

BURKINA FASO
.....
UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU
.....
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES DE LA SANTE
UFR/SDS
.....
SECTION MEDECINE

Année Universitaire 2002-2003

Thèse n° 15

ETUDE COMPARATIVE DE LA TOLERANCE ET DE L'EFFICACITE
DU QUINIMAX[®] INJECTABLE ADMINISTRE EN INTRARECTAL
VERSUS INTRAMUSCULAIRE DANS LE TRAITEMENT DU
PALUDISME PEU SEVERE DE L' ENFANT
A BOBO-DIOULASSO

THESE :

Présentée et soutenue publiquement le 12 Mai 2003
Pour l'obtention du grade de **DOCTEUR** en **MEDECINE**
(**DIPLÔME D'ETAT**)

PAR :

Tatiana BALIMA épouse KOUSSOUBE
Née le 10 Avril 1975 à OUAGADOUGOU

Directeur de Thèse :

Pr Robert Tinga GUIGUEMDE

Co-directeur :

Dr Hubert BARENES

JURY

Président :

Pr Alphonse SAWADOGO

Membres :

Pr Robert GUIGUEMDE

Pr Jean Bosco OUEDRAOGO

Pr Ag Ludovic KAM

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

Unité de formation et de Recherche
des Sciences de la Santé
(UFR/SDS)

LISTE DES RESPONSABLES ADMINISTRATIFS

Directeur	Pr. Amadou SANOU
Directeur Adjoint	Pr. Ag. Y. Joseph DRABO
Coordonateur de la Section Pharmacie	Pr. Ag. Mamadou SAWADOGO
Coordonateur de la Section Médecine	Pr. Amadou SANOU
Coordonateur de la Section Techniciens Supérieurs	Pr. Blaise KOUDOGBO
Directeur des Stages de la Section Médecine (Ouagadougou)	Pr. Ag. Y. Joseph DRABO
Directeur des Stages de la Section de Pharmacie	Dr. Jean Baptiste NIKIEMA
Secrétaire Principal	M. TRAORE Fakouo
Chef de Service Administratif et Financier (CSAF)	M. TATIETA Harouna
Responsable de la Bibliothèque	Mme TRAORE Mariam
Chef de la Scolarité	Mme ZERBO Kadi
Secrétaire du Directeur	Mme BONKIAN Edwige
Secrétaire du Directeur Adjoint	Mme KABRE Hakiéta

Adama LENGANI	Néphrologie
Oumar TRAORE N°1	Orthopédie-Traumatologie
Kampadilemba OUOBA	Oto Rhino Laryngologie
Piga Daniel ILBOUDO	Gastro-entérologie
Albert WANDAOGO	Chirurgie Pédiatrique
Adama TRAORE	Dermatologie Vénérologie
Mamadou SAWADOGO	Biochimie
Arouna OUEDRAOGO	Psychiatrie
Joachim SANOU	Anesthésie-Réanimation
Théophile L. TAPSOBA	Biophysique - Médecine Nucléaire
Daman SANO	Chirurgie Générale
Patrice ZABSONRE	Cardiologie
Jean Gabriel OUANGO	Psychiatrie
Georges KI-ZERBO	Maladies Infectieuses
Rabiou CISSE	Radiologie
Blami DAO	Gynécologie- Obstétrique
Alain BOUGOUMA	Gastro-Entérologie
Michel AKOTIONGA	Gynécologie-Obstétrique
Rasmata OUEDRAOGO/TRAORE	Bactério-Virologie
Jean Bosco OUEDRAOGO	Parasitologie

Maîtres-Assistants (33)

Lady Kadidiatou TRAORE	Parasitologie
Si Simon TRAORE	Chirurgie
Abdoulaye TRAORE	Santé Publique

Boubakar TOURE Alain ZOUBGA	Gynéco-Obstétrique Pneumologie
Boubacar NACRO	Pédiatrie
Abel KABRE	Neuro-Chirurgie
Maïmouna DAO / OUATTARA	ORL
Nicole Marie KYELEM / ZABRE	Maladies Infectieuses
Antoinette TRAORE / BELEM	Pédiatrie
Kapouné KARFO	Psychiatrie
Timothée KAMBOU	Chirurgie
Jean Baptiste NIKIEMA	Pharmacognosie
Ali NIAKARA	Cardiologie
André K. SAMANDOULOGOU	Cardiologie
Pingwendé BONKOUNGOU	Pédiatrie
Nonfounikoun Dieudonné MEDA	Ophthalmologie
Athanase MILLOGO	Neurologie
Nazinigouba OUEDRAOGO	Réanimation
Diarra YE / OUATTARA	Pédiatrie
Laurent OUEDRAOGO	Santé Publique
Lassana SANGARE	Bactério-Virologie
Y. Abel BAMOUNI	Radiologie
Arsène M. D. DABOUE	Ophthalmologie
Claudine Léonie LOUGUE / SORGHO	Radiologie
Lucie Valerie Adélaïde NEBIE	Cardiologie
Moussa BAMBARA	Gynécologie-Obstétrique
Appolinaire SAWADOGO	Gastro-Entérologie

Martial OUEDRAOGO	Pneumo-Phtisiologie
Pascal Antoine NIAMPA	Dermatologie
Emile BANDRE	Chirurgie générale et digestive
Issa Touridomon SOME	Chimie Analytique
Rasmané SEMDE	Galénique

Assistants_(21)

T.Christian SANOU (in memoriam)	Oto Rhino Laryngologie
Doro SERME (in memoriam)	Cardiologie
Hamadé OUEDRAOGO	Anesthésie-Réanimation physiologie
Alexis ROUAMBA	Anesthésie-Réanimation physiologie
M. Théophile COMPAORE	Chirurgie
Rigobert THIOMBIANO	Maladies Infectieuses
Raphaël DAKOURE	Anatomie-Chirurgie
Raphaël SANOU (in memoriam)	Pneumo-phtisiologie
Oumar TRAORE N°2 (in memoriam)	Radiologie
Vincent OUEDRAOGO	Médecine du Travail
S. Christophe DA	Chirurgie
Aurélien Jean SANON	Chirurgie
Barnabé ZANGO	Chirurgie
Blandine THIEBA	Gynécologie-Obstétrique
Abdel Karim SERME	Gastro-Entérologie
Fatou BARRO	Dermatologie
GOUMBRI / Olga LOMPO	Anatomie Pathologique
Moussa KERE	Santé Publique

Innocent NACOULMA	Orthopédie-Traumatologie
Françoise Danielle MILLOGO/TRAORE	Gynécologie-Obstétrique
Z. Théodore OUEDRAOGO	Santé Publique
P. André KOALAGA	Gynécologie-Obstétrique
Syranyan SEKOULE	Psychiatrie
Dieudonné OUEDRAOGO	Chirurgie maxilo-faciale
Moussa OUEDRAOGO	Pharmacologie

Assistants Biologistes des Hôpitaux (03)

Idrissa SANOU	Bactério-Virologie
Harouna SANON	Hématologie/Immunologie
Jean SAKANDE	Biochimie

Assistants associés (01)

ENSEIGNANTS NON PERMANENTS

UFR des Sciences de la vie et de la terre (UFR/SVT)

et

UFR des Sciences exactes et Appliquées (UFR/SEA)

Professeurs Titulaires

Akry COULIBALY	Mathématiques
Sita GUINKO	Botanique-Biologie Végétale
Guy V. OUEDRAOGO	Chimie Minérale
Laya SAWADOGO	Physiologie-Biologie Cellulaire
Laou Bernard KAM (in memorian)	Chimie
GUENDA	Zoologie

Maîtres de Conférences

Boukary François	LEGMA ZOUGMORE	Chimie-Physique Générale Physique
Adama	SABA	Chimie Organique
Philippe	SANKARA	Cryptogamie-Phytopharmacie
Gustave	KABRE	Biologie Générale
Abdoulaye	SAMATE	Chimie Organique

Maîtres-Assistants

Makido B.	OUEDRAOGO	Génétique
Raymond	BELEMTOUGOURI	T.P. Biologie Cellulaire
Drissa	SANOU	Biologie Cellulaire

Assistants

Apolinaire	BAYALA (in memoriam)	Physiologie
------------	----------------------	-------------

Institut du Développement Rural (IDR)

Maîtres de Conférences

Didier	ZONGO	Génétique
Georges Annicet	OUEDRAOGO	Biochimie

UFR des Sciences Economiques et de Gestion (UFR/SEG)

Maître-Assistant

Tibo Hervé	KABORE	Economie-Gestion
------------	--------	------------------

UFR des Sciences Juridiques Politiques (UFR/SJP)

Assistants

Jean Claude	TAITA	Droit
-------------	-------	-------

ENSEIGNANTS VACATAIRES

M.	DAHOU (in mémoriam)	Hydrologie
Dr	Annette OUEDRAOGO	Stomatologie
Dr	Adama THIOMBIANO	Législation Pharmaceutique

Dr Sidiki TRAORE	Galénique
Mr Mamadou DIALLO	Anglais
Dr Badioré OUATTARA	Galénique
Dr Alassane SICKO	Anatomie
Dr Sylvestre TAPSOBA	Nutrition
Dr Maminata TRAORE / COULIBALY	Biochimie
Dr Seydou SOURABIE	Pharmacognosie
Dr Félix KINI	Chimie
Dr Lamine OUEDRAOGO	Biologie Cellulaire
Dr Marie Françoise OUEDRAOGO	Mathématiques
Mme Cecile OUEDRAOGO	Anglais

ENSEIGNANTS MISSIONNAIRES

A.U.P.E.L.F.

Pr. Lamine DIAKHATE	Hématologie (Dakar)
Pr. Abibou SAMB	Bactério-Virologie (Dakar)
Pr. Mbayang NDIAYE-NIANG	Physiologie (Dakar)
Pr. Emmanuel BASSENE	Pharmacognosie (Dakar)
Pr Mamadou BADIANE	Chimie Thérapeutique (Dakar)
Pr Babacar FAYE	Pharmacologie (Dakar)

Mission Française de Coopération

Pr. Etienne FROGE	Médecine Légale
Pr Raphaël DARBOUX	Histologie-Embryologie

Mission de l'Université Libre de Bruxelles (ULB)

Pr. Jean NEVE	Chimie Thérapeutique
Pr. Viviane MOES	Galénique

DEDICACES

Je dédie ce travail

A Dieu tout puissant

A mon père :

Ce travail est le fruit de tes multiples sacrifices, j'espère qu'il pourra faire ta fierté.

A ma mère :

Tu m'as toujours soutenue dans toutes mes entreprises. Soit assurée de ma profonde affection.

A mes frères et sœurs : Raïssa , Sandra , Flora , Anne Marie , Tanguy , Nina.

Faites mieux que vos aînées.

A mon époux

Je ne te remercierai jamais assez pour le soutien que tu m'as apporté. Puisse ce travail nous apporter la joie , la concorde et être le prélude à de grands évènements.

A la famille Koussoubé à Bobo-Dioulasso

Pour votre affection et votre soutien constant.

A nos futurs enfants :

Que nous soyons de bons exemples pour vous.

REMERCIEMENTS

Au Dr HIEN Mathias et famille.

Pour votre soutien et votre aide précieuse à la correction de ce travail.

A tantie GUIGUEMDE Solange

Pour son soutien et ses précieux conseils

Au personnel de l'UERO-Centre Muraz : Alexis , Poda , Nouhoun.

Pour leur aide à la réalisation de ce travail.

A toute l'équipe de Hamdalaye : Rosanne , Mr OUEDRAOGO Albert , Euloge , Arsène.

Ce travail est aussi le vôtre.

A tout le personnel du CSPS d'Hamdalaye

Pour leur collaboration, leur soutien, leur aide.

A Mr et Mme YEMTIM

Pour leur aide et leur soutien.

Aux familles BALIMA et CONOMBO à OUAGADOUGOU

Pour leur soutien constant.

A la famille des internes de Bobo

Pour leur solidarité.

Aux amis du club de Zogona

Pour le chemin parcouru ensemble.

A mes amis : Innocent , Adama , Ama , Cissé , Cathé(in memoriam), Isidore , Solange , Roland, Bala.

