

ESSAI COMPARATIF DE L'ARTEMETHER ET DE LA QUININE DANS LE PALUDISME GRAVE A PLASMODIUM FALCIPARUM DE L'ADULTE ET DU GRAND ENFANT AU CAMEROUN

J-J. FARGIER, F.J. LOUIS, S. DUPARC, C. HOUNSINOU, P. RINGWALD, M. DANIS

RESUME • Une étude comparative de l'artémether et de la quinine dans le traitement du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* de l'adulte et du grand enfant a été conduite au Cameroun de juin 1993 à juin 1994. Les patients du groupe artémether ont reçu par voie intramusculaire 3,2 mg/kg d'artémether le premier jour puis 1,6 mg/kg les quatre jours suivants. Ceux du groupe quinine ont reçu par voie intraveineuse 16 mg/kg de quinine base les 4 premières heures puis 8 mg/kg toutes les 8 heures pendant 3 jours. Sur 95 patients enrôlés, 84 dossiers (40 artémether et 44 quinine) ont été validés. Dans ces deux groupes comparables sur tous les paramètres lors de l'inclusion, les auteurs ont montré que l'artémether apparaît supérieur à la quinine sur les paramètres clairance totale de la parasitémie, clairance parasitaire à 90 p. 100 et clairance thermique et qu'il est comparable à la quinine sur les paramètres clairance parasitaire à 50 p. 100 et temps de normalisation de la conscience. Ces résultats associés à un mode d'administration simple, la voie intramusculaire, font de l'artémether un antipaludique d'excellence pour le traitement du paludisme grave et du neuropaludisme dans des régions peu médicalisées.

MOTS-CLES • Paludisme grave - *Plasmodium falciparum* - Artémether - Quinine - Cameroun.

COMPARATIVE STUDY OF ARTEMETHER AND QUININE FOR SEVERE FALCIPARUM MALARIA IN ADULTS AND ADOLESCENTS IN CAMEROON

ABSTRACT • From June 1993 to June 1994, a study was carried out to compare artemether and quinine for management of severe falciparum malaria in adults and adolescents in Cameroon. Artemether was administered intramuscularly at a dose of 3,6 mg/kg on the first day and 1,6 mg/kg for the following 4 days. Quinine was administered intravenously at a dose of 1,6 mg/kg for the first 4 hours and 8 mg every 8 hours for the next 3 days. The files of 84 of the 95 patients recruited were validated for inclusion in the final study. There were 40 patients in the artemether group and 44 in the quinine group. The two groups were comparable with regard to all factors at the time of inclusion. Findings showed that artemether was more effective than quinine with regard to total clearance of parasitemia, 90 p. 100 clearance, and fever control and that it was as effective with regard to 50 p. 100 clearance and recovery of consciousness. In view of its good performance and of the simplicity of its administration by intramuscular injection, artemether would appear to be an excellent alternative for treatment of severe malaria and cerebral malaria in areas with poor medical facilities.

KEY WORDS • Severe malaria - Falciparum malaria - Artemether - Quinine - Cameroon.

Med. Trop. • 1999 • 59 • 151-156

L'apparition de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux lamino-4-quinoléines et sa diffusion rapide à l'ensemble des régions impaludées du monde a rapidement posé le difficile problème d'une nécessaire refonte des politiques de lutte contre le paludisme (1). La diffusion de résistances aux autres antipaludiques connus et d'une baisse de sensibilité à la quinine a suscité le développement de nouvelles molécules à action antipaludique et l'étude approfondie des substances utilisées dans les pharmacopées traditionnelles. C'est ainsi que la recherche européenne a été amenée à s'intéresser aux dérivés de l'*Artemisia annua* utilisés depuis longtemps en Chine (2). Ces molécules ont rapidement démon-

tré leur remarquable efficacité, au point qu'en 1996 l'OMS a inscrit l'artémether, un des composés sesquiterpéniques extraits de cette plante, sur la liste des médicaments essentiels, signifiant ainsi son importance en santé publique. La plupart des études conduites à ce jour concernent des enfants atteints de paludisme sévère, c'est à dire de sujets non immuns (3-5). Nous avons choisi d'étudier l'efficacité et la tolérance de l'artémether comparées à celles de la quinine dans le traitement de l'accès palustre grave de sujets *a priori* immuns, l'objectif étant de mettre à la disposition des réanimateurs camerounais une alternative à la quinine pour pallier un éventuel développement des résistances à cet antipaludique de référence.

- Travail du Service d'Anesthésie (J-J.F., Médecin Anesthésiste ; C.H., Docteur en Médecine), Hôpital Central, Yaoundé, du Laboratoire de Biologie (F.J.L., Spécialiste du SSA ; P.R., Médecin Biologiste), OCEAC, Yaoundé, Cameroun, des Laboratoires Rhône-Poulenc Rorer Doma (S.D., Docteur en Médecine), Antony et du Service de Parasitologie Mycologie (M.D., Professeur, Chef de Service), Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France.
- Correspondance : J-J. FARGIER, Hôpital de Mamoudzou, BP 04, Mamoudzou, Mayotte •
- Article reçu le 27/01/1999, définitivement accepté le 12/06/1999.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agissait d'un essai thérapeutique prospectif, comparatif, randomisé, ouvert, en deux groupes parallèles. La population de l'étude était faite d'adultes et de grands enfants d'âge supérieur à 6 ans révolus, admis dans le Service de Réanimation médicale de l'Hôpital Central de Yaoundé de juin 1993 à juin 1994.



Recrutement des malades.

Pour inclure un patient, 5 critères devaient être réunis : âge supérieur à 6 ans, frottis sanguin positif avec une parasitémie supérieure à 0,1 p. 100 pour les formes asexuées de *Plasmodium falciparum* à l'exclusion de toute autre espèce plasmodiale, température centrale au moins égale à 38°C à l'admission ou dans les 24 heures précédant l'admission, consentement écrit ou verbal du patient ou du tuteur légal, présence d'au moins un critère de gravité du paludisme selon la codification de l'OMS (6).

