

Le sucre par voie sublinguale dans le traitement des hypoglycémies chez les enfants atteints de paludisme grave :

Essai clinique pilote.

Bertrand Graz^{1,2}, Moussa Dicko^{3,4}, Merlin L Willcox^{1,5}, Bernard Lambert⁶,
Jacques Falquet¹, Mathieu Forster⁷, Sergio Giani⁸, Chiaka Diakite³,
Eugène M Dembele⁴, Drissa Diallo³ and Hubert Barennes*^{9,10}

Address: ¹Antenna Technologies, Genève, Switzerland, ²University of Lausanne, Switzerland, ³Département de Médecine Traditionnelle, Institut National de Recherche en Santé Publique, Bamako, Mali, ⁴Hôpital de Sikasso, Sikasso Province, Mali, ⁵Research Initiative on Traditional Antimalarial Methods, Oxford, UK, ⁶Médecins du Monde, France, ⁷Faculté de Médecine, Université de Laval, Québec, Canada, ⁸Aidemet, Bamako, Mali, ⁹Institut Francophone de Médecine tropicale, Vientiane, Laos and ¹⁰Centre Muraz, Burkina Faso

Email: Bertrand Graz - bertrand.graz@chuv.ch; Moussa Dicko - chiaka86@hotmail.com; Merlin L Willcox - merlinwillcox@doctors.net.uk; Bernard Lambert - bernardlambert2@yahoo.fr; Jacques Falquet - jfalquet@antenna.ch; Mathieu Forster - mathieu.forster.1@ulaval.ca; Sergio Giani - jfalquet@antenna.ch; Chiaka Diakite - chiaka86@hotmail.com; Eugène M Dembele - chiaka86@hotmail.com; Drissa Diallo - dri.diallo@yahoo.fr; Hubert Barennes* - hubert.barennes@auf.org

* Corresponding author

Published: 23 November 2008

Received: 9 July 2008

Malaria Journal 2008, **7**:242 doi:10.1186/1475-2875-7-242

Accepted: 23 November 2008

This article is available from: <http://www.malariajournal.com/content/7/1/242>

© 2008 Graz et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Résumé

Contexte : L'hypoglycémie est un facteur aggravant dans le pronostic du paludisme grave. Les injections intraveineuses de glucose sont, quant à elles, rarement réalisables dans les zones rurales. L'efficacité de l'administration du sucre en prise sublinguale a été évaluée au Mali par un essai randomisé et contrôlé chez des enfants atteints de paludisme grave.

Méthode : Sur un total de 151 patients atteints de paludisme grave présomptif, 23 enfants avec hypoglycémie < 60 mg/dl (< 3.3 mmol/l) ont été répartis aléatoirement en deux groupes. L'un des groupes a reçu du sucre sublingual (SSL, n=14, glycémie moyenne 46.5 mg/dl(40.7-52.2)) l'autre groupe un traitement par perfusion de glucose (IVG, n=9, glycémie moyenne 45.0 (36.0-53.9)). L'enfant étant placé en position de sécurité, le traitement sublingual consiste à administrer sous la langue une cuillère à café de sucre humidifié par quelques gouttes d'eau; cette opération est renouvelée toutes les 20 minutes. La concentration du glucose sanguin (BGC) a été mesurée toutes les 5 – 10 minutes pendant la première heure. Tous les enfants participant à l'étude étaient traités contre la malaria par injection intramusculaire d'artemether. Le principal paramètre enregistré était la réponse adéquate au traitement, définie par l'obtention d'une glycémie de ≥ 3.3 mmol (60 mg/dl) dans les 40 minutes suivant l'admission. Une série de paramètres secondaires ont également été enregistrés : la réponse précoce à 20 minutes, les rechutes (précoces ou tardives), la glycémie maximum obtenue (CGmax) ainsi que le délais d'intervention (temps écoulé entre le diagnostic d'hypoglycémie et le début du traitement).

Résultats : Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes d'étude, si l'on se réfère à l'augmentation de la BGC 40 minutes post-traitement (mesure principale). Au total, 71% des enfants traités par SSL et 67% des enfants recevant une IVG ont présenté une réponse clinique adéquate. Cependant, parmi les patients répondants au traitement, une rechute hypoglycémique a été observée dans 30% des cas SSL au cours des 40 minutes suivant le traitement et 17% des cas IVG, après 20 minutes. Dans chacun des groupes soumis à l'étude, un cas de décès a été rapporté. Les échecs au traitement dans le groupe SSL étaient dus soit à

l'impossibilité de desserrer les dents de l'enfant, soit à l'ingestion rapide du sucre sans effet sublingual ; dans le groupe soumis à l'IVG, les échecs sont liés à l'inéluctable délai de mise en place de la perfusion (temps moyen, 17.5 min ; page 3 à 40 min). Dans le groupe SSL, l'augmentation de la concentration en sucre dans le sang a été observée très rapidement pour les 9 patients ayant réellement gardé le sucre sous la langue. Tous ces patients, sauf un, ont vu leur glycémie s'élever en moyenne de 44 mg/dl (95% CI : 20.5-63.4) dans les 10 minutes suivant le traitement.