Pour les rires, les larmes et cette amitié qui j'espère durera toute la vie.

A Mr Elie SAWADOGO , Melle KAMBOU Sophie, Melle BAMBARA Nina

Pour votre aide précieuse à la saisie de ce document.

A Mr Thomas YAMEOGO

Pour ses conseils et son aide.

A tous mes enseignants

Pour la formation reçue.

A tous les autres que je n'ai pas cités

Soyez assurés de ma profonde gratitude.

A NOS MAITRES ET JUGES

A notre maître et co-directeur de thèse

Le Docteur Hubert BARENNE

Chef de l'Unité d'épidémiologie et de Recherche Opérationnelle du Centre Muraz.

Vous avez été à l'origine de ce travail et vous nous avez guidés pas à pas dans sa réalisation. Vos qualités humaines et scientifiques resteront pour nous un modèle. Nous espérons que ce travail répond à vos attentes.

Soyez assuré de notre sincère gratitude et notre profonde estime.

A notre maître et juge

Le Docteur Apollinaire SAWADOGO.

Maître assistant en gastro-entérologie à l'UFR/SDS.

Médecin gastro-entérologue au CHNSS.

Nous sommes fiers de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Votre courtoisie et votre humanisme ont forcé l'admiration de tous. Vous nous servez de référence. Nous vous en remercions très profondément.

A notre maître et juge

Le Professeur Jean Bosco OUEDRAOGO.

Directeur de Recherche à l'IRSS/CNRST.

Délégué Régional de l'Ouest de l'IRSS/Centre Muraz.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger à ce jury malgré vos charges professionnelles.

Soyez assuré cher maître de notre profonde reconnaissance et de notre estime.

A notre maître et directeur de thèse

Le Professeur Robert Tinga GUIGUEMDE

Professeur titulaire de parasitologie à l'UFR/SDS

Chef de l'Unité de Parasitologie du Centre Muraz

Docteur *Honoris Causa* de l'université de BORDEAUX II

Général de Brigade.

Il nous faut tout d'abord vous remercier d'avoir accepté de diriger cette Thèse. Vous nous avez guidée avec beaucoup de patience tout au long de ce travail.

Votre grande disponibilité, vos qualités humaines et votre érudition sont autant de caractères qui forcent le respect et l'admiration .

Nous osons espérer que ce travail puisse refléter modestement vos efforts.

Soyez assuré de notre profonde gratitude.

A notre maître et président de jury

Le Professeur Alphonse SAWADOGO.

Professeur Titulaire de pédiatrie à l'URF/SDS.

Chef de service de pédiatrie du CHNYO.

Nous vous sommes très reconnaissant pour la spontanéité que vous avez manifestée en acceptant de présider ce jury.

Votre compétence et votre sagesse sont reconnues de tous. Soyez assuré cher maître de notre sincère admiration et notre profond respect.

LISTE DES ABREVIATIONS ET DES SIGLES

ADN: Acide Désoxyribo Nucléique
al: Collaborateurs
AMM: Autorisation de Mise sur le Marché
Amp: Ampoule
Cc : centimètre cube
CHNSS: Centre Hospitalier National Sanou Souro
CHNYO: Centre Hospitalier National Yalgado Ouédraogo
Cmax : Concentration maximale
Cp: Comprimé
CRCP: Centre de Référence de la Chimiorésistance du Paludisme
CREN: Centre de Récupération Nutritionnelle
CSMI: Centre de Santé Maternelle et Infantile
CSPS: Centre de Santé et de Promotion Sociale
DDT : Dichloro-Diphényl-Trichloro-éthane
G6PD: Glucose -6- Phosphate Deshydrogenase
H, h: Heure
HLA: Antigènes leucocytaires d'histocompatibilité.
IgG, IgM: Immuno globuline G ou M
IM: Intra musculaire
IR: Intra rectal
IV: Intra veineux
IG: Indice gaméto-cytaire
IS: Indice splénique
IP: Indice plasmodique
J, j: Jour
J1, j2: premier jour, deuxième jour
KOP: Kystes, Oeufs, Parasites.
MEG: Médicaments Essentiels Génériques
n°: Numéros
NPO: Non Per Os

OCCGE: Organisation de Coordination et de Coopération pour la lutte contre les Grandes Endémies

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

ORL: Oto Rhino Laryngologie

P: *Plasmodium*

PABA: Acide Para Amino Benzoïque

PIB: Produit Intérieur Brut

pH : Potentiel Hydrogène

%: Pourcentage

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

QIM: Quinine intra musculaire

QIR: Quinine intra rectale

® : Nom de spécialité de médicament

T_{max}: Temps de concentration maximale

TNF: Tumor Necrosis Factor

T_{1/2}: Temps de demi-vie

US: Unated States

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine.

TABLE DES ILLUSTRATIONS (TABLEAUX ET FIGURES)

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau I</u> : Zones d'endémies en fonction des indices séro-épidémiologiques.....	11
<u>Tableau II</u> : Classification des principaux antipaludiques.....	22
<u>Tableau III</u> : Résultats des études menées sur la tolérance de la QIR.....	45
<u>Tableau IV</u> : Effectifs des patients selon le groupe et le jour d'évaluation.....	62
<u>Tableau V</u> : Répartition des patients par sexe en fonction de la voie d'administration.....	63
<u>Tableau VI</u> : Répartition des patients selon l'age et la voie d'administration.....	64
<u>Tableau VII</u> : Répartition des patients selon le poids et la voie d'administration.....	64
<u>Tableau VIII</u> : Distribution des traitements médicamenteux antérieurs en fonction de la voie d'administration	66
<u>Tableau IX</u> : Distribution des patients selon la pathologie associée et la voie d'administration.....	69
<u>Tableau X</u> : Distribution des patients selon le traitement associé la voie d'administration.....	70
<u>Tableau XI</u> : Répartition des patients avec des troubles du comportement selon la voie d'administration et le jour d'évaluation.....	71
<u>Tableau XII</u> : Répartition des patients selon les signes fonctionnels ano-rectaux et le jour d'évaluations.....	72
<u>Tableau XIII</u> : Distribution des patients selon la consistance des selles et le jour d'évaluation dans le groupe IR.....	73
<u>Tableau XIV</u> : Répartition des patients avec des glaires selon la voie d'administration et le jour d'évaluation.....	74
<u>Tableau XV</u> : Répartition des patients avec une douleur au point d'injection dans le groupe IM, selon le jour d'évaluation.....	76
<u>Tableau XVI</u> : Distribution de la population hyperthermique au départ et sans antibiotique ni pathologie associée selon la voie d'administration et le jour de la clairance thermique	78

<u>Tableau XVII</u> : Répartition de 37 patients du groupe IM ayant eu une rechute fébrile selon l'état du site d'injection	79
<u>Tableau XVIII</u> : Répartition des patients ayant présenté des vomissements au cours de l'étude selon la voie d'administration et le jour	81

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Cycle évolutif du paludisme.....	6
<u>Figure 2</u> : Physiopathologie du paludisme grave.....	14
<u>Figure 3</u> : Formule chimique de la quinine.....	23
<u>Figure 4</u> : Répartition des patients selon la température et la voie d'administration.....	67
<u>Figure 5</u> : Répartition des patients selon la densité parasitaire à l'admission et la voie d'administration.....	68
<u>Figure 6</u> : Evolution des températures moyennes de selon le groupe.....	80
<u>Figure 7</u> : Evolution des parasitémiées positives dans les deux groupes.....	82

SOMMAIRE

1	. INTRODUCTION	1
2	. ENONCE DU PROBLEME.....	3
3	. GENERALITES SUR LE PALUDISME	5
3.1	DEFINITION.....	5
3.2	EPIDEMIOLOGIE	5
3.2.1	<i>Les agents pathogènes</i>	5
3.2.2	<i>Le cycle parasitaire</i>	5
3.2.3	<i>La transmission</i>	7
3.2.4	<i>Facteurs de résistance vis-à-vis de l'infection palustre</i>	9
3.2.5	<i>Moyens de défense du parasite</i>	10
3.2.6	<i>Indicateurs épidémiologiques</i>	10
3.2.7	<i>Faciès épidémiologique</i>	11
3.3	PHYSIOPATHOLOGIE [49,57,93].....	12
3.4	MANIFESTATIONS CLINIQUES DU PALUDISME	15
3.4.1	<i>Evolution schématique du paludisme</i>	15
3.4.2	<i>Quelques formes cliniques du paludisme</i>	16
3.5	DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME.....	19
3.5.1	<i>Diagnostic direct</i>	19
3.5.2	<i>Diagnostic indirect</i>	20
3.6	LA LUTTE ANTIPALUDIQUE	21
3.6.1	<i>Traitement</i>	21
3.6.2	<i>Prophylaxie du paludisme</i>	32
3.7	LA CHIMIORESISTANCE [42,72].....	33
3.7.1	<i>Définition</i>	33
3.7.2	<i>Mécanismes</i>	33
3.7.3	<i>Facteurs favorisants</i>	34
3.7.4	<i>Méthodes d'évaluation</i>	34
4	.REVUE DE LA LITTERATURE : TRAVAUX SUR LA QUININE, VOIE IM ET IR 36	
4.1	ETUDES MENEES SUR LA QIR.....	36
4.1.1	<i>Etudes menées à Madagascar (1987, 1989)</i>	36
4.1.2	<i>Etudes menées au Niger</i>	37
4.1.3	<i>Etude menée au Congo [73]</i>	42
4.1.4	<i>Etude menée au Sénégal [74]</i>	43
4.1.5	<i>Etude menée au Togo [5]</i>	43
4.2	ETUDES MENEES SUR LA QIM.....	46
5	. OBJECTIFS	49
6	. METHODOLOGIE.....	50
6.1	CADRE DE L'ETUDE.....	50
6.1.1	<i>Le Burkina Faso</i>	50
6.1.2	<i>La ville de Bobo-Dioulasso</i>	52
6.1.3	<i>Le CSPS d'Hamdallaye</i>	53
6.1.4	<i>Le Centre MURAZ</i>	54
6.2	PATIENTS ET METHODES	54

6.2.1	Type d'étude.....	54
6.2.2	Période d'étude.....	54
6.2.3	Echantillonnage.....	54
6.2.4	Patients.....	55
6.2.5	Préparation du traitement et protocole d'administration.....	57
6.2.6	Suivi clinique et para clinique des patients.....	58
6.2.7	Evaluation de l'efficacité thérapeutique des deux voies.....	60
6.2.8	Recueil et analyse des données.....	61
7	. RESULTATS.....	62
7.1	ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES.....	62
7.1.1	Données épidémiologiques.....	62
7.1.2	Habitudes de la voie rectale en fonction de la voie d'administration.....	63
7.1.3	Antécédents de pathologies anorectales.....	63
7.1.4	Histoire de la maladie.....	65
7.1.5	Température corporelle à l'admission.....	66
7.1.6	Densité parasitaire à l'admission.....	67
7.1.7	Pathologies associées à l'accès palustre.....	68
7.1.8	Traitements administrés.....	69
7.2	TOLERANCE.....	70
7.2.1	Effets secondaires liés à la voie IR.....	70
7.2.2	Effets secondaires liés à la voie IM.....	76
7.3	EFFICACITE.....	78
7.3.1	Efficacité clinique.....	78
7.3.2	Efficacité parasitologique.....	81
7.3.3	Efficacité thérapeutique de la QIR et de la QIM.....	82
7.3.4	Sorties de l'étude.....	82
8	. DISCUSSION.....	84
8.1	DE LA METHODOLOGIE.....	84
8.1.1	Cadre de l'étude.....	84
8.1.2	Choix des patients de l'étude.....	85
8.1.3	Préparation des traitements et protocole d'administration.....	85
8.1.4	Le suivi des patients.....	86
8.2	DE LA TOLERANCE.....	87
8.2.1	La voie intra rectale.....	87
8.2.2	La voie IM.....	90
8.3	DE L'EFFICACITE.....	91
8.3.1	L'efficacité clinique.....	91
8.3.2	L'efficacité parasitologique.....	92
8.3.3	Les sorties de l'étude.....	92
8.3.4	Avantages et inconvénients des deux voies.....	93
9	. CONCLUSION.....	95
10	. RECOMMANDATIONS.....	97
11	. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	99

1 . INTRODUCTION

En ce début de troisième millénaire, le paludisme, première endémie parasitaire mondiale, demeure un problème de santé publique pour la plupart des pays situés en zone d'endémie.