Les critères de non-inclusion étaient un traitement, quelle que soit la voie d'administration, par la méfloquine ou la sulfadoxine-pyriméthamine dans les 15 jours précédant l'admission, par l'halofantrine, l'artémisinine ou ses dérivés dans les 5 jours précédant l'admission, par la quinine dans les 24 heures précédant l'admission; toute suspicion d'injection intramusculaire (IM) dans les 24 heures précédant l'admission; une pathologie infectieuse aiguë systémique autre que le paludisme; une pathologie associée non infectieuse, systémique ou intracrânienne, pouvant expliquer les critères de gravité ou pouvant entraver l'évaluation neurologique; un collapsus circulatoire; une hémorragie diffuse ou un tableau de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD); un refus de consentement; une grossesse; un âge inférieur à 6 ans; la prise d'un autre médicament dans le cadre d'un protocole.

Définition des groupes et des traitements.

Les malades ont été répartis de manière aléatoire en deux groupes : le groupe I traité pendant 5 jours par artéméther injectable et le groupe II traité pendant 3 jours par quinine injectable puis relais pendant 2 jours par quinine orale. L'artéméther se présentait en ampoules pour injection IM de 1 ml contenant 80 mg d'artéméther, la quinine en ampoules pour injection intraveineuse (IV) de 2 ml contenant 600 mg de dichlorhydrate de quinine à 81 p. 100 de quinine base, soit 486 mg de quinine base par ampoule et le traitement de relais sous forme de comprimés à 100, 250, 500 mg contenant 91 p. 100 de quinine base, soit 91 mg, 227,5 mg et 455 mg de quinine base. La préparation et le conditionnement des lots ainsi que l'étiquetage des ampoules ont été effectués par les Laboratoires Rhône-Poulenc Rorer-Doma.

Le schéma thérapeutique avec l'artéméther était de 3,2 mg/kg en deux injections IM à 12 heures d'intervalle le premier jour et 1,6 mg/kg en une injection les 4 jours suivants pour un poids inférieur ou égal à 50 kg. Pour un poids supérieur à 50 kg, étaient administrés 160 mg en 2 injections IM le premier jour et 80 mg en une injection les 4 jours suivants.

Le schéma thérapeutique avec la quinine était l'administration à l'admission, en perfusion, dilués dans 250 ml de sérum glucosé à 5 p. 100 de 16 mg/kg de quinine base les 4 premières heures puis de 8 mg/kg en 4 heures, toutes les 8 heures pendant un minimum de 3 jours. Après le troisième jour et en fonction de l'état clinique, la quinine IV était remplacée par l'administration d'une forme orale de chlorhydrate de quinine à la posologie de 10 mg/kg toutes les 8 heures.

Il était également prévu que tous les patients soient perfusés en continu, au moins pendant les trois premiers jours par du sérum glucosé à 5 p. 100 ou par un autre soluté en quantité adaptée à leur poids, selon les bonnes pratiques de réanimation. Enfin, le seul antipyrétique autorisé a été le paracétamol administré par voie orale, sonde nasogastrique, en suppositoire ou par voie intraveineuse.

Tirage au sort et suivi des malades.

Le tirage au sort des patients a été réalisé par les Laboratoires Rhône-Poulenc Rorer-Doma. Le choix du traitement se faisait au moment de l'inclusion dans le protocole par ouverture d'une enveloppe cachetée numérotée. Le médecin réanimateur et les membres du groupe d'étude à Yaoundé ignoraient le contenu des enveloppes. En cas de sortie d'étude, le numéro du malade n'était plus utilisé.

Le bilan d'admission du malade comprenait un examen clinique complet, avec recueil des antécédents, un examen neurologique avec évaluation de l'état de conscience selon le score de Glasgow, la mesure des paramètres vitaux (température, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, tension artérielle, saturation en oxygène, diurèse), un frottis sanguin et une goutte épaisse pour recherche des hémoparasites, un test qualitatif de grossesse systématique pour la population féminine, un calcul de l'indice de gravité simplifié (IGS) à 13 paramètres (au lieu de 14, la mesure du taux de phosphatase alcaline n'ayant pas été rendue possible), un électrocardiogramme (ECG), un bilan biologique comprenant ionogramme, hémogramme avec compte des réticulocytes, bilan hépatique (transaminases, bilirubine) et rénal (urée, créatinine, albuminurie), glycémie, bilan de coagulation (nombre de plaquettes, taux de prothrombine, temps de céphaline activée, taux de fibrinogène, facteurs V et VIII, antithrombine III et produits de dégradation de la fibrine (PDF)).

Les paramètres vitaux ont été mesurés toutes les 4 heures jusqu'à la normalisation de l'état de conscience puis toutes les 8 heures pendant les 48 heures suivant cette normalisation. La parasitémie a été évaluée toutes les 8 heures pendant les 3 premiers jours, puis tous les jours jusqu'à J7 et à J14. L'examen neurologique avec score de Glasgow a été réalisé toutes les 8 heures jusqu'à la quarante-huitième heure incluse, puis toutes les 12 heures. Un ECG et un bilan biologique identique à celui de l'inclusion ont été réalisés à J3, J5, J7 et J14.

Echec thérapeutique et effets indésirables.

La durée d'hospitalisation a été au minimum de 5 jours.