Conclusions : Le sucre sublingual (SSL) semble être un traitement prometteur pour augmenter le glucose sanguin chez les enfants gravement malades : il est efficace, bien toléré et facilement accepté par les enfants. Toutefois, la fréquence d'administration devrait être augmentée afin d'éviter les rechutes. A noter que l'administration de sucre par voie sublinguale doit être contrôlée afin d'éviter l'ingestion du sucre (qui entraîne une réponse clinique retardée d'environ 30 minutes) ; en cas d'ingestion, la dose sublinguale devrait être renouvelée. L'administration de sucre par voie sublinguale pourrait être proposée comme mesure immédiate de « premier secours » dans l'attente de glucose par voie intraveineuse. Dans bien des cas, cette mesure simple pourrait en fait éviter le recours au glucose intraveineux.

Contexte

L'hypoglycémie est fréquente en pédiatrie tropicale [1] et constitue un facteur aggravant dans le pronostic du paludisme sévère [2-4]. Elle reste souvent non-détectée chez les enfants gravement malades. En Afrique, de nombreux enfants présentant à la fois un paludisme grave et une hypoglycémie décèdent avant même de pouvoir atteindre un centre de soin pour y recevoir une injection glucosée [5]. Les perfusions intraveineuses sont rarement praticables en Afrique rurale, par manque d'équipement de base et de personnels qualifiés ; elles sont de plus difficiles à administrer à de jeunes enfants [6]. Par ailleurs, bien que les traitements intraveineux ne soient pas autorisés en dehors d'une infrastructure hospitalière, en pratique, ils le sont et parfois de manière abusive ou dangereuse [7].

La muqueuse sublinguale constitue une voie d'administration alternative et il est possible d'utiliser du simple sucre plutôt que du glucose, comme l'a démontré une étude antérieure réalisée chez des enfants modérément hypoglycémiques [8, 9]. Dans la cavité orale, le sucre est dégradé par des saccharases [10], et le glucose libéré est transporté à travers la muqueuse buccale [11] : les systèmes de transport sont présents en grand nombre sous la langue par rapport à la cavité buccale [12].

Cette étude pilote a pour objectif d'estimer l'efficacité de l'administration sublinguale de

sucre (SSL) par un essai randomisé chez des enfants présentant une hypoglycémie et un paludisme grave présomptif.

Méthodes

Cadre de l'étude

L'étude a été réalisée dans le service de pédiatrie de l'hôpital régional de Sikasso, dans le sud malien, entre juillet et septembre 2006, durant la période de transmission maximale du paludisme. Tous les patients admis avec un paludisme grave présomptif ont été évalués pour une possible inclusion dans cette étude.

Le service pédiatrique, regroupant une vingtaine de lits, est assuré par une équipe composée d'un pédiatre malien (ED), de deux médecins étrangers (dont l'un est chinois et l'autre cubain, aucun des deux n'étant pédiatre) de deux ou trois internes et d'une équipe soignante de six infirmières parmi lesquelles, une seule est une infirmière diplômée. En dehors des heures de service, un interne et un membre du personnel infirmier sont présents. Durant la saison de transmission maximale du paludisme (juillet-septembre), quelques 150 à 200 admissions par mois sont répertoriées, dont la majorité avec un diagnostic présomptif de paludisme grave. Les taux de décès pour ces périodes, enregistrés avant cette étude, avoisinaient généralement les 14 à 19 % [13].

Participants

Pour être inclus dans cette étude, les enfants devaient être âgés de 6 mois à 5 ans, présenter les symptômes de malaria grave décrits par l'OMS [4], être en convulsion, en état de prostration ou de coma et avoir un taux de glucose sanguin (BGC) <60 mg/dl (<3.3 mmol/l). Après information, les familles de tous les participants ont donné leurs consentements oral et écrit pour la participation à l'étude. Les enfants nécessitant sur le plan clinique des injections intraveineuses pour des raisons autres (traitement du choc, acidose ou transfusion) ont été exclus de l'étude.

N'ont été inclus dans l'analyse que les enfants dont les mesures de glycémie étaient suffisamment nombreuses pour permettre une évaluation statistique des données. Les participants à l'étude ont été répartis dans les groupes « sucre sublingual » SSL et « glucose intraveineux » IVG, à partir de listes aléatoires préétablies. L'allocation n'était pas cachée. Une fois l'enfant considéré comme répondant à l'ensemble des critères d'inclusion, il était orienté dans un des deux groupes, selon la liste préétablie et sous la supervision d'un membre de l'équipe.

Interventions

Le groupe SSL a reçu une cuillère à café de sucre (cuillère rase, correspondant à 2.5 g, pour les enfants en dessous de 15 kilos et cuillère pleine, 3.5 g, pour les autres) humidifié par quelques gouttes d'eau, placée directement sous la langue. Le sucre utilisé tout au long de l'étude est un sucre en poudre, trouvé communément sur le marché local. Le traitement était renouvelé toutes les 20 minutes et maintenu sur deux heures. Après administration du sucre sous la langue, l'enfant était placé en position de sécurité afin d'éviter tout risque de fausse-roule. Les contrôles se faisaient régulièrement afin de vérifier que le sucre n'avait pas été avalé. Si la glycémie des enfants recevant le sucre par voie sublinguale n'avait pas augmenté dans les 20 minutes suivant l'administration, ou si leur taux de glucose sanguin n'était pas normalisé après 40 minutes post traitement, les enfants recevaient une perfusion de glucose.

Le groupe sous perfusion glucosée a reçu 5 ml/kg d'une solution à 10% de glucose par

voie intraveineuse et ce, le plus rapidement possible.

