale aiguë, le coma, l'hypoglycémie et l'état de choc malgré un traitement bien conduit [9].

Au vu de l'ampleur de la maladie dans notre contexte, il nous a semblé opportun de revisiter les stratégies thérapeutiques et de rechercher les facteurs associés à l'évolution des enfants dans 3 hôpitaux de référence situés dans les régions à haut risque de notre pays.

PATIENTS ET MÉTHODES

Nous avons mené une étude observationnelle sur une durée de 6 mois (1^{er} Avril au 30 Septembre 2022) dans trois hôpitaux de référence situés dans les régions de forte endémicité du paludisme. Il s'agit du Centre Mère et enfant à Yaoundé, l'Hôpital Laquintinie de Douala et l'Hôpital Régional de Ngaoundéré. Ces 3 hôpitaux disposent d'un plateau technique adéquat et d'un personnel outillé pour la prise en charge du paludisme grave chez l'enfant.

L'échantillonnage était consécutif et non exhaustif constitué de tout enfant et adolescent âgé de 3 mois à 18 ans, admis et suivi en hospitalisation pendant notre période d'étude et dont les parents ont donné leur consentement. Ces enfants devaient présenter au moins un critère de gravité du paludisme associé à une positivité du Test de diagnostic rapide (TDR) ou de la goutte épaisse. Les critères de gravité étaient répartis en 02 groupes tels que définis par l'OMS et adaptés par le programme national de lutte contre le paludisme [2, 10]:

- Les critères de gravité cliniques: troubles de la conscience, les convulsions, la détresse respiratoire aiguë, les vomissements incoercibles, la déshydratation, l'ictère, un saignement anormal, une hémoglobinurie, la prostration, l'oligurie et une température rectale supérieure ou égale à 40 °C, un état de choc
- Les critères de gravité biologiques: Hypoglycémie (Glycémie <40mg/dl ou glycémie <2,2mmol/l) ; Acidose métabolique (Bicarbonates plasmatiques <15mmol/l) ; Anémie sévère (Hb <5g/dl ou Hématocrite <15%) ; Hyperparasitémie (parasitémie >5% de globules rouges parasités ou > 250 000/µl) ; Hyperlactatémie (lactate >5mmol/l) ; Insuffisance rénale (créatininémie > 265 µmol/l)

Après obtention du consentement éclairé de chaque parent, les données de l'étude ont été collectées à l'aide d'une fiche technique ; Les variables étudiées comprenaient : l'âge, le sexe, les critères de gravité cliniques et biologiques, les traitements administrés (Artesunate, antipyrétiques, anticonvulsivants, antibiotiques, solutés) et l'évolution en hospitalisation (Guérison, décès, séquelles). La durée d'hospitalisation correspondait à la différence entre la date de sortie et la date d'entrée.

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS version 20.0. Les variables qualitatives étaient représentées par les fréquences et pourcentages. Les variables quantitatives étaient présentées sous forme de médiane associée à l'intervalle interquartile. La recherche d'une association entre variables indépendantes et les modalités de l'évolution a été réalisée grâce au test de Chi carré. Une

valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Tableau I: Caractéristiques générales de la population d'étude

	n	%
Tranches d'âge		
< 2 ans	120	36,6
2- 5 ans	125	38,1
> 5 ans	83	25,3
Genre		
Masculin	190	58
Féminin	138	42

Cette étude a été menée après obtention d'une clairance éthique et des autorisations de recrutement des différents hôpitaux. Nous avons respecté les principes de confidentialité et d'anonymat dans la publication des résultats.

RÉSULTATS

Nous avons inclus 328 enfants parmi lesquels 58 % (n=190) étaient des garçons.

L'âge médian des patients était de 31,5 (16 - 63,2) mois. Les enfants de moins de 5 ans représentaient plus de la moitié des cas (Tableau I).

Sur le plan clinique, les critères de gravité étaient dominés par la prostration (42,4%), la fièvre (40,9 %) et les convulsions (40,5%) comme l'illustre la figure 1.