Il représente une charge économique croissante en Afrique subsaharienne : 0,6% du PIB et 9,84 dollars US par accès palustre en 1987, 1% du PIB et 16,4 dollars en 1994.[82]

Chaque année, plus de 300 millions d'individus développent un accès palustre en Afrique subsaharienne et entre 1,7 à 2,4 millions de personnes, principalement des enfants en décèdent [31]. Quarante pour cent (40%) de ces décès seraient en rapport avec un retard dans la mise en route du traitement, la plupart de ces victimes n'ayant reçu aucun médicament avant leur arrivée dans les structures sanitaires [54]. Face à cette situation, l'OMS, en 1996, lors d'un audit de la recherche sur le paludisme, rapporte trois axes de recherche non encore développés, susceptibles d'influencer efficacement la lutte contre le paludisme :

- l'administration d'antipaludiques par voie intra rectale chez le jeune enfant afin d'éviter les risques liés aux injections intramusculaires ou intraveineuses ;
- l'étude de la prise en charge des accès palustres sur le terrain ;
- l'utilisation de suppositoires d'artémisinine au niveau des soins de santé primaire.

En effet l'efficacité de ces suppositoires dans le traitement des accès palustres graves chez l'enfant a été démontrée [88]. Cependant leur coût élevé les rend inaccessibles à la plupart des populations surtout en milieu rural.

La quinine, seule thérapeutique efficace pendant trois siècles, est l'une des substances qui a le plus soulagé l'homme au cours de son histoire. En Afrique, le phénomène de résistance à la quinine reste limité et /ou associé à une compliance incorrecte. Ainsi la quinine, en raison de son efficacité, de son faible coût et de sa disponibilité demeure le médicament de choix dans le traitement des accès palustres graves et lorsque la voie orale n'est pas possible. Cependant, dans notre contexte la quinine est le plus souvent utilisée par voie IM [24]. Cela expose à des risques infectieux [79,95,96,97] et neurologiques non négligeables [45,96]. Récemment la voie intra rectale a montré des succès encourageants du point de vue de son

efficacité et de sa tolérance[5,13,73,74,]. Il est donc intéressant de comparer son efficacité et sa tolérance à celle de la voie IM afin de pouvoir la proposer comme alternative à la voie IM.

2 . ENONCE DU PROBLEME

En Afrique subsaharienne, zone d'endémie palustre, le traitement du paludisme pose problème.

Avec l'instauration des soins de santé primaires et de l'initiative de Bamako, qui a permis la mise à la disposition des populations de médicaments génériques à un coût abordable, on pourrait penser que le paludisme ne constituerait plus un problème de santé.

Hélas, nous constatons que malgré l'existence de ces médicaments, malgré l'effort des pays pour rapprocher les services de santé des communautés, le paludisme pose toujours le problème de sa prise en charge surtout en milieu rural africain.

Avec l'extension de la chloroquino-résistance, on assiste souvent à des échecs thérapeutiques. De plus, le tableau clinique du paludisme associe presque toujours des vomissements surtout chez l'enfant. Cela rend impossible la voie orale et la voie veineuse n'est pas toujours possible du fait de son coût élevé, du manque de matériel ou du manque de personnel qualifié surtout en milieu rural. Dans ces cas, l'alternative est le traitement par la quinine en intramusculaire.

Cependant, cette voie expose les patients à des complications. Outre son caractère très douloureux, la quinine intramusculaire expose à des complications infectieuses telles que les abcès [55] ou la transmission d'infections graves telles que le tétanos [44,84,97] avec une létalité de 100% [84], le VIH et le virus de l'hépatite B[96] avec le risque à long terme de cirrhose, voire de cancer du foie. Cela est d'autant plus probable dans notre contexte où les conditions d'hygiène sont déplorables [45] et certaines pratiques socioculturelles augmentent ce risque. Nous citerons en exemple le massage du point d'injection pour faire passer l'œdème ou l'induration qui est souvent présente. Ces pratiques entraînent la colonisation du site d'injection par des germes pathogènes et ainsi entraînent des abcès. Sans compter le caractère nécrosant de la quinine qui par elle-même peut être responsable d'abcès.

Les injections intramusculaires de quinine sont également lourdes de conséquences neuromusculaires. En effet, les injections intramusculaires de quinine constituaient la deuxième cause des boiteries infantiles après la poliomyélite [46].

Elles sont actuellement la première cause de séquelles du membre inférieur dans les centres de handicap [64]. Cependant, avec le programme élargi de vaccination, l'incidence de cette maladie a fortement baissé et la quinine intramusculaire, si on n'y prend garde va lui ravir la vedette.

Face à ces dangers liés aux injections intramusculaires de quinine, une alternative efficace existe. Cette alternative, c'est l'utilisation d'antipaludiques par voie rectale. A cet effet, les capsules d'artémether ont été utilisées avec succès par certains auteurs[88]. Cependant cet antipaludique récent n'est pas accessible à toutes les populations surtout rurales du fait de son coût élevé. L'artémether n'existe pas sous forme générique.

Depuis quelques années, la quinine injectable diluée administrée par voie rectale a montré des succès encourageants[5,7,10,11,16,73,74]. Elle est utilisée avec succès depuis 12 ans à Madagascar et depuis 7ans au Niger. Elle a l'avantage d'être indolore contrairement à la voie intramusculaire et expose à moins de complications. Des études menées par différents auteurs ont démontré son efficacité [5,7,10,11,16,73,74]. Lors des études, quelques incidents ont été rapportés liés à son utilisation. Certains auteurs rapportent des cas de ramollissement des selles, des diarrhées et l'émission de selles glairosanglantes [5,12,15,73]. Ces travaux suggèrent que la quinine intra rectale pourrait valablement remplacer la quinine intramusculaire. Cependant, il est important de préciser et mesurer la tolérance et la comparer à celle de la voie IM sur des échantillons de grande taille avant de recommander cette technique. Cela d'autant plus que dans la région du Sud-ouest du Burkina faso, et plus particulièrement à Bobo-Dioulasso, il existe des pratiques socioculturelles susceptibles d'avoir un impact sur la tolérance des traitements par voie rectale. Il s'agit des lavements intestinaux quotidiens [58] ainsi que les autres pratiques de soins rectaux tels que les bains de siège et les suppositoires traditionnels. Les produits utilisés pour ces pratiques ont toutes des vertus "chauffantes "[58] et peuvent irriter la muqueuse rectale. Il est donc important d'évaluer la tolérance de la QIR dans cette population particulièrement vulnérable.

Le but de notre étude a donc été de comparer l'efficacité et la tolérance de la quinine administrée par voie rectale, à grande échelle, à celle administrée par voie intramusculaire.

3 . GENERALITES SUR LE PALUDISME

3.1 DEFINITION

Le paludisme ou malaria est une érythrocytopathie due à un protozoaire du genre *Plasmodium*. Il est transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique : l'anophèle femelle.

3.2 EPIDEMIOLOGIE

3.2.1 Les agents pathogènes

Les agents pathogènes sont au nombre de quatre : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax*.

De ces quatre espèces pathogènes pour l'homme, *P. falciparum* est la plus redoutable car seule responsable du neuropaludisme. C'est aussi l'espèce la plus répandue autour de l'équateur où le paludisme sévit de façon endémique.

3.2.2 Le cycle parasitaire

Le cycle biologique du plasmodium est très complexe (figure1) et comporte deux phases :

- une phase asexuée ou schizogonie qui s'effectue chez l'homme ;
- une phase sexuée ou sporogonie qui se déroule chez l'anophèle.

3.2.2.1 Le cycle asexué ou schizogonie

Il comporte deux étapes : une étape hépatique et une étape sanguine.

La première étape, encore appelée exo-érythrocytaire, se déroule dans le foie. Les sporozoïtes inoculés par le moustique traversent le revêtement endothélial des capillaires sinusoides et pénètrent dans l'hépatocyte. Dans l'hépatocyte, le sporozoïte se transforme en trophozoïte qui se divise pour former un schizonte mûr. L'éclatement du schizonte hépatique libère de nombreux mérozoïtes qui passent dans la circulation sanguine, initiant la deuxième étape.

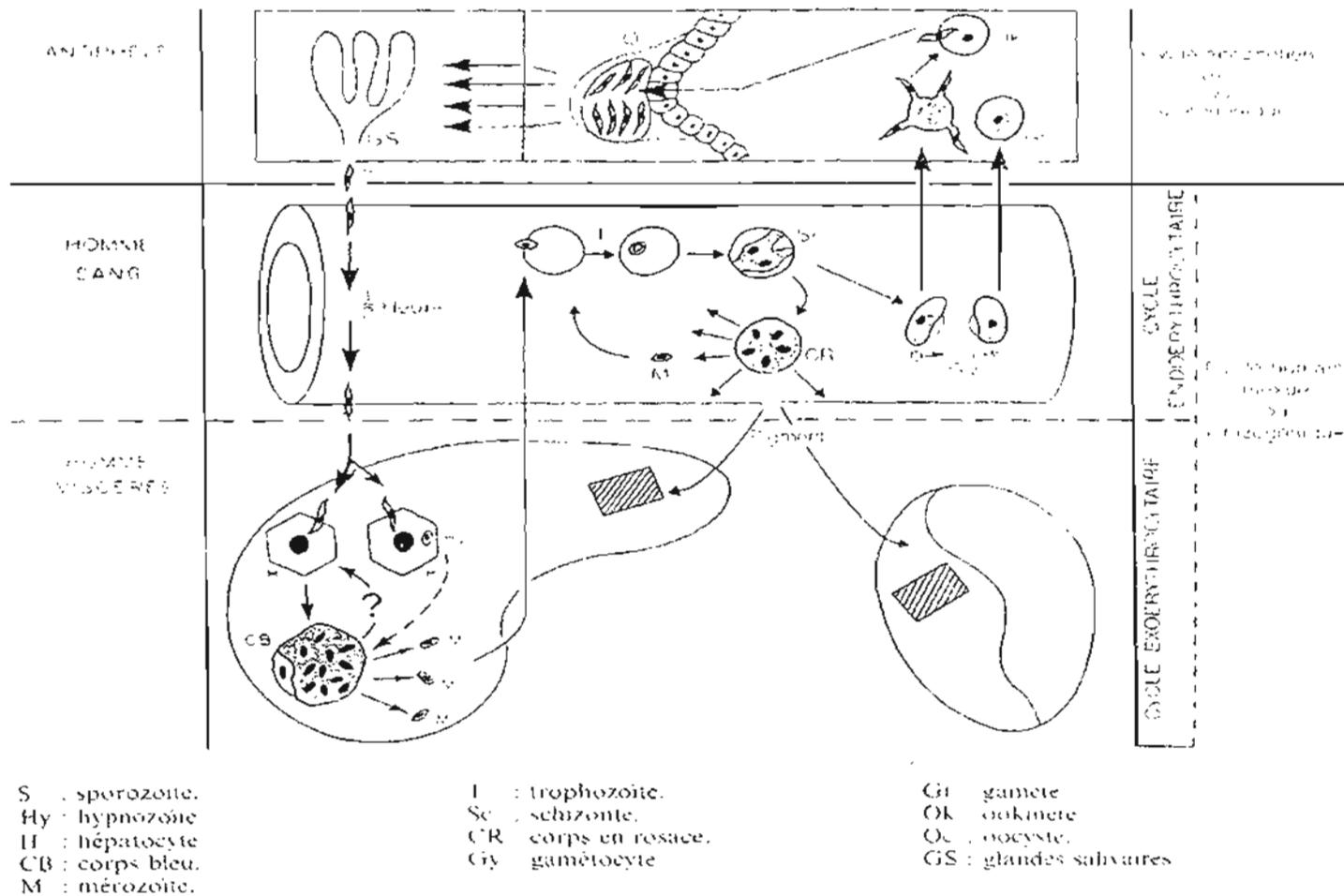


Figure 1 : cycle du paludisme

Source : Gentilini, M. (1993). Médecine tropicale 5^e édition. Flammarion médecine science: 91-122.