L'approvisionnement de solutions glucosées pour les injections intraveineuses a été artificiellement facilité pour les besoins de l'étude. Tout l'équipement nécessaire était fourni gratuitement et mis à disposition immédiate des services de pédiatrie et d'urgence de l'hôpital. Tous les enfants ont reçu un traitement contre la malaria par voie intramusculaire d'artemether. Aucun patient n'a été traité par la quinine.

Mesures en laboratoire

Avant inclusion dans l'étude, 0.1ml de sang était prélevé par piqûre au doigt afin de mesurer le taux glycémique (BGC) basal. Cette opération était répétée toutes les 5 minutes pendant les premières 20 minutes, puis toutes les 10 minutes (glucomètres Ascensia Esprit et Breeze, de Bayer Diagnostics, précision de 1 mg/ dl). Les résultats ont été enregistrés en mg/dl (mesures convertibles en mmol/l, en divisant le résultat par 18. Par exemple : 60 mg/dl = 3.3 mmol/l, 54 mg/dl = 3.0 mmol/l and 40mg/dl = 2.2 mmol/l).

Une goutte épaisse a été préparée et lue après-coup. La définition de l'hypoglycémie est celle décrite dans les manuels de pédiatrie : une concentration sanguine en glucose < 60 mg/dl (<3.3 mmol/l) a été considérée comme anormalement faible et définissant l'hypoglycémie [14, 15].

Résultats des mesures

Une mesure principale et quatre mesures secondaires ont été utilisées.

La mesure principale était celle du taux de réponse au traitement, défini comme l'obtention d'une concentration sanguine en glucose de plus de 60 mg/dl dans les 40 minutes suivant le traitement. Les mesures secondaires suivantes ont été évaluées d'une manière identique dans les deux groupes :

- i. la réponse précoce au traitement, définie comme une augmentation du taux de glycémie de > 10mg/dl dans les 20 minutes suivant le traitement
- ii. la rechute glycémique, définie comme un taux glycémique normal de 3.3

mmol/L atteint mais non maintenu pendant ou après les 20 minutes de traitement

- iii. Le gain maximum de glycémie (CGmax) défini comme la différence entre la mesure basale en sucre et le pic en concentration de glucose (durant traitement de première ligne) dans les premières 40 minutes.
- iv. Le délai de traitement, correspondant au temps écoulé entre la confirmation de l'hypoglycémie et le début du traitement.

Analyses statistiques

Les analyses ont été menées « en intention de traiter ». Les données ont été enregistrées à l'aide du logiciel Epi-Info (version 6.04, CDC Atlanta). En raison des intervalles de temps très courts entre les prises, certaines mesures BGC sont absentes et sont considérées comme données manquantes. L'hypoglycémie a été suivie au cours du temps, et comparée en fonction du traitement administré. Les analyses ont été réalisées par le programme STATA, version 8 (Stata Corporation, College Station, TX, USA). Le test exact de Fisher a été utilisé pour les variables qualitatives, le test t de Student pour les variables continues de distribution normale et le test de Mann-Whitney utilisé dans les cas appropriés. Une p-valeur inférieure à < 0.05 a été considérée comme statistiquement significative. Les résultats sont exprimés en moyennes et avec un intervalle de confiance de 95% ou en médiane de temps et d'étendue lorsque c'était approprié.

Considérations Ethiques

L'essai a été approuvé par le Comité National d'Ethique du Mali. Tous les parents ont donné leur accord oral avant l'inclusion de leur enfant dans cette étude. Ce consentement a été confirmé, par la suite, par écrit. Cette étude a été réalisée en accord avec la Déclaration d'Helsinki [16].

Résultats

Sur 151 patients présentant un paludisme grave présomptif entre juillet et septembre 2006, 26 enfants (14 SSL, 12 IVG) répondaient aux critères d'inclusion à l'étude. Au sein du groupe IVG ; l'évaluation de la glycémie n'a pas été régulièrement suivie pour 3 des 12 enfants, et ce, suite à un malentendu (initialement certains membres de l'équipe soignante pensaient que les mesures BGC ne concernaient que les patients recevant le traitement SSL). Il en résulte que les données de glycémies n'ont été enregistrées que pour 14 enfants ayant reçu le traitement SSL et 9 enfants sous traitement par IVG. Ce sont ces 23 enfants qui font l'objet des analyses décrites ci-dessous.

Les données initiales au moment de l'admission à l'étude sont présentées dans le Tableau 1. Il n'y avait pas de différences cliniques significatives entre les patients de chacun des deux groupes au moment de la participation à l'étude, excepté la présence plus importante d'enfants en coma dans le groupe IVG ($p = 0.06$)

Le tableau 2 montre l'analyse des résultats « en intention de traiter ». Il n'y a pas de différence significative entre les groupes en ce qui concerne la mesure principale (augmentation de la glycémie, 40 min post traitement). Pour les mesures secondaires, les rechutes sont plus nombreuses dans le groupe SSL tandis que la réponse au traitement est beaucoup plus tardive dans le groupe IVG. Il n'y a pas de différence significative parmi les autres critères évalués. Seuls deux enfants sous traitement SSL ont été redirigés vers un traitement IVG dans les 40 minutes initiales, en raison d'une réponse retardée après 20 minutes, les enfants ayant avalé le sucre mouillé.