L'échec de l'activité antipaludique était défini comme l'absence d'amélioration parasitologique ou clinique après 72 heures de traitement par l'artéméther ou par la quinine. L'absence d'amélioration parasitologique après J2 était définie par une augmentation de la parasitémie, une parasitémie inchangée, ou une parasitémie restant à 50 p. 100 de la charge initiale. L'absence d'amélioration clinique était définie par une aggravation ou une absence d'amélioration de l'état de conscience, l'aggravation ou l'absence d'amélioration des paramètres vitaux, ou l'absence de défervescence thermique à la soixante-douzième heure.

L'effet indésirable a été défini comme toute modification de l'état clinique ou des résultats biologiques du patient pouvant exercer un effet néfaste sur son état de santé.

La sortie de l'essai a été définie comme toute interruption de l'administration du produit à l'étude avant la fin prévue par le protocole.

Critères d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance.

Les produits étudiés étant des schizonticides, le délai de disparition de la parasitémie (clairance parasitaire totale) a été le critère principal d'appréciation de l'efficacité des traitements. Les critères secondaires ont été cliniques (défervescence thermique et évolution de l'état de conscience) et biologiques (clairance partielle de la parasitémie).

L'évaluation de la tolérance a été clinique : tolérance générale et au niveau des organes (gastrique, neurosensorielle) et tolérance locorégionale (douleurs, modifications tégumentaires); elle a été aussi biologique : bilan hématologique, crase sanguine, fonctions hépatique et rénale, glycorégulation.

Pour évaluer la tolérance électrocardiographique, les ECG ont été enregistrés sur Burdike Elite II® et le calcul des paramètres réalisés par le logiciel du Royal Glasgow Infirmary.

Méthodologie statistique.

La clairance parasitaire a été retenue comme critère principal d'évaluation des traitements. C'est un critère objectif qui évite des biais d'interprétation ou d'analyse. Pour éviter de perdre le bénéfice de la randomisation, l'analyse des données a été conduite selon les principes de l'intention de traitement, ce qui a conduit à définir trois populations :

Tableau I - Essai comparatif artéméther versus quinine : comparaison des caractéristiques générales, cliniques et biologiques des patients à leur inclusion dans l'étude.

Paramètres	Artéméther n = 44	Quinine n = 46	p	Paramètres	Artéméther n = 44	Quinine n = 46	p
- Age (ans) :				- Créatininémie (µmol/l) :			
Moyenne	22	22,5	0,5	Moyenne	10	10	0,5
Extrêmes	6-47	6-43		Extrêmes	7-12	0,2-44	
IC95	± 3,2	± 1,5		IC95	± 0,2	± 0,2	
- Poids (kg) :				- Albumine sérique (g/l) :			
Moyenne	60	65	0,21	Moyenne	39,1	40,7	0,68
Extrêmes	19-92	21-90		Extrêmes	28,2-52,5	29-53	
IC95	± 1,9	± 1,2		IC95	± 1,2	± 0,5	
- Sexe :				- Aspartate aminotransférase (U/l) :			
M/F	26/18	27/19	0,99	Moyenne	31	29	0,53
Sex ratio	1,44	1,42		Extrêmes	11-181	11-156	
- Traitement antipaludique antérieur :				IC95	± 3	± 1,9	
Dans le mois précédent	18(40,9%)	22 (47,8%)	0,5	- Bilirubine totale (µmol/l) :			
Dans l'année précédente	20 (45,5%)	25 (54%)	0,2	Moyenne	19	24	0,43
- Température (°C) :				Extrêmes	4-175	5-106	
Moyenne	39°8	39°6	0,92	IC95	± 2,9	± 2,2	
Extrêmes	38-41	38-41°1		- Potassium (mEq/l) :			
IC95	± 0°1	± 0°2		Moyenne	4,06	4	0,88
- Fréquence cardiaque (/mn) :				Extrêmes	2,64-7,6	2,6-5,7	
Moyenne	106	107	0,49	IC95	± 0,1	± 0,2	
Extrêmes	70-144	62-160		- Calcium (mEq/l) :			
IC95	± 8	± 2		Moyenne	2,17	2,2	0,75
- Pression artérielle moyenne (mmHg) :				Extrêmes	1,27-2,72	1,5-2,8	
Moyenne	94	95	0,71	IC95	± 0,03	± 0,01	
Extrêmes	50-140	49-148		- Thrombocytémie (x 10 ⁹ /µl) :			
IC95	± 1	± 15		Moyenne	144	150	0,9
- Fréquence respiratoire (/mn) :				Extrêmes	76-318	48-273	
Moyenne	28	27	0,89	IC95	± 23	± 38	
Extrêmes	18-48	18-42		- Taux de prothrombine (%) :			
IC95	± 1	± 1		Moyenne	60	65	0,7
- Indice de gravité simplifiée :				Extrêmes	29-100	18-100	
Moyenne	10,1 ± 4	9,7 ± 3,97	0,56	IC95	± 4	± 3	
Extrêmes	1-22	2-21		- Temps de céphaline activée :			
IC95	± 0,3	± 0,2		Moyenne	30,8	32	0,7
- Score de Glasgow :				Extrêmes	20-50	20-140	
Moyenne	10	11	0,5	IC95	± 2	± 2	
Extrêmes	7-12	7-13		- Fibrinogène (g/l) :			
IC95	± 0,2	± 0,2		Moyenne	3,8	3,7	0,8
- Parasitémie (x 10 ⁹ /µl) :				Extrêmes	2,1-5,44	1,1-5,9	
Moyenne	24,9	22,4	0,92	IC95	± 0,37	± 1,1	
Extrêmes	2,3-470	4,2-455,4		- Antithrombine III (%) :			
IC95	± 6,8	± 9,8		Moyenne	94	92	0,76
- Glycémie (mmol/l) :				Extrêmes	82-120	83-116	
Moyenne	5	5,3	0,68	IC95	± 8	± 7	
Extrêmes	1,2-16,5	1,4-17,6		- Facteur V (%) :			
IC95	± 1,9	± 0,6		Moyenne	97	94	0,88
- Hématocrite (%) :				Extrêmes	55-105	10-100	
Moyenne	37,1	37,2	0,25	IC95	± 9	± 14	
Extrêmes	18,9-49,4	16,7-50,2		- Facteur VIII (%) :			
IC95	± 0,9	± 1,5		Moyenne	90	95	0,21
- Nombre de leucocytes (x 10 ⁹ /µl) :				Extrêmes	43-100	69-100	
Moyenne	4,7	5,1	0,85	IC95	± 12	± 6	
Extrêmes	1,1-14,2	0,5-44		- Recherche de D-dimères positive (%) :	47	53	0,37
IC95	± 0,5	± 0,3					
- Taux de réticulocytes (%) :							
Moyenne	1	1	0,99				
Extrêmes	0,3-6,5	0,1-44					
IC95	± 0,1	± 0,1					