La deuxième étape est encore appelée cycle endo-érythrocytaire. Chaque mérozoïte pénètre par endocytose dans une hématie et s'y transforme en trophozoïte. Celui-ci va grossir et son noyau se diviser pour donner un schizonte.

Le schizonte, arrivé à maturité, va se dilater et éclater, entraînant l'éclatement de l'hématie parasitée et la libération des mérozoïtes qui vont entamer de nouveaux cycles endo-érythrocytaires.

Après plusieurs schizogonies sanguines, certains mérozoïtes donnent naissance à des éléments sexués encore appelés gamétocytes mâles et femelles qui permettront la poursuite du cycle chez le moustique.

3.2.2.2 Le cycle sexué ou sporogonie

Les gamétocytes sont absorbés par le moustique lors de son repas sanguin. Dans l'estomac du moustique ils se transforment en gamètes mâles et femelles. La fécondation des gamètes femelles va donner des œufs mobiles ou ookinètes qui vont traverser la paroi de l'estomac. Au niveau de sa face externe, ils vont donner des oocystes dans lesquels vont s'individualiser des sporozoïtes. L'éclatement de l'oocyste va libérer les sporozoïtes, lesquels gagneront les glandes salivaires de l'anophèle. Ce sont ces sporozoïtes qui vont infecter l'homme. La durée de ce cycle varie en fonction de la température extérieure et de l'espèce plasmodiale.

3.2.3 La transmission

3.2.3.1 Les vecteurs

Le paludisme est transmis par la piqûre de l'anophèle femelle, insecte diptère de la famille des *Culicidae*, de la sous famille des *Anophelinae*, du genre *Anopheles*. Il existe de nombreuses espèces d'anophèle dans le monde qui ne sont pas toutes susceptibles de transmettre la maladie.

3.2.3.2 Le réservoir de parasites

L'homme malade infesté et l'anophèle femelle constituent le réservoir de parasites pour les principales espèces. Cependant *P. malariae* peut être retrouvé chez les singes.

3.2.3.3 Mode de contamination

En général, la contamination de l'homme se fait par la piqûre de l'anophèle femelle infectée. Le paludisme congénital et le paludisme transfusionnel n'ont qu'une faible incidence épidémiologique

3.2.3.4 Les facteurs favorisant la transmission

3.2.3.4.1 La température

Le cycle sporogonique nécessite une température minimale de 15° C pour *P. vivax* et *P.malariae*, et 22°C pour *P.falciparum*. La température optimale se situe autour de 27°C.

3.2.3.4.2 L'eau et l'humidité

- Les eaux stagnantes non polluées constituent les gîtes larvaires. Les pluies en entretenant ces eaux, participent à la multiplication des vecteurs et à l'endémicité palustre.

- L'humidité influe sur la longévité du vecteur qui diminue quand l'humidité baisse.

3.2.3.4.3 Facteurs anthropiques

Les modifications du réseau hydrographique (barrage et irrigation) entraînent la prolifération des vecteurs.

Les modifications des couverts végétaux, la déforestation favorisent la multiplication des espèces vectrices dans les mares ensoleillées.

Le développement des transports, favorisé par le mouvement de population, entraîne la dissémination des vecteurs.

Les conditions socio-économiques défavorables, liées à la pauvreté (promiscuité), peuvent favoriser la transmission.

3.2.4 Facteurs de résistance vis-à-vis de l'infection palustre

3.2.4.1 Résistance innée

La résistance innée est un état réfractaire d'origine héréditaire et non immunologique. Plusieurs facteurs notamment érythrocytaires peuvent induire cette résistance :

- Les sujets du groupe Duffy négatif (majorité des africains de race noire) sont résistants à l'infection à *P. vivax*. En effet, les antigènes de ce groupe sanguin sont associés à des récepteurs spécifiques pour l'adhésion et la pénétration des mérozoïtes de *P. vivax*. Ceci pourrait constituer une explication à l'absence de *P. vivax* en Afrique intertropicale[2,94].

- Une anomalie de membrane du globule rouge, l'ovalocytose (augmentation de la rigidité de la membrane), réduit l'invasion de l'hématie par *P. falciparum*. Ce phénomène a été étudié en Papouasie- Nouvelle-Guinée où il existe une association géographique entre le paludisme et cette anomalie génétique [2,43].

- La présence de l'hémoglobine fœtale dans les hématies retarde la croissance de *P. falciparum*[19]

- L'influence de l'hémoglobine S est toujours admise comme facteur protecteur [19]. Cependant elle reste sujette à quelques controverses[19].

- La protection conférée par le déficit en G6PD a été remise en question par les travaux de Martin en 1994[67]. Il a montré *in vitro* que le parasite se développe bien dans les hématies déficientes en G6PD, en l'absence de stress oxydant.

- Hill en 1991 en Gambie a montré que les antigènes du système H.L.A intervenaient dans la résistance de l'individu au parasite[56].

3.2.4.2 Résistance acquise non spécifique

Les facteurs nutritionnels ont une influence sur la résistance vis à vis de l'infection palustre. C'est le cas notamment de la malnutrition protéino-énergétique, du déficit en vitamines E et de la carence en fer qui réduiraient le risque de survenue de paludisme grave chez les enfants[66].

3.2.4.3 Réponse immunitaire spécifique acquise

C'est le résultat d'un processus lent et progressif. Elle s'installe à la suite d'infections régulières et répétées. Cette immuno-protection est partielle et non définitive d'où son nom de prémunition anti-palustre. Elle a une double origine, humorale et cellulaire. Elle disparaît lorsque les sujets prémunis sortent de la zone d'endémie pendant une période prolongée.

3.2.4.4 Cas du nouveau-né

Le passage des anticorps maternels (IgG) à travers la barrière placentaire assure au nouveau-né une protection passive jusqu'à l'âge de 6 mois. Il semble exister une immunisation active par le biais du passage transplacentaire d'antigènes plasmodiaux solubles contre lesquels le fœtus synthétiserait des IgM spécifiques [29].

Le lait maternel est déficient en acide para-amino-benzoïque (PABA), ce qui induit une diminution de la virulence du paludisme. En effet, cette carence en PABA empêche la synthèse d'ADN par le parasite et entrave donc la schizogonie. L'allaitement maternel assure donc également une protection contre l'infection palustre[2].

3.2.5 Moyens de défense du parasite

Le plasmodium est capable de lutter contre le système immunitaire de l'hôte. Par des variations antigéniques, il empêche l'action des anticorps spécifiques[87].

Il aurait également des propriétés immuno-suppressives en inhibant, en période de transmission intense, la réponse lympho-proliférative de l'hôte[40].

3.2.6 Indicateurs épidémiologiques

La paludométrie évalue l'intensité de l'endémie palustre à l'aide de certains indices dans la population humaine et dans la population vectorielle.

3.2.6.1 Chez l'homme

L'indice splénique (IS) représente le pourcentage de porteurs de splénomégalie. Il est apprécié chez les sujets de 2 à 9 ans non soumis à une chimiothérapie.

L'indice plasmodique (IP) représente le pourcentage de sujets examinés présentant des hématozoaires dans leur sang périphérique. Il renseigne sur le degré d'endémicité dans une collectivité.

L'indice gaméocytaire (IG) représente le pourcentage de porteurs de gamétocytes dans la population humaine. Il indique le potentiel infectant de la population vis à vis des anophèles.

L'indice séro-épidémiologique est déterminé par la moyenne géométrique des titres d'anticorps spécifiques obtenus chez des sujets donnés.

Les valeurs de ces différents indices déterminent les zones d'holo, d'hyper, de méso et d'hypo-endémie (tableau I)

Tableau I : Zones d'endémies en fonction des indices séro-épidémiologiques.

Zones d'endémies	Indices
Zone hypo-endémique	IS entre 0 et 10% ; IP inférieur à 25%
Zone méso-endémique	IS entre 11 et 50% ; IP entre 26 et 50%
Zone hyper-endémique	IS entre 51 et 75% ; IP entre 51 et 75%
Zone holo-endémique	IS supérieur à 75% ; IP supérieur à 75%

3.2.6.2 Chez le vecteur

L'indice sporozoïtique, il représente le pourcentage d'anophèles d'une espèce donnée chez lesquelles les glandes salivaires disséquées dans les 24 heures suivant la capture contiennent des sporozoïtes.

L'indice oocystique, il représente le pourcentage d'anophèles femelles d'une espèce donnée chez lesquelles une dissection exécutée dans les 24 heures suivant la capture établit la présence d'oocystes dans l'estomac.

3.2.7 Faciès épidémiologique

Les résultats très inégaux des campagnes de lutte antipaludique ont fait ressortir la diversité épidémiologique du paludisme et la nécessité d'adapter les stratégies d'interventions aux diverses situations.

On appelle faciès épidémiologique[71], une région ou un ensemble de régions où le paludisme présente, dans ses manifestations pathologiques, des caractères

communs liés aux modalités de transmissions du parasite. Plusieurs faciès ont été décrits :

- Les faciès équatorial et tropical où le paludisme est stable, présent tout au long de l'année ou saisonnier. Toute la population est touchée et développe une prémunition pendant la prime enfance au prix d'une mortalité infanto-juvénile élevée, les adultes étant ensuite peu touchés par la maladie.

- Le faciès sahélien où la stabilité du paludisme est intermédiaire,

- Le faciès désertique et montagnard, où le paludisme est instable. L'irrégularité de la transmission empêche le développement d'une prémunition et, au cours de certaines années pluvieuses et/ou chaudes, des épidémies touchant presque toutes les classes d'âge peuvent éclater.

Ces différents faciès peuvent être localement modifiés par les cours d'eau, les reliefs et les sols.

3.3 PHYSIOPATHOLOGIE [49,57,93]

Les manifestations du paludisme sont liées directement ou indirectement à la schizogonie érythrocytaire. Leur gravité dépend de l'espèce plasmodiale, de la densité parasitaire, du degré de prémunition de l'hôte.

- Accès simple :

La fièvre est due à l'éclatement des rosaces qui libèrent dans le torrent circulatoire du pigment malarique, celui-ci se comporte comme une substance pyrétogène.

L'anémie résulte avant tout de la lyse des hématies parasitées. Des hématies saines peuvent également être détruites, surtout dans les infections à *P.falciparum*, sans doute par un mécanisme immunologique.

La splénomégalie et l'hépatomégalie témoignent de l'hyperactivité et de la congestion des organes correspondants.