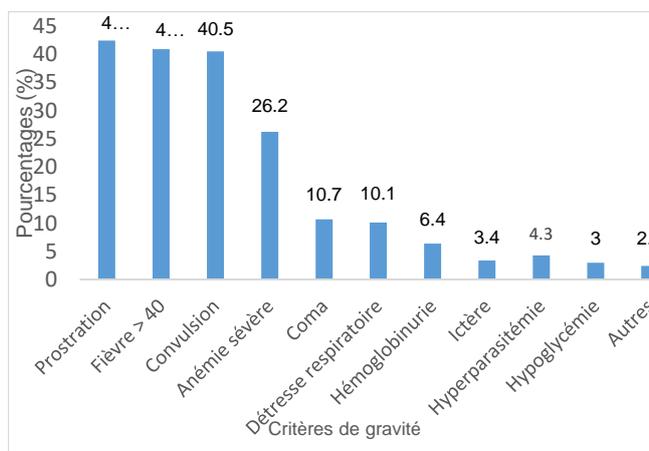


Figure 1 : Distribution selon les critères de gravité du paludisme

L'artesunate était le traitement de choix dans 96,3 % des cas. L'Arthemeter a été utilisé dans 3,7 % des cas. Tous les enfants avaient reçu au moins un traitement adjuvant. Les traitements adjuvants comportaient du paracétamol (93,9 %), les antibiotiques (44 %) et les anticonvulsivants (30,8 %) (Tableau II). Un tiers des patients avaient reçu une transfusion sanguine (n= 100 ; 30,5 %). Le recours au sérum glucosé 10 % pour la correction de l'hypoglycémie concernait 17,1 % des cas.

La durée médiane d'hospitalisation était de 4 jours (EIQ 3-5). Plus de la moitié des patients (n= 184 ; 56 %) ont

séjourné à l'hôpital pendant 3 à 5 jours. La durée d'hospitalisation était supérieure à 5 jours dans 23 % des cas (n= 76).

Tableau II: Répartition des patients selon les traitements adjuvants administrés

Traitement adjuvant	n	%
Paracétamol	308	93,9
Antibiotiques	145	44,2
Anticonvulsivants	101	30,8
Transfusion sanguine	100	30,5
Bolus de Glucosé 10%	56	17,1
Antiulcéreux	45	13,7
Dexaméthasone	26	7,9
Antianémique	17	5,2

Au décours de l'hospitalisation, la guérison était complète dans 87 % des cas et 3 % des patients ont présenté des séquelles. Le décès est survenu dans 4 % des cas (Figure 2).

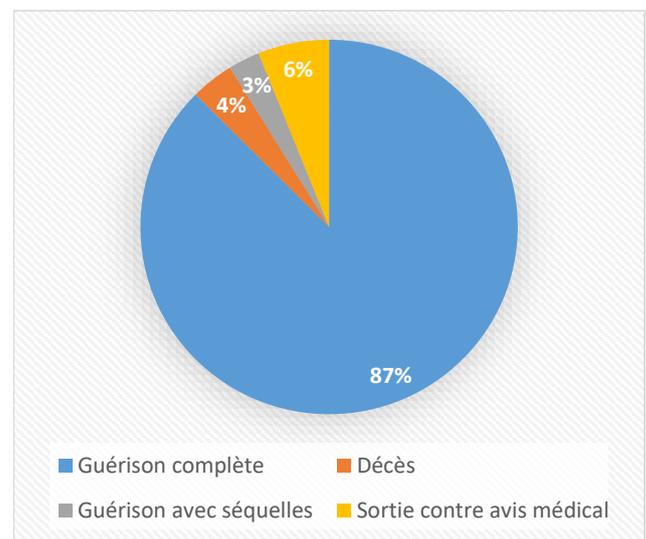


Figure 2 : Evolution des patients

Après analyse univariée, le risque de décès était élevé chez les enfants présentant une hypoglycémie, une altération de la conscience et une détresse respiratoire à l'admission (Tableau III). Après régression logistique, seule la détresse respiratoire était significativement associée au décès [RR 53,80 ; IC (10,94 – 264,52), $p < 0,001$].