la population randomisée comprenant tous les malades inclus dans l'étude, la population totale ou en intention de traitement comprenant tous les sujets analysables et la population valide comprenant tous les sujets qui ont satisfait au protocole. L'analyse des critères d'efficacité a été faite sur les deux populations, totale et valide, l'analyse de la tolérance sur la population totale.

Le test statistique employé est une comparaison des moyennes en situation unilatérale, afin de répondre à la question : en ne considérant que la clairance parasitaire, le traitement par l'artéméther est-il supérieur au traitement par la quinine ? En fixant un seuil à 5 p. 100 et une puissance b du test à 90 p. 100, l'effectif minimum nécessaire dans chaque groupe pour répondre à cette question était de

38. Les comparaisons entre les moyennes ont été effectuées par test t de Student et ou par test ANOVA pour les variables quantitatives. Les variables qualitatives ont été traitées par test de χ^2 ou de Mantel-Haenzel.

Ethique.

Le protocole d'étude a été soumis au Directeur de l'Hôpital Central de Yaoundé et au Ministère de la Santé Publique du Cameroun, qui ont accordé leur autorisation. Le Comité National d'Ethique a émis un avis favorable le 19 avril 1993. Le but de l'étude a été expliqué aux patients et/ou à leur représentant légal ou familial.

Tableau II - Essai comparatif artéméther versus quinine : critères de gravité à l'inclusion dans l'étude.

	Artéméther n = 44 (100 %)	Quinine n = 46 (100 %)
Score de Glasgow < 11	23 (52)	21 (46)
Score de Glasgow ≥ 11 et ≤ 13	21 (48)	25 (54)
+ 1 critère de paludisme grave :		
Insuffisance rénale aiguë	1 (2)	0 (0)
Hypoglycémie	3 (7)	5 (11)
Hyperthermie	6 (14)	7 (15)
Parasitémie > 5 %	2 (5)	2 (2)
Ictère	6 (14)	6 (13)
Choc	2 (5)	3 (7)
Anémie	1 (2)	2 (4)

RESULTATS

Analyse des patients à l'inclusion.

Il y a eu 95 patients randomisés inclus (artéméther : 47 ; quinine : 48), 90 patients en intention de traitement (artéméther : 44 ; quinine : 46) et 84 dossiers valides (artéméther : 40 ; quinine : 44).

Les 11 causes d'exclusion ont été une parasitémie insuffisante à l'admission (4 cas), une parasitémie mixte (1 cas), une perte de vue à J2 (1 cas), des dossiers médicaux et cahiers d'observation incomplets (3 cas), une posologie d'artéméther excessive (1 cas) ou insuffisante (1 cas).

Comparabilité des deux groupes.

Tous les patients inclus dans l'étude étaient noirs africains.

Comme l'indique le tableau I, les deux groupes étaient comparables en termes de caractéristiques générales, cliniques et biologiques. Les critères de gravité à l'inclusion sont résumés dans le tableau II et sont identiques dans les 2 groupes. Sur les 90 patients de l'étude, 18 ont été inclus pour un neuropaludisme avec coma stade II, 34 dans un état d'obnubilation associé à des vomissements et 38 dans un état d'obnubilation associé à un critère OMS de paludisme grave.

Efficacité.

Le temps moyen de négatation de la parasitémie a été de $34,6 \pm 9,6$ heures (extrêmes : 16 et 64) sous artéméther et de $42,4 \pm 9,7$ heures (extrêmes : 24 et 64) sous quinine. Chez les patients sous artéméther, on peut donc conclure à un gain significatif de 7,8 heures ($p = 0,0004$) (Fig. 1). La clairance parasitaire moyenne à 50 p. 100 a été de $12,6 \pm 7,5$ heures (extrêmes : 8 et 32) sous artéméther et de $14 \pm 9,5$ heures (extrêmes : 8 et 48) sous quinine ($p = 0,3$). La différence n'est pas significative. En revanche, la clairance moyenne à 90 p. 100 a été plus courte dans le groupe artéméther (17 ± 9 heures ; extrêmes : 8 et 40) que dans le groupe quinine ($22,7 \pm 11,3$ heures ; extrêmes : 8 et 48) ($p = 0,01$). Quarante-trois patients ont été revus à J14 et ont été prélevés pour frottis sanguin et goutte épaisse. Aucun ne présentait de parasitémie positive.