Des échecs aux traitements ont été observés pour un tiers des enfants, et ce, quelque soit le groupe d'étude. L'échec au traitement SSL est attribué soit à la déglutition du sucre par l'enfant ou à l'impossibilité de desserrer les dents de l'enfant afin d'administrer le SSL. Dans le cas du traitement IVG, l'absence de réponses est liée aux inévitables délais de mise en place de la perfusion glucosée en

intraveineuse (temps moyen 17.5 min)
 (intervalle 3- 40min)).

Tableau1 : Données initiales des enfants hypoglycémiques (BGC < 60 mg/dl) au moment de l'admission au service de pédiatrie de l'hôpital de Sikasso.

	Sucre en Sublingual (SLS) n = 14 (95%CI)	Perfusion de Glucose (IVG) n = 9 (95%CI)
Sexe (% F)	29	44
Age Moyen (mois)	26.7 (19.8–33.7)	34.3 (5.8–62.8)
Poids Moyen (kg)	10.8 (9.4–12.7)	10.1 (6.9–13.1)
Période de maladie avant présentation (jours)	2.55 (1.4–4.1)	2.79 (1.8–3.1)
Coma ^c	2 (14%)	5 (56%)
Prostration (%)	12 (86%)	7 (78%)
Convulsion (%)	3 (21%)	1 (11%)
Détresse respiratoire (%)	7 (50%)	5 (56%)
Splénomégaly (%)	4 (29%)	4 (44%)
Malnutrition (%) ^a	1 (7%)	0
Température moyenne °C	38.9 (38.3–39.3)	38.3 (37.2–39.3)
Glycémie moyenne (mg/dl)	46.5 (40.7–52.2)	45.0 (36.0–53.9)
Nombre d'enfant avec BGC < 40 mg/dl (< 2.2 mmol/l)	3 (21%)	2 (22%)
Nombre d'enfants avec BGC < 54 mg/dl (< 3.0 mmol/L)	10 (71%)	6 (79%)
Test positif goutte épaisse pour <i>P. falciparum</i> (%)	11 (79%)	8 (89%)

^cp=0.06, la glycémie moyenne était de 50.0 et 47.6 mg/ml chez les enfants en coma dans les groupes respectifs SSL et IVG. * Enfant dont le rapport poids/âge est inférieure à 2 déviations standard.

L'augmentation de la glycémie a été rapide dans le groupe SSL avec une augmentation moyenne globale de 36 mg/dl (95%CI : 17.6- 54.4) dans les 10 minutes suivant l'administration du traitement. 8/14 (57%) des patients ont vu une augmentation de leur glycémie dans les 10 minutes suivant le traitement (supérieure à 10 mg/dl). 9/14 (64%) ont atteint un taux de glycémie supérieur à 60 mg/dl dans les 20 minutes.

Les rechutes hypoglycémiques ont été plus fréquentes dans le groupe SSL (30%) que dans le groupe IVG. Dans ce dernier, une seule rechute a été observée à 20 minutes (BGC : 31 mg/dl) en raison d'un blocage de la perfusion, mais la BGC a atteint les 69 mg/dl après 40 minutes.

Au cours de la surveillance pendant le traitement SSL, 4 enfants avaient avalé le sucre plutôt que de le garder sous la langue. L'augmentation de leur BGC s'en est trouvée ralentie, n'atteignant pas les 60 mg/dl à 40 minutes. Par la suite, ces enfants ont reçu du glucose par perfusion (2 enfants au temps 20 minutes et 2 à 40 minutes). Par contre, il a été observé que sur neuf patients ayant maintenu la solution de sucre sous la langue, huit ont vu leur BGC augmentée. Dans ce sous groupe, l'augmentation de la BGC a été observée après seulement 10 minutes avec en moyenne un gain de BGC de 44 mg/dl (95%CI : 20.5-63.4). La figure 1 illustre la vitesse à laquelle la BGC a été corrigée.

Tableau 2 : Analyse en « intention de traiter » Réponses cliniques et biologiques aux traitements SSL et IVG des enfants hypoglycémiques (< 60 mg/dl)

	Sucre Sublingual (SLS) n = 14 (95%CI)	Infusion Glucose (IVG) n = 9 (95%CI)	p
Mesure Principale			
- Réponse au traitement (60 mg dans les 40 minutes)	10/14 (71%)	6/9 (67%)	0.81
Mesures dérivées			
- Réponse précoce ^a	9/14 (64.3%)	6/9 (67%)	0.91
- Rechute ^b (% patients répondant au traitement)	3/10 (30%)	1/6 (17%)	0.55
-CG moy ^d (mg/dl)	43.4 (25.8–62.5)	46.2 (19.1–73.2)	0.60
-Delai de réponse (min) ^a	< 5	18.9 (6.4–31.6)	-
Mortalité	1 (7%)	1 (11%)	NS

^a définie comme une augmentation significative de la glycémie (> 10 mg/dl) à ou avant 20 minutes

^b définie comme une correction de la glycémie à 3.3 mmol/l (60 mg/dl) non maintenue au court du temps

^d définie comme la différence entre la BGC basale (temps zéro) et le pic d'augmentation de la concentration de glucose dans le

sang dans les premières 40 minutes

le temps nécessaire entre le diagnostic d'hypoglycémie et le début du traitement. Pour le traitement SSL, ce temps a toujours été inférieur à 5 min. et n'a pas été enregistré précisément : la valeur de 5 min. est donc considérée comme une estimation prudente. Pour les perfusions au glucose, les valeurs indiquées correspondent aux valeurs mesurées.