- Accès pernicieux

Avec ses manifestations viscérales, neurologiques et rénales notamment, l'accès pernicieux palustre, dont la physiopathologie n'est pas encore parfaitement élucidée, reste une érythrocytopathie parasitaire. Il doit ses particularités symptomatiques à la multiplication rapide de *P. falciparum* dans les capillaires viscéraux qui engendre une anoxie des tissus nobles, prédominant au niveau de

l'encéphale, puis des reins, des poumons et du foie, par anémie hémolytique, troubles de la micro circulation et phénomènes cytotoxiques. (figure 2)

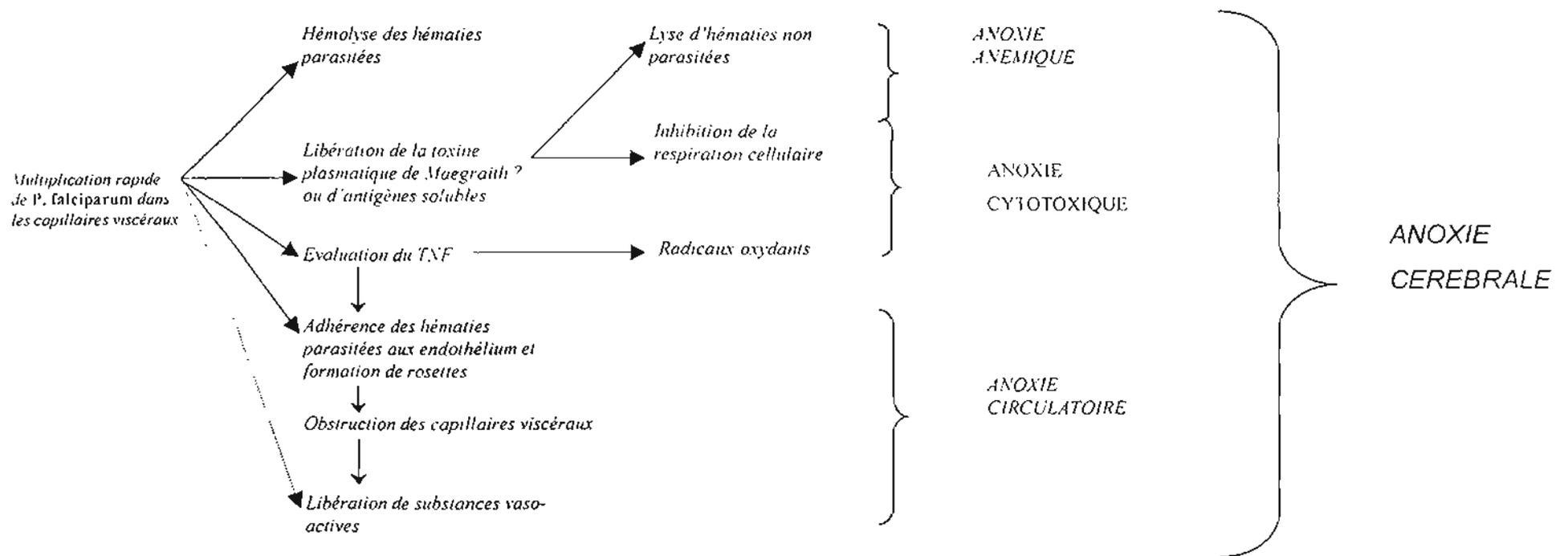


Figure2 : Physiopathologie du paludisme grave.

Sources : Gentilini, M. (1993). Médecine tropicale 5^e édition. Flammarion médecine science: 91-122.

3.4 MANIFESTATIONS CLINIQUES DU PALUDISME

3.4.1 Evolution schématique du paludisme

Après une piqûre anophélienne infestante en zone d'endémie, l'évolution schématique du paludisme comporte une incubation, une primo-invasion et une phase d'accès intermittent.

3.4.1.1 L'incubation

Elle est de durée variable selon l'espèce plasmodiale, l'intensité et le mode d'infestation, la réceptivité génétique et l'état immunitaire du sujet infesté. Pour *P. falciparum*, elle est de 7 à 15 jours.

3.4.1.2 L'accès de primo-invasion

Il se manifeste le plus souvent par des signes généraux (fièvre, céphalées, courbatures, malaise général) associés à des signes digestifs (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée) avec à l'examen physique une légère hépatomégalie. Non traité, cet accès peut évoluer vers la guérison, l'accès simple ou vers l'aggravation.

3.4.1.3 Les accès palustres intermittents

Ils succèdent à l'accès simple et correspondent aux reviviscences schizogoniques. Avec la synchronisation du développement des parasites, ces accès vont réaliser des tableaux de fièvre tierce bénigne (*P. vivax*, *P. ovale*) ou maligne (*P. falciparum*) ou de fièvre quarte (*P. malariae*).

Ils se caractérisent par la succession de trois stades se déroulant de manière stéréotypée et se répétant à un rythme régulier :

- stade de frissons avec fièvre à 39°C et splénomégalie
- stade de chaleur où la température atteint 40 à 41°C
- stade de sueurs avec chute de la température.

Il existe des formes larvées, paucisymptomatiques, mais surtout rémittentes liées à des infestations massives et répétées à *P. falciparum*. Non traitée, cette forme évolue vers le paludisme viscéral évolutif ou vers une forme grave.

3.4.2 Quelques formes cliniques du paludisme

3.4.2.1 Formes symptomatiques

3.4.2.1.1 *Le paludisme viscéral évolutif*

Il survient en zone d'endémie chez des sujets soumis à des infections massives et répétées et dont les défenses immunitaires sont précaires. C'est une forme subaiguë ou chronique qui se manifeste par un syndrome anémique avec splénomégalie et altération de l'état général pouvant aboutir à un état cachectique. L'évolution non traitée est variable : survenue de complications, poussées aiguës, guérison lente. Sous traitement antipaludique, la guérison est lente mais spectaculaire.

3.4.2.1.2 *La fièvre bilieuse hémoglobinurique*

Il s'agit d'un syndrome lié à *P.falciparum*. On pense que cet accident immunologique relève d'une sensibilisation à la quinine. Il s'agit d'une forme rare qui se manifeste par un début brutal avec lombalgies, fièvre, rapidement suivie d'un ictère, d'une oligurie avec des urines rouge-porto témoignant de l'hémolyse intravasculaire massive et d'hypotension artérielle. Le pronostic est mauvais et dépend de la capacité de mise en route rapide d'une réanimation avec exsanguino-transfusion et épuration extra-rénale.

3.4.2.1.3 *Le paludisme grave*

Il associe la présence de formes asexuées de *P.falciparum* à l'examen microscopique du sang d'un patient, à au moins l'une des manifestations majeures suivantes[84] :

- Neuro-paludisme, coma stade II ou plus ;
- Crises convulsives généralisées répétées (plus de deux par 24 heures avec plus de 15 minutes de phase post critique) ;
- Anémie sévère (normocytaire, avec taux d'hématocrite inférieur à 15-20%, taux d'hémoglobine inférieur à 5-6g/dl) ;
- Insuffisance rénale (diurèse de moins de 400ml ou inférieur à 12 ml/kg/24 heures ; créatinémie supérieure à 265 μ mol/l) ;
- Œdème pulmonaire (ou syndrome de détresse respiratoire aiguë) ;

- Hypoglycémie (inférieure à 2,2mmol/l ou moins de 0,4g/l) ;
- Collapsus circulatoire ;
- Hémorragies diffuses (ou coagulation intravasculaire disséminée) ;
- Hématurie massive ;
- Acidose sanguine (pH artériel inférieur à 7,25 ; ou bicarbonate inférieur à 15mmol/l).

Il existe d'autres manifestations dites contingentes de la gravité. Elles ne suffisent pas à elles seules à définir l'accès grave :

- Obnubilation ;
- Parasitémie élevée (supérieure à 5% des globules rouges chez le sujet non immun) ;
- Prostration ou faiblesse extrême (incapacité de se tenir assis ou debout) ;
- Ictère (clinique ou bilirubine supérieure à 50 μ mol/l ou 30mg/l) ;
- Hyperthermie majeure (supérieure à 41°C) ou hypothermie (inférieure ou égale à 36°C).

Le neuropaludisme est fréquemment retrouvé. Il s'agit d'une encéphalopathie fébrile avec un coma d'une profondeur variable pouvant être évalué par l'établissement du score de Glasgow chez l'adulte et de Blantyre chez l'enfant.

3.4.2.2 Formes associées

Les associations les plus fréquentes sont :

- paludisme et salmonellose ;
- paludisme et amibiase ;
- paludisme et hépatite virale.

3.4.2.3 Formes selon le terrain

3.4.2.3.1 *Le paludisme de l'enfant*

Le paludisme est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité chez l'enfant en zone d'endémie.

Les accès sont rares chez le nourrisson de moins de trois mois encore protégé par les anticorps maternels ; mais ensuite ils sont fréquents jusqu'à l'adolescence, où les survivants sont prémunis.

Le paludisme à *P. falciparum*, conduit souvent à l'accès pernicieux ou au paludisme viscéral évolutif.

Le diagnostic de paludisme est souvent difficile chez l'enfant. Il faut le suspecter devant toute symptomatologie fébrile et savoir qu'il constitue l'une des causes de « gastro-entérite infantile » et l'étiologie principale des convulsions en Afrique noire.

3.4.2.3.2 Paludisme et grossesse

La gravité du paludisme de la femme enceinte dépend de l'espèce plasmodiale en cause et de l'état immunitaire de la mère.

L'influence de la gestation sur le paludisme est particulièrement nette chez les femmes prémunies des zones d'endémie.

La fréquence des accès palustres est maximale au cours du second trimestre de gestation. Elle est également plus marquée au cours du troisième trimestre, au cours du travail et dans les suites de couches.

Le risque d'accès pernicieux croît lorsqu'il s'agit de *P. falciparum*. L'influence du paludisme sur la grossesse est plus difficile à apprécier en zone d'endémie et du fait de la coexistence d'autres affections et de carences nutritionnelles (fer, acide folinique). Il est responsable d'avortement, d'accouchements prématurés, d'hypotrophie fœtale et de mortalité. Le paludisme aggrave l'anémie gravidique, particulièrement chez les primigestes à la fin du second trimestre.

3.4.2.3.3 Le paludisme congénital

La transmission par voie placentaire est possible, mais n'aboutit à un paludisme-maladie de l'enfant que dans un petit nombre de cas (< 3‰ en zone d'endémie) [47,50]. Le placenta, fréquemment infesté, parfois débordé ou altéré peut laisser passer des globules rouges parasités. Cependant, le passage conjoint des parasites et des anticorps transmis par la mère ainsi que la présence d'hémoglobine fœtale à un taux élevé, paraissent suffisants pour empêcher la multiplication parasitaire. Le risque de paludisme congénital est plus fréquent chez les enfants nés de mère non immune et qui ne suivent pas une chimioprophylaxie antipalustre.

3.5 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME

Le diagnostic de certitude est apporté par la mise en évidence du parasite dans le sang.

3.5.1 Diagnostic direct

Il se réalise par l'examen direct au microscope optique de prélèvements sanguins effectués de préférence avant tout traitement antipaludique, au moment des pics fébriles.

Les techniques les plus utilisées sont la goutte épaisse et le frottis sanguin.

3.5.1.1 La goutte épaisse

Elle constitue l'examen de référence. Sa réalisation consiste à prélever une goutte de sang sur une lame porte-objet. Ce sang sera défibriné immédiatement par un mouvement en spirale à l'aide d'un coin d'une autre lame. Ce mouvement aura aussi pour effet d'étaler le sang sur une surface d'environ un centimètre de diamètre.

Le prélèvement est séché puis coloré, sans fixation préalable, à l'aide d'une solution aqueuse de Giemsa qui aura une double action : déshémoglobination et coloration. Après coloration, seuls resteront sur la lame les leucocytes et les parasites éventuels.

La numération se fait en comptant les parasites rapportés au nombre de leucocytes. L'examen peut mettre en évidence de faibles taux de parasitémie.

3.5.1.2 Le frottis sanguin

C'est l'étalement mince d'une goutte de sang prélevée au doigt sur une lame de verre. L'examen se fait après fixation et coloration au Giemsa. Il permet un diagnostic d'espèce plus précis mais ne permet pas de dépister des parasitémies faibles.

Il existe également d'autres moyens de diagnostic direct [87].

3.5.1.3 Le QBC (Quantitative Buffy Coat)

Cette méthode associe l'isolement des hématies parasitées à une coloration par un fluorochrome (l'acridine orange) à partir d'un prélèvement sur tube capillaire. Elle a une sensibilité élevée mais ne permet pas une identification précise des espèces plasmodiales ni une numération parasitaire.

3.5.1.4 La PCR (Polymerase Chain Reaction)

C'est un processus d'amplification de l'ADN parasite utilisant des stades de dénaturation et d'amplification du matériel génique. Son coût élevé limite sa diffusion.

3.5.2 Diagnostic indirect

3.5.2.1 Méthodes sérologiques

Les différentes techniques utilisées sont : l'immunofluorescence indirecte, l'immuno-électrophorèse, l'immuno-enzymologie, (ELISA), l'hémagglutination, l'immuno-diffusion.

Ces analyses ne sont pas utilisées à des fins de diagnostic d'urgence, mais sont utiles dans le diagnostic rétrospectif d'une fièvre tropicale, dans la prévention du paludisme post-transfusionnel, dans les enquêtes épidémiologiques et le suivi des anticorps après un accès aigu.

3.5.2.2 Désordres biologiques non spécifiques

L'anémie hémolytique est présente dans tous les cas de paludisme, anémie normocytaire le plus souvent normochrome, parfois hypochrome. Une thrombopénie est presque toujours observée. La fonction hépatique est souvent altérée de même que la fonction rénale.