Le temps de normalisation de la conscience (score de Glasgow = 15) a été de $31,2 \pm 10,5$ heures (extrêmes : 8 et 48) sous artéméther et de $30 \pm 10,2$ heures (extrêmes : 8 et 48) sous quinine ($p = 0,6$). En fonction de la profondeur initiale du coma, le délai de retour à la conscience n'était pas influencé par le type de traitement ($p = 0,4$ pour les patients inclus avec obnubilation

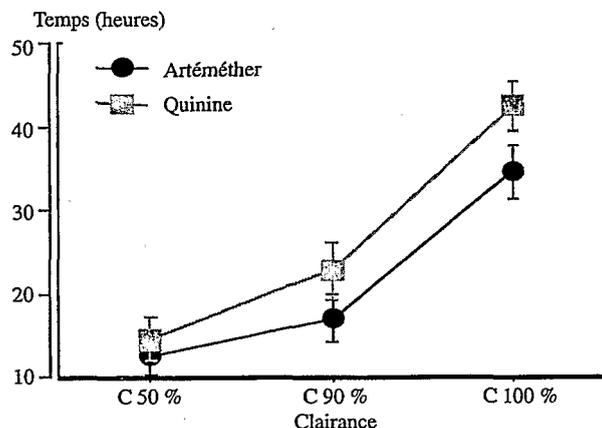


Figure 1 - Essai comparatif artéméther versus quinine : clairance parasitaire 50 p. 100, 90 p. 100 et 100 p. 100, avec intervalle de confiance de 95 p. 100.

tion et $p = 0,15$ pour ceux inclus avec un coma initial \geq stade II) (Fig. 2 et 3). Ce délai moyen de recouvrement de la conscience est de l'ordre de 29 heures pour les patients inclus avec obnubilation et de 40 heures pour ceux présentant un coma de stade supérieur.

La clairance thermique a été de $28,1$ heures $\pm 18,9$ (extrêmes : 4 et 72) sous artéméther et de $39,5$ heures $\pm 22,8$ (extrêmes : 4 et 120) sous quinine. Le gain est de l'ordre de 11 heures, statistiquement significatif ($p = 0,01$) (Fig. 4). Les doses totales de paracétamol reçues par les patients ne sont pas différentes dans les deux groupes ($p = 0,4$). Cette prise d'antipyretique n'a donc pas modifié les résultats entre les groupes.

Tolérance.

Aucun décès n'a été constaté dans les deux groupes.

Dans le groupe sous artéméther, deux effets secondaires ont été notés : un patient s'est plaint de douleurs au point d'injection, un autre a présenté une éruption cutanée scarlatiniforme. Dans le groupe sous quinine, 14 effets indésirables ont été rapportés : 9 malades se sont plaints de bourdonnements d'oreilles isolés, un de bourdonnements d'oreilles et de flou visuel, un de bourdonnements d'oreilles et de vertiges. Le dernier a présenté une poussée d'acné.

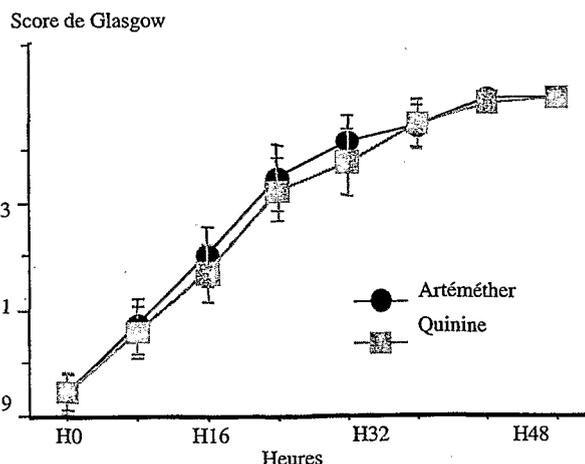


Figure 2 - Essai comparatif artéméther versus quinine : temps de sortie du coma chez les patients avec un score de Glasgow initial inférieur à 11 (moyenne et intervalle de confiance 95 p. 100).

Le suivi biologique, biochimique et électrocardiographique des patients n'a pas révélé d'anomalie en cours de traitement, dans aucun des deux groupes.

DISCUSSION

Dans cet essai visant à étudier l'action de l'artéméther, la quinine a été utilisée comme élément de comparaison car c'est le traitement de référence du paludisme grave et du neuropaludisme en Afrique. A l'inclusion, les deux groupes étaient comparables pour la démographie, les antécédents palustres, la gravité de l'état clinique, les paramètres vitaux, les données biologiques et la parasitologie. Dix-huit patients seulement ont été inclus pour un neuropaludisme avec coma égal ou supérieur au stade II. En ce qui concerne la gravité des malades à l'inclusion, on peut rappeler les travaux de Clair et Coll. (7) : sur un effectif de 22 malades inclus pour accès pernicieux palustre, 82 p. 100 présentaient des troubles de conscience, dont 32 p. 100 était au stade II ; le score de Glasgow moyen observé était de 11,5 et l'IGS était de 10,3. Notre étude se rapproche de celle de Clair et Coll. et l'on peut s'interroger sur la relative bénignité des tableaux présentés. Deux raisons peuvent être avancées pour expliquer ce fait : la première est que l'on s'est adressé à une population d'adultes et de grands enfants chez qui le tableau clinique est moins rapidement dramatique que chez le jeune enfant. La seconde tient à la nature même des critères de gravité de l'OMS qui sont peut-être à réévaluer chez l'adulte.