Tableau III: Critères de gravité associés à la mortalité

Critères de gravité	Décès		RR IC95%	Valeur p
	Oui n (%)	Non n (%)		
Convulsions	8 (2,7)	115 (38,9)	3,94 (1,024 – 15,17)	0,05
Coma	4(1,4)	29 (9,8)	5,04 (1,39 – 18,27)	0,024
Détresse respiratoire	9 (3,0)	22 (7,4)	53,80 (10,94 – 264,52)	< 0,001
Hypoglycémie	2(0,7)	7(2,4)	8,82 (1,60 – 48,60)	0,039

DISCUSSION

Le paludisme grave constitue un motif d'hospitalisation fréquent en pédiatrie dans notre pays. Nous nous sommes intéressés aux modalités thérapeutiques et à l'évolution des enfants pris en charge dans trois régions de forte endémicité de notre pays. Il en ressort que l'artésunate est le traitement de choix du paludisme grave et que 9 enfants sur 10 sont guéris au décours de l'hospitalisation. La mortalité est de l'ordre de 4%.

Nous avons recensé 328 enfants dont plus de la moitié avaient moins de 5 ans. Ce résultat corrobore les trouvailles de Mpinbaza et al en Uganda et Chiabi et al au Cameroun [11, 12]. Cette susceptibilité au paludisme pourrait s'expliquer par l'absence d'immunité de prémunition chez les jeunes enfants. Il s'agit d'une immunité acquise au décours d'une exposition prolongée au plasmodium pour les populations résidant en zone de transmission pérenne du paludisme [13].

Les critères de gravité étaient dominés par la prostration, la fièvre et les convulsions. Ces trouvailles ont été rapportées par d'autres auteurs en Afrique Subsaharienne [7, 12, 14, 15]. Ces critères associés à une microscopie positive constituaient une indication de traitement parentéral.

L'artésunate était le traitement de choix du paludisme tel que recommandé par l'OMS et le programme national de lutte contre le paludisme [2, 10].

Les études SEAQUAMAT et AQUAMAT ont montré l'efficacité de cette molécule dans la réduction de la mortalité liée au paludisme grave. Cette molécule diminue de façon significative le portage et la multiplication des formes jeunes de plasmodium [4, 5]. Le traitement antipaludéen était associé à d'autres traitements en fonction de la présentation clinique. Le paracétamol était le chef de file parmi les traitements adjuvants. L'utilisation du paracétamol pourrait s'expliquer par la présence de la fièvre chez la plupart des enfants atteints de paludisme. Chez les moins de 5 ans en particulier, le risque de convulsions est majoré en présence de fièvre d'où l'importance de ce traitement adjuvant. Le recours aux antibiotiques concernait 44 % des patients. La présence concomitante d'une bactériémie et d'un paludisme grave était retrouvée chez 23,3 % d'enfants hospitalisés au Nigéria [16]. Dans une série gabonaise, 68,4 % d'enfants fébriles avaient une co-infection avec une espèce plasmodiale [17]. Une revue systématique a montré l'augmentation de la mortalité chez les enfants africains présentant cette co-infection bien que les raisons de cette association ne soient pas élucidées [18]. Des hypothèses sur la baisse de la réponse immunitaire cellulaire et humorale sont énoncées.

S'agissant de l'évolution des patients, la durée médiane de séjour était de 4 jours. Ce résultat pourrait s'expliquer par les signes de gravité retrouvés à l'admission notamment les convulsions et le coma. Par ailleurs, la présence d'une co-infection bactérie - plasmodium a été identifiée comme un facteur prolongeant le séjour des enfants hospitalisés pour paludisme grave [18].

La guérison était complète dans 87 % des cas. Ce résultat se rapproche des trouvailles de Chiabi et al en 2020 [12].

Le taux de mortalité dans notre série était est similaire à celui rapporté dans d'autres séries africaines [11, 12, 14, 15].

Les facteurs associés à la mortalité étaient le coma, l'hypoglycémie et la détresse respiratoire. Ces facteurs font partie des cinq critères de mauvais pronostic identifiés dans le cadre d'une méta-analyse publiée en 2017 [9]. La lésion rénale aiguë et l'état de choc n'étaient pas associés au risque de décès dans notre échantillon. Après régression logistique, la détresse respiratoire constituait le seul critère de gravité associé au décès.

CONCLUSION

Le traitement du paludisme dans notre contexte est conforme aux recommandations nationales qui découlent des directives de l'OMS. Le recours aux antibiotiques dans près de la moitié des cas fait suspecter une co-infection avec des bactéries. Malgré un traitement bien conduit, la mortalité liée au paludisme reste élevée. La détresse respiratoire augmente le risque de décès dans notre contexte. Ce constat suggère qu'une attention particulière devrait être accordée aux enfants présentant une détresse respiratoire à l'admission vu le risque de décès.