3.6 LA LUTTE ANTIPALUDIQUE

Elle est composée du traitement des accès palustres et de la prophylaxie du paludisme.

3.6.1 Traitement

3.6.1.1 Les antipaludiques

3.6.1.1.1 *Classification*

On peut classer les antipaludiques en fonction de divers critères (tableau II).

➤ Selon l'origine on distingue :

- Les antipaludiques naturels : La quinine
- Les antipaludiques de synthèse : ce sont tous les autres

antimalariques.

➤ Selon le point d'impact du médicament sur l'un des stades du parasite chez l'homme on distingue :

- les gamétocytocides, dont il n'existe en pratique qu'un seul représentant (la primaquine). Ils sont actifs sur les gamétocytes sanguins, mais aussi les formes intra hépatiques ;

- les schizontocides, actifs sur les formes asexuées intra-érythrocytaires.

Ils sont souvent distingués en deux groupes :

Le groupe I est caractérisé par des substances d'action rapide et pour lesquels les résistances seraient longues et difficiles à apparaître. Il comprend classiquement la quinine, les amino-4-quinoléines, les dérivés de l'artémisinine, les aminoalcools.

Le groupe II comprend des médicaments d'action lente ; leur usage générerait facilement et rapidement des résistances : ce sont les antifoliques et les antifoliniques.

Tableau II : Classification des principaux antipaludiques

	Point d'impact	Médicaments	Origine
Schizontocides	<u>Groupe I</u> (Action rapide, résistance longue et difficile à apparaître)	<ul style="list-style-type: none"> - Quinine - Qinghaosu (artémisine) 	Antipaludiques naturels
		<ul style="list-style-type: none"> - <i>Amino-4-quinoléine</i> - chloroquine - amodiaquine - <i>Amino-alcools</i> - méfloquine - halofantrine - <i>Dérivés artémisinine</i> - artémether - artésunate - artéether 	Antipaludiques de synthèse
	<u>Groupe II</u> (Action lente résistance, rapide aisée à obtenir)	<ul style="list-style-type: none"> - Antifoliques - sulfones - sulfamides - Antifoliniques - biguanides - diaminopyrimidines 	
Gamétocytocides	Amino-8-quinoléines	primaquine	

3.6.1.1.1.1 Les schizontocides d'action rapide

3.6.1.1.1.1.1 La quinine

Alcaloïde extrait du quinquina (Pelletier et Caventou, 1820), la quinine est le premier antipaludique naturel et demeure l'antipaludique majeur.

Le quinquina contient plus de 20 alcaloïdes, dont les plus importants sont : quinine, quinidine, cinchonine, cinchonidine [30]. La quinine est constituée de deux parties : méthoxy-6-quinoléine et quinuclidine, réunies par une fonction alcool secondaire (figure 3). Elle se présente sous forme de poudre blanche très amère et

peu soluble dans l'eau. On utilise des sels basiques ou neutres, tels que le chlorhydrate ou le formiate basique, le sulfate [3].

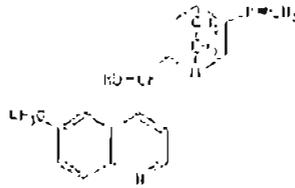


Figure 3 : Formule chimique de la quinine.

- *Mécanismes d'action de la quinine*

La quinine est un schizontocide sanguin hautement actif sur toutes les espèces plasmodiales mais à dose plus faible pour *P. vivax* que pour *P. falciparum*. Elle a une faible action sur les gamétocytes immatures, sauf dans le cas de *P. falciparum* mais aucune activité sur les formes intra hépatiques [38].

Elle serait active par son noyau quinoléine et son radical méthanol en position 4 et bloquerait comme les autres quinoléines, la division du trophozoïte en schizonte.

- *Données pharmacocinétiques de la quinine*

Par voie orale, son absorption est rapide et presque complète (95 %) dans le duodénum. La concentration plasmatique maximale est obtenue en 1 à 3 heures, avec un bon passage intra érythrocytaire. Mais son élimination est rapide avec une demi-vie de 11 à 18 heures. Elle est métabolisée au niveau hépatique et éliminée à 80% par la bile. 20% de la dose administrée sont retrouvées inchangées dans les urines. Chez l'enfant, les profils de concentrations plasmatiques de quinine sont similaires après administration intramusculaire, intraveineuse ou nasogastrique [58]. La quinine administrée par voie intra musculaire est absorbée rapidement chez l'enfant africain atteint de paludisme modéré ou grave y compris chez l'enfant présentant des complications de type acidose. Les concentrations obtenues sont très proches de celles obtenues par perfusion intraveineuse.

La quinine a été utilisée par voie rectale: suppositoires[13] et ampoules injectables [5,7,10,11,15,16,73,74]. Les différentes données sur cette voie seront reprises dans la revue de la littérature.

- *Effets thérapeutiques de la quinine*

Par sa possibilité d'administration par voie intraveineuse et son action rapide, la quinine est l'antipaludique à administrer en cas d'urgence, en particulier dans l'accès pernicieux.

La quinine est un schizontocide qui possède une faible action sur les trophozoïdes jeunes, au contraire de l'artémether. Elle est inactive sur les sporozoïtes et sur les formes tissulaires. Elle est faiblement active sur les gamétocytes du *P. vivax* et du *P. malariae* mais n'a pas d'action sur les gamétocytes de *P. falciparum*. La production de gamétocytes par le patient traité par la quinine peut jouer un rôle non négligeable dans la transmission du paludisme en particulier dans l'entourage, ce qui fait proposer plutôt les dérivés de l'artémisinine [41]. La vitesse de disparition de la fièvre et des parasites du sang sous quinine est variable. Pour *P. falciparum*, elle est de 2 à 4 jours selon la souche et le degré de prémunition du patient.

- *Autres propriétés thérapeutiques de la quinine*

❖ Actuelles

La quinine est considérée comme toxique pour de nombreuses bactéries et certains protozoaires. Elle possède une action locale anesthésique mais aussi une action irritante à l'origine de nécroses aseptiques.

Elle présente un effet curare-like et diminue l'excitabilité de la jonction post-synaptique neuromusculaire. A ce titre, elle a été très largement employée en Occident comme traitement des crampes nocturnes du sujet âgé (Hexaquinine[®], quinine vitamine C Grand[®]).

Elle est utilisée contre les toux non productives, les spasmes de la coqueluche (Pholcone[®], Coquelusédal[®], Terpone suppositoires[®], Tussipax[®]), pour atténuer l'éréthisme cardiaque (Cardiocalm[®], Quinisédine[®], Véricardine[®]), la nervosité (Félisédine[®], Spasmodine[®]) et les manifestations neurologiques associées aux goitres exophtalmiques (Martindale, 1977).

La quinine entre dans la composition de spécialités utilisées pour la désaccoutumance au tabac (Nicoprive[®], Paranico[®]).

La quinine a été associée dans la fabrication des diaphragmes contraceptifs, d'antiseptiques vaginaux (Cones Rendel[®]).

Plus récemment, la quinine a été évaluée en cancérologie comme modulateur de résistance aux anticancéreux [39].

❖ Anciennes

Le chlorhydrate de quinine a été utilisé, dans le passé, en association avec l'uréthane, pour scléroser les veines et pour traiter les hémorroïdes, fissures et fistules anales, les prolapsus rectaux, ainsi que l'hydarthrose des angiomes cutanés (Kinuréa, Ternal H[®], AMM 1928). En obstétrique, il a servi à réaliser des avortements, provoquer le travail et l'expulsion du fœtus mort.

- *Résistances à la quinine*

Les premières observations de résistance à la quinine ont été faites au Brésil, en 1910 [77].

La baisse de la sensibilité à la quinine en Asie du sud-est s'est traduite, à partir de 1988 en Thaïlande, par des délais plus longs de récupération de la conscience lors des accès graves et un allongement du temps de clairance parasitaire [78].

En Afrique, le problème de la résistance thérapeutique à la quinine reste limité. On parle davantage de baisse de sensibilité à la quinine [65]. Elle a été décrite *in vitro* au Sénégal [25], en Guinée et au Cameroun [27,28] ; *in vivo* au Gabon [83] et au Congo [36].

En effet, il est parfois difficile de faire la part entre une réelle résistance et une variation de sensibilité du parasite à la quinine ou une posologie incorrecte [23,36,63].

Les premières observations des parasites résistants à la quinine ont été décrits *in vivo* au Malawi [92], en Tanzanie, au Burundi, au Kenya, au Zaïre [22] et au Zimbabwe [61]. Progressivement, des cas de résistance ont été signalés chez les sujets non-immuns, militaires français, et au Rwanda [70,85], en Côte d'Ivoire [35], chez les femmes enceintes [79], mais aussi chez des sujets immuns [22,60].

La quinine reste néanmoins encore efficace dans la plupart des pays africains [1,22]. En 1997, la résistance vraie à la quinine n'était pas encore apparue dans les pays sahéliens francophones couverts par le centre de chimiosurveillance de Bobo-Dioulasso [13]. En 1998, une étude menée à Bobo-Dioulasso [86] rapporte que les isolats étaient encore sensibles à la quinine. Par contre, selon la même étude, on retrouvait 24,6% de résistance *in vitro* à la chloroquine et 11,6% à l'halofantrine.

- *Effets indésirables de la quinine*

- Il y a des effets secondaires communs à toutes les voies d'administration. Ces effets sont regroupés sous le nom de "cinchonisme". Il apparaît chez l'adulte après 2 ou 3 jours de traitement pour les doses supérieures à 1,5 g/24 heures et surtout si le taux plasmatique dépasse 10 mg/l. C'est une atteinte de la VIII^e paire crânienne avec bourdonnement, hypoacousie, vertiges, dans 2/3 des cas ; se sont parfois des douleurs gastriques, des vomissements, de la diarrhée par irritation des muqueuses digestives pour la voie orale ; ou des éruptions, fébricules, thrombopénie. La fièvre bilieuse hémoglobinurique, hémolyse intravasculaire survient en cas de traitement prophylactique avec la quinine. Les réactions d'hypersensibilité sont rares et variées : réactions lichénoïdes, photosensibilité, érythème polymorphe, bronchospasme etc. [18,44].

- Par voie intra veineuse, une solution non suffisamment diluée entraîne une endophlébite. Lors de l'administration en perfusion de quinine, l'apparition rapide de veinites aux points de perfusion est fréquente.

- Par voie intra rectale, la quinine pourrait entraîner des troubles du transit (selles molles, diarrhée), l'émission de selles glairosanglantes [5,14,15,73]. Un cas de nécrose rectale a été décrit par Harouna[55] au Niger.

- Par voie intra musculaire, la quinine est dangereuse car elle peut provoquer des algodystrophies sciatiques et favoriser la survenue de tétanos [44,50,97]. Le détail de ces effets secondaires seront repris dans la revue de la littérature.

- *Toxicité de la quinine*

A forte dose en cas de tentative d'avortement ou de suicide, la quinine entraîne l'amaurose, le spasme de l'artère de la rétine, la chute tensionnelle, un collapsus mortel.

- *Interactions médicamenteuses de la quinine*

La quinine renforce et prolonge l'action des anticoagulants oraux et des barbituriques. Son action serait augmentée par la pyriméthamine et, en ce qui concerne ses sels basiques, par l'héparine. Elle accroît la toxicité de la primaquine. Elle augmente le taux de digoxine.

- *Contre-indications de la quinine*

La quinine est à éviter dans les anémies hémolytiques disproportionnées avec l'intensité du parasitisme et lors d'une éventuelle hémoglobinurie, dans les troubles de la conduction (allongement de PR, bloc de branche), dans la fibrillation auriculaire, la névrite optique et l'insuffisance hépatique.

- *Quelques présentations de la quinine*

Formes génériques :

quinine résorcine : ampoules injectables de 200 et 400mg

quinine sulfate : comprimés de 200 et 300 mg.

Bichlorhydrate de quinine : ampoules injectables de 100 et 300mg.