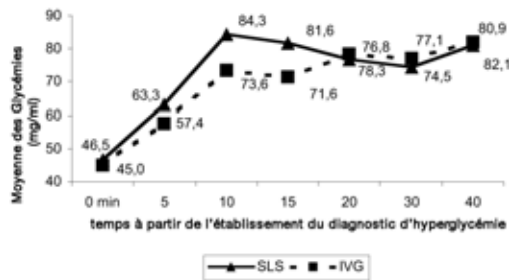


Figure 1 Moyenne des concentrations de sucre dans le sang au cours des traitements SSL et IVG.

La glycémie augmente plus lentement chez les patients traités par IVG comparée aux patients recevant le traitement SSL, si l'on considère le temps écoulé depuis le diagnostic de l'hypoglycémie. Seules 4 perfusions débutèrent en moins de 10 minutes. Le temps moyen de mise en place des perfusions a été de 17,5 minutes. Une fois la perfusion en place, la BGC augmente alors rapidement chez tous les enfants, et ce en moins de 5 minutes. A noter qu'une perfusion s'est bloquée après 15 minutes, conduisant à une chute de la BGC à 31 mg/dl.

Le sucre sublingual a été bien toléré chez les enfants et aucun n'a présenté de toux, ou de symptômes indiquant une inhalation du sucre. Le SSL s'est montré indolore et facile d'utilisation chez tous les enfants, à l'exception d'un enfant avec trismus (contraction constante et involontaire des muscles de la mâchoire).

Discussion

Cette étude pilote conduite au Mali dans un hôpital régional décrit, sur une durée de 40 minutes, l'effet de deux administrations de sucre par voie sublinguale chez de jeunes enfants (< 5 ans) atteints de malaria grave et présentant une glycémie inférieure à 60 mg/dl (3,3 mmol/l). Ce traitement était

comparé au traitement standard par perfusion intraveineuse d'une solution de glucose à 10%. Les résultats de correction de glycémie ont été similaires dans les 2 groupes. Globalement 71% des enfants ayant reçu le traitement SSL sont parvenus à une glycémie > 60 mg/dl dans les 40 minutes et 64 % dans les 20 minutes. Le SSL a permis une rapide correction de la BGC ; Chez les 9 enfants qui ont réellement gardé le sucre sous la langue, à une exception près, la glycémie a été restaurée dans les 10 minutes, avec un gain moyen de 44 mg/dl. Ces résultats indiquent que l'administration de sucre par voie sublinguale est efficace pour normaliser rapidement la glycémie. Mais ils indiquent aussi la nécessité de renouveler plus fréquemment le traitement puisque, dans 30% des cas, une rechute hypoglycémique a été observée à 40 minutes et ce, avant l'administration de la troisième prise sublinguale. L'établissement précis du nombre et de la fréquence des prises permettant le maintien d'une glycémie constante nécessiterait une étude plus longue avec un plus grand nombre de patients. Les résultats de la présente étude, menée avec des enfants dont la BGC était < 60 mg/dl, fournissent d'importantes informations ouvrant la porte à de nouveaux travaux avec des enfants en hypoglycémies encore plus prononcées (par exemple < 40 mg/dl) ainsi qu'avec des enfants comateux qui profiteraient grandement d'un tel traitement.

Notre étude indique que le sucre administré par voie sublinguale est une alternative très certainement supérieure à l'absence de traitement puisqu'aucune amélioration de la glycémie n'a été observée chez les patients IVG avant la mise en place de la perfusion (il serait inconcevable, pour des raisons éthiques, d'envisager un groupe « contrôle » ne recevant aucun traitement dans une étude portant sur l'hypoglycémie associée à la malaria sévère). Par conséquent,

l'administration de sucre par voie sublinguale peut être recommandée dans toutes les situations où le traitement standard par le glucose intraveineux n'est pas immédiatement disponible.

L'hypoglycémie est particulièrement fréquente chez les jeunes enfants (< 3 ans) atteints de malaria à *P. falciparum* [4,17, 18]. Cet effet secondaire du paludisme aggrave d'un facteur 3 à 10 le risque de décès [3, 19, 23]. Par conséquent, la correction de la glycémie est une mesure thérapeutique importante, même si on ne sait pas si cette correction est suffisante en elle-même pour améliorer le pronostic.

Jusqu'à ce jour, aucune alternative n'avait encore été suggérée lorsque les perfusions ne sont pas disponibles (manque de moyen matériel, ou en absence de professionnel de la santé) ; une situation fréquente dans bien des centres de soin ruraux. L'absorption orale du sucre, quant à elle, a un effet différé sur la glycémie puisque le sucre doit d'abord atteindre le duodénum pour être bénéfique [17] et peut occasionner des complications par inhalation chez les enfants prostrés ou comateux. Bien qu'il existe une voie de dégradation du sucre et un système de transport au glucose sur la partie dorsale de la langue [11, 12], la cavité buccale et la cavité sublinguale offrent de nouvelles alternatives encore peu exploitées [8]. L'étude précédemment réalisée au Burkina Faso, chez des enfants hypoglycémiques, confirme que le sucre administré par voie sublinguale est absorbé plus rapidement que le sucre administré oralement [8]. Cette étude soulignait déjà la nécessité de renouveler l'administration sublinguale, donnant des indications préliminaires sur les espacements entre les prises et leurs répercussions sur l'efficacité du traitement SSL. L'étude réalisée au Mali semble indiquer que l'absorption serait effective dans les 10 premières minutes. Par contre, l'échec du traitement semble être supérieure dans l'étude malienne comparée à l'étude réalisée au Burkina [6], alors même que la CGmax (± 46 mg/dl) est identique dans les deux études. Cette différence peut s'expliquer par une

glycémie initiale plus basse chez les enfants maliens, leur plus jeune âge et leur état de santé critique.