Du fait de l'action schizonticide des deux médicaments, le critère principal d'efficacité retenu a été la clairance de la parasitémie. Dans les études africaines, les moyennes de clairance parasitaire étaient respectivement pour l'artéméther et la quinine de 30 et 42 heures au Malawi, de 38 et 47 heures au Kenya, de 42 et 41 heures au Nigeria et de 48 et 66 heures en Gambie (8) ; les résultats de notre étude trouvent des valeurs de 35 heures pour l'artéméther et de 43 heures pour la quinine, ce qui est dans la moyenne des études précédentes. Ces données sont confirmées dans une synthèse récente réalisée par McIntosh et Olliaro (9). La clairance parasitaire à 50 p. 100 n'est pas différente dans les deux groupes, tandis que la clairance à 90 p. 100 est plus courte dans le groupe artéméther que dans le groupe quinine. Il est difficile de conclure, mais tout semble se passer comme s'il y avait un phénomène d'accélération dans l'action de l'artéméther : il faut 13 heures pour détruire la moitié des parasites et 5 heures pour atteindre 90 p. 100 de destruction des parasites quand la quinine nécessite respectivement 14 et 9 heures pour obtenir les mêmes résultats. En revanche, pour éliminer les derniers 10 p. 100, il a fallu 17 heures à l'artéméther et 20 heures à la quinine. L'étude réalisée par Molyneux et Coll. au Malawi permet une comparaison des temps de clairance à 50 p. 100 et à 90 p. 100 : contrairement à nos résultats, ils constatent une différence significative en faveur de l'artéméther aussi bien pour le temps de clairance à 50 p. 100 que pour le temps de clairance à 90 p. 100, ce qui indique bien qu'il faut rester prudent dans l'analyse des résultats obtenus (10). L'apyrexie a été obtenue en 27 heures dans le groupe artéméther et 39 heures dans le groupe quinine, ce qui est à la limite inférieure de ce qui a été trouvé dans les autres études africaines (8, 9) où les moyennes de clairance thermique étaient respectivement pour l'artéméther et la quinine de 40 et 56 heures au Malawi, de 31 et 34 heures au Kenya, de 42 et 45 heures au Nigeria et de 37 et 51 heures en Gambie. Ceci tient

peut-être au fait que, dans notre étude, les patients n'ont reçu des antipyrétiques que si leur état clinique le nécessitait. Cependant, les deux groupes de traitement étaient strictement comparables pour la dose totale et le type d'antipyrétique administré, ce qui n'a pas faussé la comparaison entre les deux groupes traités. Dans cette étude, la technique de prise de température a été en outre particulièrement standardisée : thermomètres électroniques identiques, personnel formé, prise rectale. La moyenne du délai d'apyrexie ainsi définie a été plus courte de près de 12 heures chez les patients traités par artéméther. Quel que soit le degré d'atteinte de la conscience à l'inclusion, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement pour le temps de normalisation de la conscience. Ce temps de normalisation de la conscience a été de l'ordre de 29 heures pour les malades présentant un coma stade I à l'inclusion et de l'ordre de 38 heures pour ceux inclus avec un coma de stade égal ou supérieur à II. Dans les études africaines (8), les moyennes de retour à la conscience étaient respectivement pour l'artéméther et la quinine de 26 et 36 heures au Malawi, de 17 et 18 heures au Kenya, de 37 et 45 heures au Nigeria et de 23 et 33 heures en Gambie. Ainsi, il n'y a pas de différence entre quinine et artéméther pour ce paramètre au Kenya et au Nigeria, tandis qu'elle est significative, en faveur de l'artéméther, au Malawi et en Gambie. Dans notre étude, l'artéméther ne semble pas non plus provoquer un retour à la conscience plus rapide qu'avec la quinine.

L'absence de décès dans cette étude ne correspond pas aux données connues de la littérature. D'après l'OMS, la mortalité dans ce contexte est d'environ 20 p. 100, mais la mortalité observée dans des études comparables varie entre 10 p. 100 et 17 p. 100 (Malawi : 10,8 p. 100 ; Nigeria : 16,7 p. 100) (8). La différence entre le taux de mortalité de la présente étude et ce qui est habituellement observé peut sans doute s'expliquer par plusieurs facteurs : la prise en charge thérapeutique était très rapide, gratuite, avec un personnel soignant très sensibilisé ; enfin, s'agissant essentiellement d'adultes, la profondeur du coma à l'admission était en général inférieure à celle du coma de l'enfant et le tableau général moins dramatique d'emblée.

La tolérance a été excellente avec les deux traitements. Sous artéméther, les effets secondaires cliniques rapportés ont été des douleurs au point d'injection. Sous quinine, les effets secondaires cliniques les plus souvent rapportés ont été des bourdonnements d'oreille entrant dans le cadre classique du cinchonisme. Aucune séquelle, en particulier aucun trouble neurologique majeur, n'a été constatée dans les limites de l'examen clinique réalisé à J14 chez les 83 patients revus. Ces résultats sont divergents de ceux des études précédentes : 10,8 p. 100 de séquelles neurologiques constatées au Malawi et 9,3 p. 100 de séquelles neurologiques constatées au Nigeria (8). En revanche, ils sont conformes aux observations de Ribeiro et Olliaro, qui ont colligé 108 études concernant 4 062 patients (11). Les indicateurs de cytolyse et de rétention hépatique sont restés stables. Une élévation des produits de dégradation de la fibrine (PDF) sans modification ni du fibrinogène ni de l'antithrombine III a été notée chez 45 p. 100 des patients. On peut en conclure que ces malades sont vus à un stade précoce des troubles de la coagulation. Cette fibrinolyse n'entraîne aucune répercussion sur le fibrinogène ni aucune activation d'une CIVD comme le montre l'absence de modification du taux des plaquettes, d'antithrombine III et du temps de céphaline activée. Aucune toxicité rénale n'a été observée dans les

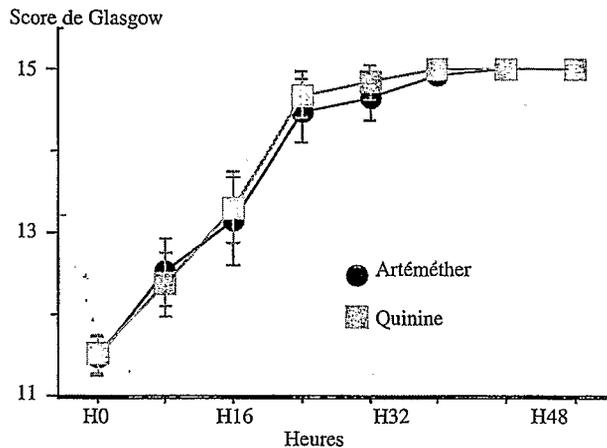


Figure 3 - Essai comparatif artéméthér versus quinine : temps de sortie du coma chez les patients avec un score de Glasgow initial supérieur à 11 (moyenne et intervalle de confiance 95 p. 100).