Spécialités :

Quinimax® nouveau (gluconate de quinine) : comprimés de 125 et 500mg et ampoules injectables de 125,250,et 500mg ;

Quinimax® ancien (quinine résorcine) : suppositoires de 150mg et 250mg, comprimés de 100mg, ampoule injectable de 100, 200 et 400mg.

Malarix® (quinine résorcine) : ampoules injectables de 200et 400mg ;

(chlorhydrate de quinine) : comprimés 250mg

Arsiquinoforme® (formiate de quinine) : comprimés comprenant 150mg d'acétarsolate de quinine et 75mg de formiate de quinine.

quinoforme® (formiate de quinine) : ampoules injectables de 100, 250, 500 et 1000mg.

- *Posologie et indications thérapeutiques de la quinine*

La posologie préconisée par l'OMS est de 25 mg/kg/jour de quinine base en 3 prises espacées de 8 heures [50]. La dose maximale autorisée chez l'adulte étant de 1,5 à 2 g/jour. La durée du traitement est de 3 à 10 jours[50].

C'est le médicament de référence des situations d'urgence et de l'accès grave dans des situations où la voie parentérale est la seule possible.

La quinine est utilisée dans le traitement des formes de paludisme résistantes aux médicaments de première ou de deuxième intention.

3.6.1.1.1.2 L'artémisinine (*qinghaosu*)

Son activité a été découverte en Chine au début des années 70. Deux de ses dérivés sont actuellement utilisés dans le traitement du paludisme. Ce sont les médicaments antipaludiques les plus rapidement actifs, chez l'homme et chez l'enfant, contre le paludisme à *P. falciparum*, résistant ou non à d'autres antipaludiques. Ils sont efficaces dans toutes les régions du monde pour le traitement des paludismes graves et pour celui des accès modérés[6]. Aucune résistance à ces médicaments n'a été rapportée à ce jour. [6]

- L'artésunate : c'est un dérivé hémisuccinate, il est surtout utilisé dans les accès palustres traités tardivement ou en cas d'échec d'un traitement antérieur bien ou mal conduit. Il se présente sous forme de comprimés de 50 mg, 100mg ou 200mg ou sous forme de suppositoires de 50 mg ou 200 mg.

- L'artéméter : c'est un dérivé méthyl-éther qui est préconisé dans le traitement des formes graves ou suspectes de résistance. Il est présenté sous formes de solution injectable, en ampoules de 40 et 80 mg.

3.6.1.1.1.3 Les amino-4-quinoléines

Du fait de leur rapidité d'action, de leur bonne tolérance et de leur coût très abordable, ils ont toujours été des antipaludiques de choix, en l'absence de résistance.

- La chloroquine : elle est présentée sous forme de comprimés dosés à 100, 150 et 300 mg ; de suspension buvable à 5 mg par ml et d'ampoules injectables à 100 mg par 2 ml. La posologie curative est de 25mg/kg répartis sur 3 jours. Les effets secondaires sont dominés par des troubles digestifs et surtout un prurit parfois intense. Une résistance de souches plasmodiales à ce produit a été observée depuis quelques années dans de nombreux pays, modifiant ainsi les stratégies de lutte.

- L'Amodiaquine : présentée sous forme de comprimés à 150 et 200 mg, de poudre pour suspension buvable à 5 mg /5 ml. La posologie curative est de 25 mg /kg répartis en trois jours.

3.6.1.1.1.4 Les amino-alcools

- La méfloquine (Lariam*) : c'est une molécule active sur les souches de *P. falciparum* multirésistantes. Proches de la quinine, elle est douée d'une excellente action schizontocide tissulaire. La posologie curative est de 25 mg/kg en trois prises espacées de 8 heures. En prophylaxie, la posologie est de 4 mg/kg par semaine.

- L'halofantrine (Halfan*) : son activité est proche de celle de la méfloquine. Elle est notamment efficace sur les souches chloroquinorésistantes. Sa posologie est de 25 mg/kg à répartir en trois prises espacées de 6 heures.

3.6.1.1.2 Les schizontocides d'action lente

3.6.1.1.2.1 Les antifoliques

Ce sont des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase, enzyme nécessaire à la croissance de l'hématozoaire.

- Le proguanil (Paludrine*) utilisé en prophylaxie, seul ou en association avec la chloroquine du fait de l'apparition de nombreuses résistances.

- La pyriméthamine (Daraprim*), schizontocide lent, est plus utilisé dans la prophylaxie antipaludique.

3.6.1.1.2.2 Les antifoliques

Ils bloquent la transformation de l'acide para-amino-benzoïque (PABA) en acide folique par action sur la dihydrofolate synthétase. On distingue les sulfarnides (sulfadoxine) et les sulfones (dapsone).

3.6.1.1.3 Les gamétocytocides

Ce sont des amino-8-quinoléines. Leur mode d'action se fait par inhibition de la synthèse de l'ADN des gamétocytes sanguins empêchant leur transformation en gamètes chez le moustique. Ils entravent ainsi le cycle sporogonique et la transmission de l'espèce plasmodiale.

Les principaux produits sont la primaquine et la pamaquine. Cependant, trop toxiques, ils sont actuellement abandonnés.

3.6.1.1.4 Les antibiotiques

Les tétracyclines et les macrolides sont les plus utilisés. Ils ont cependant une faible activité schizontocide. Ils sont associés à la quinine ou aux amino-4-quinoléines dans les zones de baisse de la sensibilité ou de chloroquinorésistance.

3.6.1.1.5 Les associations

Les modes d'action différents des schizontocides de synthèse et leur action synergique ont conduit à grouper certains en une seule préparation pour lutter contre les phénomènes de résistance.

- Le Fansidar*

C'est l'association de la sulfadoxine et de la pyriméthamine ; la posologie est respectivement de 25 mg par kg et de 1,25 mg par kg.

- Le Fansimef*

Il associe sulfadoxine, pyriméthamine et méfloquine. Utilisé uniquement en zone de polychimiorésistance, la posologie est de un demi-comprimé par 10 kg de poids.

- Le Maloprim*

Il associe la pyriméthamine et un sulfone. Il est préconisé de un à deux comprimés par semaine

3.6.1.1.6 Les combinaisons thérapeutiques d'antipaludiques

On distingue les associations sans artémisinine des associations à base d'artémisinine.

- Associations sans artémisinine

Ce sont : la chloroquine plus la sulfadoxine-pyriméthamine, l'amodiaquine plus la sulfadoxine- pyriméthamine, l'atovaquone plus le proguanil et la quinine plus la tétracycline ou la doxycycline.

- Associations à base d'artémisinine

Il s'agit d'associations comprenant de l'artésunate plus un des antipaludiques suivant : l'amodiaquine, la sulfadoxine-pyriméthamine et la méfloquine ; ou d'association à base d'artémether et de luméfantine.

D'autres associations sont en cours d'étude. Ce sont la pipéraquline plus la dihydroartémisinine plus le triméthoprime, l'artésunate plus la pyronaridine, la dihydroartémisinine plus la naphtoquine, la chlorproguanil-dapsone plus l'artésunate.

3.6.1.2 Schémas thérapeutiques

3.6.1.2.1 *Les accès simples*

Le médicament de première intention est la chloroquine par voie orale en raison de 25 mg/kg répartis sur trois jours : 10 mg/kg les deux premiers jours et 5mg/kg le troisième jour. En cas d'intolérance, elle pourra être remplacée par l'Amodiaquine, à la dose de 25 mg/kg sur trois jours.

En deuxième intention, en cas d'échec aux amino-4-quinoléines, l'association sulfadoxine-pyriméthamine est utilisée à la dose de 25 mg/kg, soit un comprimé pour 20 kg de poids corporel avec un maximum de 3 comprimés en prise unique.

En troisième intention, on peut utiliser la quinine par voie orale à la posologie de 8 mg par kg toutes les 8 heures pendant 5 à 8 jours ou l'une des molécules suivantes : halofantrine, méfloquine ou association sulfadoxine-pyriméthamine-méfloquine. Les trois derniers médicaments sont contre-indiqués chez la femme enceinte.

3.6.1.2.2 *Les accès graves*

3.6.1.2.2.1 Le paludisme cérébral

Le traitement anti-parasitaire [51,69] est basé sur l'utilisation de la quinine en perfusion. On administrera en dose de charge 20mg/kg de quinine base dans 20 à 30ml/kg de SGI à passer en 4 heures ; en dose d'entretien on administrera 10mg/kg/12heures dans 20 à 30ml/kg de SGI jusqu'au réveil du malade à passer en deux heures.

En cas d'inaccessibilité de la voie veineuse, cette même dose est administrée en intramusculaire. La quinine en intrarectale est une alternative d'urgence qui n'est pas encore utilisée à grande échelle [5,7,8,11,14,73,74]. Le relais par voie orale sera envisagé dès que l'état du malade le permet.

Un traitement symptomatique associé est impératif. Il consiste à : transfusion de sang, compensant l'anémie, en redoutant l'œdème pulmonaire de surcharge ; oxygénothérapie ; rééquilibration hydroélectrolytique adaptée ; antibiotiques contre

les surinfections notamment pulmonaires ; anticonvulsivants ; correction de l'hypoglycémie.

3.6.1.2.2 Fièvre bilieuse hémoglobinurique

Le traitement fait appel aux amino-4-quinoléines (chloroquine) par voie orale à la dose de 5 mg/kg en une seule administration. On peut également utiliser les dérivés de l'artémisinine. La quinine est formellement contre-indiquée.

3.6.1.2.3 Paludisme viscéral évolutif

La quinine est contre-indiquée. Le traitement fait appel à la chloroquine en raison de 5 mg/kg pendant 10 jours, puis 2 mg/kg pendant 3 mois.

3.6.2 Prophylaxie du paludisme

Elle vise à protéger les individus par la rupture de la chaîne de transmission.

3.6.2.1 La chimioprophylaxie

Elle comprend :

- La protection des sujets non immuns voyageant vers les zones d'endémie palustre, par la prise de médicaments efficaces sur les souches plasmodiales existantes ;
- La protection des populations sensibles dans les zones d'endémie palustre notamment les femmes enceintes. On utilise la chloroquine en raison de 5 à 10 mg/kg et par semaine, précédée d'une cure complète de 25 mg/kg en trois jours.

3.6.2.2 La lutte anti vectorielle

Elle a pour objectif d'éviter la transmission des parasites à la population par l'anophèle. Elle s'attaque donc au vecteur aux différents stades de son développement. Pour cela, on utilise plusieurs méthodes nécessitant une bonne connaissance de la biologie de l'anophèle.

Les insecticides actifs sur les formes adultes sont soit pulvérisés, soit appliqués sur les murs des habitations ou sur les moustiquaires.

Les principaux insecticides sont : les organo-chlorés (DDT, HCH), les organo-phosphorés (malathion), les carbamates (propoxur) les pyréthrinés (Yotox*) et les pyréthrinoïdes (deltaméthrine).

La destruction des gîtes larvaires se fait par modification de l'environnement (drainage, assèchement, assainissement). La lutte contre les larves se fait soit par l'emploi de larvicides biologiques (poissons larvivores, bactéries) ou chimiques, soit par épandage d'un film d'huile minérale à la surface des eaux stagnantes pour les asphyxier.

Les moustiquaires imprégnées d'insecticides à effet rémanent (pyréthrinoïdes) constituent un véritable piège à anophèles. Le principal facteur limitant leur utilisation reste le coût, non pas tellement de l'insecticide mais de la moustiquaire.

3.6.2.3 La vaccination

La découverte d'un vaccin efficace pourrait s'avérer être le meilleur moyen de lutte et de protection contre le paludisme. Plusieurs types de vaccins ont déjà été élaborés ou sont en cours, mais aucun n'a encore donné entière satisfaction. Cependant, les importants progrès réalisés dans ce domaine, permettent l'espoir.

3.7 LA CHIMIORESISTANCE [42,72]

3.7.1 Définition

L'OMS définit la chimiorésistance comme étant "l'aptitude d'une souche de parasites du paludisme à survivre ou à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses ordinairement recommandées, mais comprises dans les limites de tolérance du sujet".