Dans les deux études, il apparaît que le traitement SSL est indolore, bien toléré par les enfants et d'utilisation aisée. Aucun cas d'inhalation n'est rapporté. La faisabilité de la méthode SSL apparaît bonne, avec un seul échec chez un patient présentant un trismus. Le sucre sublingual semble donc une méthode bien adaptée aux enfants.

La définition de l'hypoglycémie pour les jeunes enfants et les nourrissons est un sujet prêtant à controverses [20.21]. En épisode de paludisme grave, la limite inférieure généralement admise est de 2.2 mmol/l (40 mg/dl), bien que d'autres seuils glycémiques aient été considérés (41, 48 et 54 mg/dl) [4, 17, 22 ,23]. Dans cette étude, nous nous sommes basés sur la définition des manuels pédiatriques : le taux de glycémie normale d'un très jeune enfant est ≥ 60 mg/dl (3.3. mmol/l) [14, 15]. Il s'avère qu'une glycémie ≥ 3.0 mmol/l (54 mg/dl) peut tout aussi bien s'appliquer à notre étude puisque parmi les 23 enfants inclus dans notre essai, 5 avaient un BGC de 55 mg/dl et 2 de 57 mg/dl, avec une distribution identique dans chacun des deux groupes.

Il est intéressant de constater que le traitement SSL induit une correction de la glycémie plus rapide que ne le fait la perfusion de glucose. Cette différence s'explique par l'inévitable délai de mise en place de la perfusion, attribuable à la difficulté de trouver une veine dans le bras d'un jeune enfant, inconscient ou en état de choc. Dans notre étude, ce délai se solde par 4 échecs au traitement par IVG dans les premières 20 minutes. Les perfusions intra osseuses seraient une alternative pendant la mise en place de l'IVG. Elles ne sont malheureusement pas disponibles dans les hôpitaux régionaux d'Afrique de l'Ouest mais pourraient, dans le futur, être envisagées comme une amélioration non négligeable au niveau des infrastructures hospitalières régionales. Ceci pour autant que le matériel nécessaire, les conditions

d'hygiène ainsi qu'un personnel de santé formé à cette technique soient disponibles.

Pour les besoins de l'étude, les équipements de perfusion et les solutions de glucose étaient fournis gratuitement et directement disponibles au service pédiatrique. De ce fait, les résultats IVG présentés dans cette étude sont artificiellement bons. En situation normale dans cet hôpital, les parents du patient reçoivent une prescription pour une perfusion de glucose intraveineux, un catheter intraveineux, le matériel annexe ainsi que les médicaments nécessaires. Ils doivent ensuite se rendre en pharmacie, acheter ce matériel et revenir à l'hôpital avant que le traitement ne puisse commencer. Ceci peut engendrer d'importants retards avec de graves conséquences pour l'enfant, surtout si les parents doivent trouver à emprunter l'argent nécessaire à l'achat du matériel, ou si la pharmacie n'a pas le matériel en stock, situations parfaitement courantes. L'avantage du traitement SSL est sa quasi gratuité, sa disponibilité immédiatement sans besoin de prescription ou de pharmacie. De plus, ce traitement est disponible en tout lieu, dans les centres de santé périphériques comme dans les villages, où les perfusions ne sont pas réalisables.

Cette étude pourrait avoir d'importantes implications dans la prise en charge locale des enfants atteints de malaria avec un risque potentiel d'hypoglycémie. Le traitement SSL pourrait être utilisé préventivement à la maison, mais aussi dans les centres de santé.

De fait, l'utilisation du SSL avant et pendant notre étude a été rapidement adoptée par la communauté de Sikasso et sa région. Il serait intéressant qu'un organisme d'entraide communautaire puisse évaluer l'impact de ce type de recommandation sur la prévalence de l'hypoglycémie et la mortalité des enfants admis à l'hôpital.

Limitations

Cette étude a été réalisée dans les conditions de surcharge d'un département de pédiatrie d'Afrique de l'Ouest en pleine saison de malaria; ceci explique certaines des limitations de ce travail (faible taille d'échantillon et données incomplètes pour certains patients).

Dans le groupe SSL, le nombre d'enfants en coma était inférieur au nombre d'enfants en coma présents dans le groupe IVG (Tableau 1). La plupart des patients admis pour l'étude présentaient des symptômes associés au paludisme grave (détresse respiratoire, prostration et convulsions). Les enfants dans le coma sont certainement ceux qui pourraient tirer le plus grand bénéfice du traitement SSL. Ces résultats préliminaires ont toutefois besoin d'être confirmés par une étude à plus grande échelle sur les enfants en coma.