RÉFÉRENCES

- [1] Argy N, Houzé S. Paludisme grave : de la physiopathologie aux nouveautés thérapeutiques. *J Anti-Infect* 2014;16:13–7. <https://doi.org/10.1016/j.antinf.2014.01.002>.
- [2] La prise en charge du paludisme grave – guide pratique. Troisième édition n.d. <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789241548526> (accessed April 8, 2023).
- [3] D'adhemar J. Rapport mondial sur le paludisme 2022 : des nouveaux outils sont nécessaires pour atteindre les objectifs mondiaux de lutte contre le paludisme. *Target Malar* 2022. <https://targetmalaria.org/fr/world-malaria-report-2022-new-tools-are-needed-to-meet-global-malaria-targets/> (accessed April 8, 2023).
- [4] 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 Lond Engl* 2005;366:717–25. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67176-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67176-0).
- [5] 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;376:1647–57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61924-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61924-1).
- [6] Sinclair D, Donegan S, Isba R, Lalloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ;2012 :CD005967. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005967.pub4>.
- [7] Mamadou K, Salif C, Dramane S, Yacouba C, S KB, Hamala T, et al. Paludisme Grave chez l'Enfant dans le District de Bamako : Aspects Épidémiologiques, Clinico-biologiques et Thérapeutiques: Paludisme grave chez l'enfant dans le district de Bamako. *Health Sci Dis* 2022;23.
- [8] Cameroun. *Sev Malar Obs* n.d. <https://www.severemalaria.org/fr/pays/cameroun> (accessed April 8, 2023).
- [9] Sypniewska P, Duda JF, Locatelli I, Althaus CR, Althaus F, Genton B. Clinical and laboratory predictors of death in African children with features of severe malaria: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2017;15:147. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0906-5>.
- [10] Ministère de la Santé Publique. Guide de prise en charge du paludisme au Cameroun à l'usage du personnel de santé. Ministère de la Santé Publique; 2019.

- [11] Mpimbaza A, Walemwa R, Kapisi J, Sserwanga A, Namuganga JF, Kisambira Y, et al. The age-specific incidence of hospitalized paediatric malaria in Uganda. *BMC Infect Dis* 2020;20:503. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05215-z>.
- [12] Chiabi A, Djimafo ANM, Nguetack S, Mah E, Nguetack Dongmo F, Angwafo F. Severe malaria in Cameroon: Pattern of disease in children at the Yaounde Gynaeco-Obstetric and Pediatric hospital. *J Infect Public Health* 2020; 13:1469–72. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.02.038>.
- [13] Pérignon JL, Druilhe P. Immune mechanisms underlying the premunity against Plasmodium falciparum malaria. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1994;89 Suppl 2:51–3. <https://doi.org/10.1590/s0074-02761994000600013>.
- [14] Masson E. Paludisme grave de l'enfant au Centre Hospitalier et Universitaire de Brazzaville. *EM-Consulte* n.d. <https://www.em-consulte.com/article/1084440/paludisme-grave-de-l-enfant-au-centre-hospitalier-> (accessed April 8, 2023).
- [15] Djadou KE, Batalia H, Akolly DE, Djadou JA, Agbéko F, Douli NK, et al. Paludisme grave de l'enfant de 1 a 59 mois au CHR de Tsevie: *J Rech Sci L'Université Lomé* 2020;22:671–81.
- [16] Ojuawo A, Mokuolu O, Adegboye A, Ojuawo O, Abdulkadir M, Olanipekun B, et al. Predictors of Bacterial Co-Infection and Outcome in Children with Severe Malaria in Ilorin, Nigeria. *West Afr J Med* 2021; 38: 274–81.
- [17] Cs BK, Si O-L, O M, S C, Lc K, DR, et al. High Circulation of Malaria and Low Prevalence of Bacteremia in Febrile and Afebrile Children in Northeastern Gabon. *Am J Trop Med Hyg* 2020;102. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0368>.
- [18] Church J, Maitland K. Invasive bacterial co-infection in African children with Plasmodium falciparum malaria: a systematic review. *BMC Med* 2014; 12:31. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-31>.