deux séries. Calcémie et glycémie sont dans des limites acceptables sur la durée de l'étude, laissant suggérer que les deux systèmes de régulation ne sont altérés ni par la quinine ni par l'artéméthér. La tolérance cardiaque n'a pas posé de problème clinique. Les effets cardiaques de la quinine et de la quinidine sont bien connus : ces antipaludiques diminuent la vitesse de conduction de tous les tissus cardiaques et augmentent la période réfractaire (12). La toxicité cardiaque de l'artéméthér est encore imparfaitement étudiée chez l'homme : une bradycardie et une augmentation de l'intervalle QT transitoires ont été notées chez 1,1 p. 100 des patients par Ribeiro et Olliaro (11). Dans notre étude, des différences apparaissent aux troisième et cinquième jours pour les paramètres PR, QRS, QT et QTc. On estime les limites d'un PR normal entre 120 et 200 millisecondes (9) : si de grandes variations ont été notées entre artéméthér et quinine, elles sont restées dans les limites physiologiques. Les limites du QRS normal sont de 60 et 100 millisecondes : ici, les valeurs moyennes obtenues sont restées au seuil supérieur des 100 millisecondes, mais toujours dans les limites physiologiques. De même pour l'espace QT : les variations observées sous artéméthér ont été inférieures à celles observées dans le groupe sous quinine, mais les variations sont restées dans les limites de la normale. Cela n'a pas été vrai pour le QTc où la limite supérieure de 410 millisecondes a été dépassée par les malades sous quinine quand ceux sous artéméthér restaient très proches des valeurs normales ($p = 0,02$).

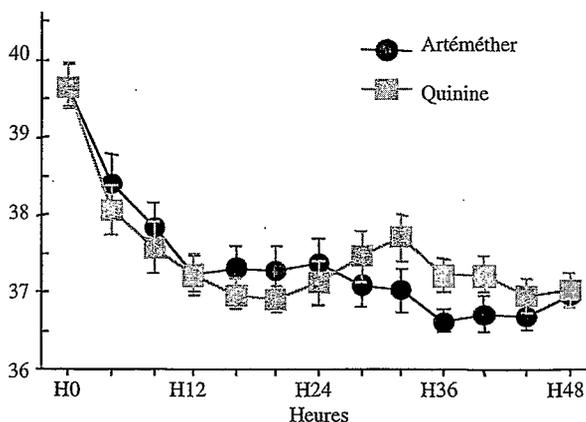


Figure 4 - Essai comparatif artéméthér versus quinine : temps de résolution de la fièvre (moyenne et intervalle de confiance 95 p. 100).

Si plusieurs travaux sur l'artéméthér dans le paludisme simple ou sévère de l'enfant ont déjà été publiés, l'originalité de cette étude est d'avoir porté essentiellement sur le paludisme sévère de l'adulte et du grand enfant car cet aspect nouveau du paludisme en milieu urbain devient de plus en plus préoccupant en Afrique. Les résultats de l'étude confirment les travaux déjà réalisés en Chine, en Asie du sud-est et en Afrique : les temps de décroissance parasitaire et le délai d'apyrexie ont été plus courts avec l'artéméthér qu'avec la quinine ; le retour à la conscience n'est pas différent sous artéméthér et sous quinine ; la tolérance a été excellente avec les deux antipaludiques sur les plans clinique, biologique et cardiaque. Au total, l'artéméthér paraît devoir être la meilleure alternative à la quinine pour le traitement du paludisme sévère dans les régions où l'on observe une diminution de la sensibilité à la quinine, pour le traitement des voyageurs de retour d'une de ces zones et, du fait de sa grande simplicité d'administration, pour le traitement du paludisme grave et du neuropaludisme dans des régions peu médicalisées.

Remerciements - Cette étude a été réalisée grâce à un financement des Laboratoires Rhône-Poulenc Rorer Doma. Les auteurs remercient pour leur aide les Docteurs F. Rouet et A. Lesclieux, ainsi que le personnel technique et infirmier de l'OCEAC et de l'Hôpital Central de Yaoundé.

REFERENCES

- 1 - LOUIS J.-P., HENGY C., LOUIS F.J. et Coll. - Proposal for a new therapeutic strategy for simple *Plasmodium falciparum* malaria attacks in Cameroon. *Trop. Med. Parasitol.* 1992; **43** : 118-120.
- 2 - HIEN T.T., WHITE N.J. - Qinghaosu. *Lancet* 1993; **341** : 603-608.
- 3 - VAN HENS BROEK M.B., ONYIORAH E., JAFFAR S. et Coll. - A trial of artemether or quinine in children with cerebral malaria. *N. Engl. J. Med.* 1996; **335** : 69-75.
- 4 - MURPHY S., ENGLISH M., WARUIRU C. et Coll. - An open randomized trial of artemether versus quinine in the treatment of cerebral malaria in African children. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1996; **90** : 298-301.
- 5 - CAO X.T., BETHELL D.B., PHAM T.P. et Coll. - Comparison of artemisinin suppositories, intramuscular artesunate and intravenous quinine in the treatment of severe childhood malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1997; **91** : 335-342.
- 6 - WORLD HEALTH ORGANIZATION - Severe and complicated malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1990; **84 Suppl. 2** : 1-65.
- 7 - CLAIR B., WOLF M., BEDOS J.-P. et Coll. - Accès pernicieux de l'adulte. *Med. Trop.* 1990; **50** : 69-73.
- 8 - TAYLOR T.E., BRIDGET A.W., KAZEMBE P. et Coll. - Rapid coma resolution with artemether in Malawian children with cerebral malaria. *Lancet* 1993; **341** : 661-666.
- 9 - McINTOSH H.M., OLLIARO P. - Treatment of severe malaria with artemisinin derivatives. A systematic review of randomised controlled trials. *Med. Trop.* 1998; **58 Suppl. 3** : 61-62.
- 10 - MOLYNEUX M.E., TAYLOR T.E., WIRIMA J.J., BORSTEIN A. - Clinical features and prognostic indicators in pediatric cerebral malaria : a study of 131 comatose malawian children. *Am. J. Med.* 1989; **71** : 441-459.
- 11 - RIBEIRO I.R., OLLIARO P. - Safety of artemisinin and its derivatives. A review of published and unpublished clinical trials. *Med. Trop.* 1998; **58 Suppl. 3** : 50-53.
- 12 - WHITE N.J., LOOAREESUWAN S., WARRELL D.A. - Quinine and Quinidine : a comparison of ECG effects during the treatment of Malaria. *J. Card. Pharmacol.* 1983; **51** : 173-175.