Le sucre administré par voie sublinguale présente deux limitations principales. D'une part, au moins 29% des enfants ont avalé le sucre plutôt que de le garder sous la langue (c'est surtout le cas des enfants les moins sévèrement touchés et donc encore capables d'avaler). Or, l'absorption du sucre par voie orale se fait au niveau du duodénum ce qui ralentit la normalisation de la glycémie [17]. L'ingestion du sucre peut facilement passer inaperçue d'une équipe de soin surchargée si elle n'y est pas spécialement formée. Lorsque l'enfant avale le sucre dans les premières 10 minutes, une seconde administration de sucre sublingual est recommandée. Dans notre étude, l'enfant n'ayant pas répondu au traitement SSL avait peut être ingéré le sucre sans que l'équipe médicale ne s'en aperçoive. Comme il reçu une perfusion après 40 minutes, nous ne sommes pas en mesure de savoir si l'absorption du sucre avait été retardée par ingestion. La deuxième limitation provient du faible volume de la cavité sublinguale : elle peut limiter les doses SSL administrables aux enfants.

Dans cette étude, les enfants avaient moins de 5 ans, et les doses SSL administrées semblent être appropriées. Remarquons qu'en Afrique, c'est ce groupe d'âge qui présente le plus haut risque de développer une malaria grave.

Initialement, la dose SSL administrée correspondait en moyenne à 0.25 g/kg (95%CI : 0.20 – 1.28), qui est une dose en dessous de la dose recommandée (0.5 g/kg). Par conséquent, une administration fréquente et répétée de SSL se justifie [7] afin d'éviter les rechutes hypoglycémiques.

La durée de notre étude ne nous a permis d'administrer que deux prises SSL (i.e. 5-6g). alors que 3 ou 4 auraient été nécessaires pour obtenir une glycémie constante. A noter que les rechutes observées à 40 minutes ont eu lieu après une augmentation initiale de la BGC. Par conséquent, la BCG devrait être suivie jusqu'à stabilisation [17] – ou, si un tel suivi est impossible, le traitement SSL devrait être répété d'office toutes les 10 à 20 minutes (e.g. pendant le transport à l'hôpital). Des études complémentaires sont indispensables afin de savoir si le traitement SSL peut être bénéfique chez les enfants plus âgés et adapter les doses SSL en conséquence.

L'étiologie de l'hypoglycémie a été attribuée à la malaria, ainsi qu'à la durée de la maladie avant hospitalisation. L'étude n'a cependant pas pris en considération d'autres origines éventuelles pour l'hypoglycémie. On ne sait pas, par exemple, si certains anti-paludiques traditionnels peuvent induire une hypoglycémie chez l'enfant.

Implications

Malgré une faible taille d'échantillon, les résultats obtenus montrent une sécurité et une efficacité suffisante pour recommander l'usage du traitement SSL au niveau communautaire. Ils justifient aussi une étude ultérieure à plus grande échelle. Le traitement par perfusion de glucose est souvent tenu pour le traitement de choix. Il peut toutefois induire un faux sentiment de sécurité si le contrôle est déficient. Dans notre étude, une perfusion s'est bloquée après 15 minutes et la BGC de l'enfant a rapidement chuté vers de très basses valeurs.

A l'hôpital, le SSL peut être recommandé lorsque les perfusions ne sont pas immédiatement disponibles (ou jusqu'à leur mise en place) ou dans les cas où une transfusion doit être pratiquée en urgence. En cas de transfusion sanguine parallèle (pour les patients à la fois anémiés et hypoglycémiques), le SSL présente moins de risque de surcharge en fluides que la perfusion de glucose ; il pourrait donc avoir son utilité même dans les structures bien équipées.

Conclusion

Cette étude préliminaire suggère que l'administration de sucre par voie sublinguale est un traitement approprié dans la prévention et la correction de l'hypoglycémie de l'enfant atteint de paludisme grave. Nos résultats indiquent que l'administration de sucre par voie sublinguale doit être fréquemment renouvelée (toutes les 10 minutes plutôt que toutes les 20 minutes) afin d'éviter une rechute. Une étude sur un plus grand échantillon de patients est cependant nécessaire afin d'évaluer précisément les doses à administrer, les intervalles entre les doses, et valider nos résultats.

Ce traitement est applicable à la plupart des enfants, même aux enfants en coma. Il peut être dispensé comme mesures d'urgences par les infirmières, voire même par les familles dans les villages isolés. Ce traitement peut avoir un impact sur la morbidité et la mortalité des enfants hypoglycémiques, non seulement chez les patients atteints de paludisme grave mais également chez les enfants souffrant de malnutrition ou d'intoxication. Ce traitement a des implications importantes dans la gestion clinique des enfants des pays tropicaux.

Liste des abréviations

95%CI : intervalle de confiance. SSL : sucre administré par voie sublinguale. SSL : groupe traité par SSL. BGC : glycémie, concentration de glucose dans le sang. OS : groupe recevant le sucre par voie orale. IVG : groupe sous perfusion glucosée. CGmax : augmentation maximale de BGC. mg/dl : milligrammes

par décilitre. mmol/l : millimoles par litre.
g/kg : grammes par kilogramme.

Contribution des auteurs

BG, HB, MLW, JF, SG, CD, DD et EMD ont développé le protocole de l'étude. MD, BL, MLW, BG et EMD ont participé à l'étude et à son déroulement. HB, MLW et BG ont conduit

Remerciements

Les patients et le personnel soignant du département de pédiatrie de l'hôpital de Sikasso (notamment les Drs Lemine Bagayoko and Moussa N. Dembele). Bernard Burnand, Eric Pussard, André Rougemont, Amandine Schaller, Cindy Chu, JF Etard, N Nagot. Cette étude a été soutenue par l'Agence Suisse de la Coopération.

Références

1. Kochar DK, Thanvi I, Kumawat BL, Shubhakaran , Agarwal N: **Importance of blood glucose level at the time of admission in severe and complicated malaria.** *J Assoc Physicians India* 1998, **46**:923-925.
2. Planche T, Dzeing A, Ngou-Milama E, Kombila M, Stacpoole PW: **Metabolic complications of severe malaria.** *Curr Top Microbiol Immunol* 2005, **295**:105-136.
3. Schellenberg D, Menendez C, Kahigwa E, Font F, Galindo C, Acosta C, et al: **African children with malaria in an area of intense Plasmodium falciparum transmission: features on admission to the hospital and risk factors for death.** *Am J Trop Med Hyg* 1999, **61**:431-438.
4. Warrell DA: **Management of severe malaria.** *Parasitologia* 1999, **41**:287-294.
5. English M, Wale S, Binns G, Mwangi I, Sauerwein H, Marsh K: **Hypoglycaemia on and after admission in Kenyan children with severe malaria.** *QJM* 1998, **91**:191-197.
6. Achan J, Byarugaba J, Barennes H, Tumwine JK: **Rectal versus intravenous quinine for the treatment of childhood cerebral malaria in Kampala, Uganda: a randomized, double-blind clinical trial.** *Clin Infect Dis* 2007, **45**:1446-1452.
7. Hutin YJ, Hauri AM, Armstrong GL: **Use of injections in health-care settings worldwide, 2000: literature review and regional estimates.** *BMJ* 2003, **327**:1075.
8. Barennes H, Valea I, Nagot N, Van de Perre, Pussard E: **Sublingual sugar administration as an alternative to intravenous dextrose administration to correct hypoglycemia among children in the tropics.** *Pediatrics* 2005, **116**(5):e648-e653.
9. Barennes H, Kailou D, Pussard E, Munjakazi JM, Fernan M, Sherouat H, et al: **Intra-rectal administration of quinine: an early treatment for severe malaria in children?** *Sante* 2001, **11**:145-153.
10. Mäkinen KK, Scheinin A: **Turku sugar studies. VII. Principal biochemical findings on whole saliva and plaque.** *Acta Odontol Scand* 1976, **34**:241-283.
11. Oyama Y, Yamano H, Ohkuma A, Ogawara K, Higaki K, Kimura T: **Carrier-mediated transport systems for glucose in mucosal cells of the human oral cavity.** *J Pharm Sci* 1999, **88**:830-834.
12. Kurosaki Y, Yano K, Kimura T: **Perfusion cells for studying regional variation in oral mucosal permeability in humans. 2. A specialized transport mechanism in D-glucose absorption exists in dorsum of tongue.** *J Pharm Sci* 1998, **87**:613-615.
13. Dicko M: **Amélioration de la prise en charge du paludisme grave dans le Service de Pédiatrie de l'Hôpital Régional de Sikasso.** Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie, University of Bamako, Mali; 2008.
14. Nicholson J, Pesce M: **Reference ranges for laboratory tests and procedures.** In *Nelson textbook of pediatrics* Edited by: Behrman R, Kleigman R, Jenson H. Philadelphia Saunders; 2004:2396-2427.
15. Reid S, McQuillan S, Losek J: **Hypoglycemia complicating dehydration due to acute gastroenteritis.** *Clin Pediatr (Phila)* 2003, **42**(7):641-646.
16. World Medical Association: **Declaration of Helsinki.** [<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>].
17. Taylor TE, Molyneux ME, Wirima JJ, Fletcher KA, Morris K: **Blood glucose levels in Malawian children before and during the administration of intravenous quinine for severe falciparum malaria.** *N Engl J Med* 1988, **319**:1040-1047.
18. Zijlman WC, van Kempen AA, Ackermans MT, de Metz J, Kager PA, Sauerwein HP: **Very young children with uncomplicated falciparum malaria have higher risk of hypoglycaemia: a study from Suriname.** *Trop Med Int Health* 2008, **13**:2626-34.
19. Marsh K, Forster D, Waruiru C, Mwangi I, Winstanley M, Marsh V, et al: **Indicators of life-threatening malaria in African children.** *N Engl J Med* 1995, **332**:1399-1404.
20. Cornblath M, Pildes RS, Schwartz R: **Hypoglycemia in infancy and childhood.** *J Pediatr* 1973, **83**:692-693.
21. Cornblath M, Schwartz R, Aynsley-Green A, Lloyd JK: **Hypoglycemia in infancy: the need for a rational definition. A Ciba Foundation discussion meeting.** *Pediatrics* 1990, **85**:834-837.
22. Molyneux ME, Taylor TE, Wirima JJ, Borgstein A: **Clinical features and prognostic indicators in paediatric cerebral malaria: a study of 131 comatose Malawian children.** *Q J Med* 1989, **71**:441-459.
23. White NJ, Miller KD, Marsh K, Berry CD, Turner RC, Williamson DH, et al: **Hypoglycaemia in African children with severe malaria.** *Lancet* 1987, **1**:708-711.

les analyses et interprété les résultats, ils ont reçu les commentaires critiques de MF, BG, HB et MLW ont écrit le manuscrit et reçu les critiques de l'ensemble de l'équipe de recherche avant soumission. Tous les auteurs ont lu et approuvé la version définitive du manuscrit.