MEDICINE



Année 1999

Volume 59

Numéro 2

tropicale

REVUE FRANÇAISE DE PATHOLOGIE ET DE SANTÉ PUBLIQUE TROPICALES

Magazine

- *Actualités tropicales* • *En direct* - de Monastir par F.J. LOUIS • *Tribune* - Un antique traité égyptien d'ophiologie par G. MENARD, J. MASLIN, L. EMILE
- *Poème* - La douleur par M. MIYAWA • *Avancée* - Apoptose et infection par le virus de l'immunodéficience humaine par M. CIVATTE, C. PIERRE, J-P. TERRIER, P. CALVET, E. CARLOZ • *Destination Tropiques* - L'eau de boisson du voyageur par O. SCHLOSSER • *Focus* - Haïti : quelle santé pour un des pays les plus pauvres de la planète ? par LA REDACTION ET C.P. RACCURT
- *Le relevé des relevés.*

Lettres

- Fréquence du paludisme chez des adultes expatriés fébriles en Afrique : particularités à Niamey, Niger par P. PAROLA, C. BENDAVID, N. CRASSARD, H. TISSOT-DUPONT • *Evolution de l'antibiorésistance des shigelles à Djibouti* par T. MASSERON, P. HOVETTE • *La maladie des griffes du chat à Abidjan : rare ou sous-estimée* par V. KOFFI-AKA, A. YOTIO, N. KACOUCHIA, F. EHOUE • *Efficacité du traitement des eaux vannes par lagunage à la station d'Ekpè au Bénin* • par M. MAKOUTODE, J-P. TOSSOU.

Editoriaux

- Emerging infections as a threat to multinational peacekeeping forces par P.W. KELLEY.
- Traitement du rétrécissement mitral en zone tropicale : le choix des armes par L. FOURCADE.

Articles originaux

- Les nouveaux villages d'endémie de la dracunculose : réémergence de la maladie ou dysfonctionnement du système de surveillance par P. LUCAS, J-P. CHIPPAUX, N. ZAGARIA, J-P. MEERT, A. MAIGA, D. YAMEOGO.
- Enquête sur la filariose lymphatique dans l'île d'Ouvéa en Nouvelle-Calédonie par D. MONCHY, S. BARNY, Y. ROUGIER, J-M. BAUDET, B. GENTILE.
- Essai comparatif de l'artéméther et de la quinine dans le paludisme grave à *Plasmodium falciparum* de l'adulte et du grand enfant au Cameroun par J-J. FARGIER, F.J. LOUIS, S. DUPARC, C. HOUNSINO, P. RINGWALD, M. DANIS.
- Chirurgien généraliste et commissurotomie mitrale à cœur fermé : ou quand la nécessité fait loi par J-M. ANDREU, L. FOURCADE, P. BALANDRAUD, G. CLOATRE, R. PETROGNANI.
- Réconciliation et/ou médiation comme voies de recours en cas d'abus sexuels sur mineurs au Cameroun par D. MBASSA MENICK, F. NGOH.

Communications

- Epidémiologie de la tuberculose à Abidjan, Côte d'Ivoire : évolution sous la poussée de l'infection à VIH par A. NGOM, E. AKA-DANGUY, N. KOFFI, M. TCHAMRAN, K. MOH, B. KOUASSI.
- L'endémisation du choléra au Tchad : un réel problème de santé publique par V. RICHARD, C. TOSI, B. ARZEL, N. KANA.
- Les cardiomyopathies en milieu hospitalier africain : expérience de l'Hôpital Principal de Dakar, Sénégal par M. THIAM, P.S. MBAYE, P. CAMARA, G. CLOATRE, J-L. PERRET.

Anthropologie

- Etude du Kirikirimasien (épilepsie) au Mali : dimensions étiologique et nosographique par S. ARBORIO, Y. JAFFRE, G. FARNARIER, O. DOUMBO, J-P. DOZON.

Revue générale

- Le typhus épidémique en Afrique par J-B. NDIHOKUBWAYO, D. RAOULT.
- Leishmaniose et virus de l'immunodéficience humaine : une co-infection en émergence ? par S. MARLIER, G. MENARD, O. GISSEROT, K. KOLOGO, J-P. DE JAUREGUBERRY.

Sur place

- République Démocratique du Congo : entre guerre civile et virus Marburg par E. BERTHERAT, A. TALARMIN, H. ZELLER ET LE COMITE INTERNATIONAL DE COORDINATION TECHNIQUE ET SCIENTIFIQUE DE L'EPIDEMIE DE DURBA.

ISSN: 0025-682X

Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées - Le Pharo - Marseille

PM 300

14 OCT. 1999

Santé