Elle a été observée pour la première fois avec la chloroquine en 1960 en Colombie [49]. Elle a atteint l'Afrique de l'Est en 1978 [50] puis l'Afrique centrale en 1983 et l'Afrique de l'Ouest en 1986 [50], et le Burkina Faso en 1988 [52,53].

3.7.2 Mécanismes

La chimiorésistance provient de la diminution d'affinité des récepteurs membranaires de l'hématie parasitée pour le médicament, de l'impossibilité du

médicament de pénétrer dans l'hématozoaire et de l'impossibilité du médicament de s'intercaler entre les deux chaînes d'ADN du parasite.

3.7.3 Facteurs favorisants

La résistance du plasmodium aux antipaludiques de synthèse se propage dans les continents à une vitesse inquiétante. L'apparition de souches mutantes peut survenir de façon spontanée. Cependant, plusieurs facteurs favorisants ont été identifiés :

- la pression médicamenteuse,
- les mouvements de population humaine et/ou anophélienne,
- le niveau de transmission,
- l'immunité de l'hôte.

3.7.4 Méthodes d'évaluation

3.7.4.1 Le test *in vivo*

Il consiste en une évaluation clinique et parasitologique chez un porteur de parasites avant traitement (j0) et suivi clinique et parasitologique après administration d'un médicament (j1, j2, j3, j4, j7 et j14). Ce test permet de classer les réponses en trois groupes.

- L'échec thérapeutique est dit précoce quand le malade présente un des signes suivants au cours des trois premiers jours :

- a) Apparition de signes de gravité en présence d'une parasitémie,
- b) Température axillaire supérieure à 37,5°C à j2 en présence d'une parasitémie supérieure à celle de j0,
- c) Température axillaire supérieure à 37,5°C à j3 en présence d'une parasitémie,
- d) Parasitémie à j3 supérieure d'au moins 25% à celle de j0.

- L'échec thérapeutique est dit tardif lorsqu'il y a :

- a) Apparition de signes de gravité en présence d'une parasitémie entre j4 et j14 sans notion d'échec thérapeutique précoce,
- b) Température axillaire supérieure à 37,5°C en présence d'une parasitémie entre j4 et j14.

- La réponse est dite cliniquement satisfaisante si le malade présente :

- a) Une absence de parasitémie à j14 sans notion d'échec,
- b) Une température axillaire inférieure à 37,5°C avec ou sans parasitémie à j14 sans notion d'échec auparavant.

Avant cette classification [50], le test *in vivo* a permis de définir trois niveaux de résistance.

a) La résistance R I : Il y a une disparition des parasites à j4 mais réapparition à j7 et j28.

b) La résistance R II : Il y a une persistance de la parasitémie à j7 avec une parasitémie à j3 inférieure à 25% de la parasitémie initiale.

c) La résistance R III : Il y a une persistance de la parasitémie à j7 avec une parasitémie à j3 supérieure à 25% de la parasitémie initiale.

3.7.4.2 Le test *in vitro*

Il permet de connaître la sensibilité du parasite au médicament en dehors de l'hôte. Il en existe plusieurs :

- Le macrottest de Rieckman (1968),
- Le microtest de Trager et Jensen (1978),
- Le semi microtest de Deloron et Le Bras (1983).

déterminée par chromatographie liquide à haute performance chez 15 enfants pour la voie IR et 5 enfants pour la voie IM.

Il a été observé une sédation rapide des signes fonctionnels et une décroissance rapide des températures dans les groupes intrarectal et intramusculaire.

En effet, l'évolution de la température a montré une clairance similaire entre les 3 voies d'administration. Elle était de $38,7 \pm 0,2$ heures pour la voie IR, $35,9 \pm 2,2$ pour la voie IM et $38,5 \pm 0,2$ pour la voie IV. La clairance parasitaire a également été similaire pour les 3 groupes.

Les données pharmacocinétiques montrent un temps d'obtention du pic de concentration maximale (T_{max}) et la demie vie ($T_{1/2}$) similaire pour les deux voies d'administration IR ($2,7 \pm 1,7$ heures) et IM ($1,1 \pm 1,3$ heures). Cependant, le pic de concentration plasmatique de quinine (C_{max}) est moins élevé après la voie intrarectale qu'après la voie intramusculaire, respectivement $4,9 \pm 2,4$ mg/l et $9,1 \pm 2,6$ mg/l.

La biodisponibilité relative estimée de la quinine intrarectale vis-à-vis de l'intramusculaire est de 37% de 0 à 8h versus 40% de 0 à 48h.

La deuxième étude réalisée par Barennes et al. [14] sur la quinine injectable diluée par voie intrarectale avait pour objectif de proposer un schéma thérapeutique optimal. Elle a donc consisté à comparer l'efficacité clinique et parasitologique ainsi que le profil pharmacocinétique de 3 différentes posologies du Quinimax[®] par une étude randomisée sur 13 patients répartis comme suit :

- 4 patients ont reçu 8mg/kg/8h de Quinimax[®] en intrarectal,
- 5 patients ont reçu 13 mg/kg/8h de Quinimax[®] en intrarectal,
- 4 patients ont reçu 20 mg/kg/12h de Quinimax[®] en intrarectal.

Pour les 3 groupes, l'état clinique et parasitologique était similaire. Le temps de retour de la température à la normale a été identique dans les 3 groupes (36 heures), tandis que la clairance totale des parasites n'a été obtenue qu'avec la posologie de 20 mg/kg.

Au plan pharmacocinétique cette étude a montré que les concentrations du sang total en quinine augmentaient de façon linéaire avec la dose. Elle propose également l'administration de 20 mg/kg de Quinimax[®] comme schéma efficace non toxique.

Ces enfants étaient répartis comme suit : 364 dans le groupe IR et 350 dans le groupe IM. Les inconvénients rencontrés dans la voie IR ont été : rejets 12,9%, selles liquides 4,3%, diarrhée <2%. Quatre dysenteries ont été observées dans le groupe IR et 2 dans le groupe IM. Une inflammation locale a été rapportée dans le groupe IR soit 0,3%.

Cependant, une complication grave a été rapportée par Harouna et col [55] au Niger. Cette complication était une nécrose anorectale suite à une administration intrarectale de Quinimax[®]. En effet, il s'agissait d'une patiente de 2 mois et demi, admise en décembre 1998, pour fistule anale. Ce nourrisson avait été traité 2 semaines auparavant dans un dispensaire de village par la QIR (3 administrations). Elle a présenté des selles glairo-sanglantes dès le 2^{ème} jour et une plaie anale nécrosante le 4^{ème} jour. Quinze jours après l'administration, l'examen notait une nécrose totale de la région anale étendue au périnée postérieur avec extension des lésions au rectum et aux fosses ischiorectales. Sous traitement, l'évolution a été favorable avec cependant, une sténose anale modérée traitée avec succès par simple dilatation digitale.

Seidou et al [81] ont également rapporté chez un enfant de deux ans, une forme herpès anal à j5 après traitement par la quinine intrarectale. L'évolution a été favorable sous traitement par badigeonnage au bleu de méthylène. La cicatrisation complète a été obtenue à j11.

4.1.3 Etude menée au Congo [73]

Cette étude a été menée de janvier à mars 1995, au service de pédiatrie générale de l'hôpital de A Sicé par Nakahonda et al [73]. Quatre cent quarante six enfants ont été inclus. Il s'agissait d'enfants d'une moyenne d'âge de 25 mois, atteints de paludisme à *Plasmodium falciparum* peu sévère. Ces enfants ont reçu 30mg/kg/24heures de Quinimax[®] dilué avec 2cc de sérum physiologique ou de glucosé isotonique répartis en 3 administrations toutes les 8 heures par voie intrarectale. L'administration intrarectale était réalisée à l'aide d'une canule adaptée à une seringue.

Chez 36 patients choisis au hasard parmi les 446, il a été pratiqué une rectoscopie. La survenue secondaire de diarrhée chez 17 patients (3,8%) a nécessité un relais par voie orale. La défervescence thermique a été obtenue en moyenne à j2 (extrême j1 et j3). La durée moyenne dans le service a été de 5,5 jours. Les effets secondaires ont été la diarrhée (3,8%) et des lésions traumatiques à type d'ulcérations ponctiformes pétéchiales 6/31, avec 5 patients perdus de vue. L'évolution a été favorable pour tous les patients.

4.1.4 Etude menée au Sénégal [74]

En 1997 et 1998, une étude a été menée au Sénégal par Ndiaye et al [74]. pour évaluer l'efficacité, la tolérance et la possibilité d'application de la technique dans un centre de santé périphérique. Les patients étaient répartis en deux protocoles : 20mg/kg/12heures de Quinimax® et 8mg/kg/8heures pour le second protocole. La durée du suivi était de 28 jours. Cependant, le traitement intra rectal a duré 3 jours.

Cette étude a inclus 104 enfants avec une moyenne d'âge de 4,99 ans. L'efficacité clinique a été jugée bonne. A j2, 12,6% des enfants étaient fébriles, à j4 ils étaient 4% et à j7 un seul enfant était fébrile.

A j2 42% des enfants présentaient une clairance parasitaire. A j4 le nombre était de 93,5% et à j7 98%.

Douze pour cent (12,1%) de rejet ont été notés lors de la première administration et 9,7% lors des autres administrations. Il n'a pas été noté de signes d'intolérance locale ni générale durant le suivi. La méthode aurait également reçu un bon accueil.

4.1.5 Etude menée au Togo [5]

En 1999, une étude randomisée comparant l'efficacité et la tolérance de la quinine injectable par voie intrarectale à celle administrée par voie intramusculaire a été menée au Togo par Assimadi et al [5].

Cette étude a concerné 64 enfants traités par du Quinimax® dilué de façon à avoir 60mg/ml pour la voie IM et 30mg/ml pour la voie IR. Les posologies étaient les suivantes :

- Pour la voie IM : 12,5mg/kg toutes les 12 heures pendant 72 heures sur la face antéro externe de la cuisse ;
- Pour la voie IR : 15mg/kg toutes les 12 heures à l'aide d'une canule pendant 72 heures.

L'évolution des températures a été similaire dans les 2 groupes cependant, à la 33^e heure, la température moyenne a été plus basse dans le groupe IR que dans le groupe IM.

La clairance de la parasitémie a été similaire dans les deux groupes jusqu'à H42. Cependant, à la 48^e heure, 100% des patients du groupe IM avaient négativé leur parasitémie contre 81,25% pour le groupe IR (différence significative). De la 54^e à la 72^e heure, aucune différence n'a été notée pour les deux voies et tous les patients étaient négatifs à H72.

Aucune complication grave n'a été notée dans aucun groupe. Seulement, il a été noté quelques effets secondaires. Pour la voie IR, 25% de rejet précoce et 12,5% de cas de selles molles. Pour la voie IM, 9,3% de tuméfaction douloureuse ayant régressé avant j7 et une douleur résiduelle à j7 pour 12,5% des patients

Tableau III : Résultats des études menées sur la tolérance de la QIR

Lieux Effectifs	Posologies quotidiennes pendant 3 jours	Inconvénients	Complications
Madagascar 1987-1989 n=64	20mg/kg/12h	Rejets non précisés	1 diarrhée glairo sanglante
Niger 1992 n=55	20mg/kg/12h avec canule	13 rejets	1 diarrhée glairo sanglante
Niamey 1993 n=22	8 et 13 mg/kg/8h 20mg/kg/12heures	Pas de rejets	
Niamey 1994-95 n=39	20mg/kg puis 15mg/kg/8h	Pas de rejet	
Dosso 1996 n=32	30mg/kg puis 20mg/kg/12h	Rejets non précisés	4 diarrhées liquides
Niamey 1997 n=364IR n=350IM	20mg/kg/12h	47 rejets (12,9%) 16 selles liquides (4,3%)	7 diarrhées (1,9%) 4 dysentéries (1,1%) 1 inflammation locale
Niamey 1995 n=1191	non précisé	non précisé	pas de complications
Niamey 1994 n=167	20mg/kg/12h	5 rejets 1 irritation locale	
Congo 1995 n=430	20mg/kg/12h avec canule	Rejets non précisés	17 diarrhées (3,8%) 6 ulcérations pétéchiales à l'anuscopie
Sénégal 1996 n=104	20mg/kg/12h et 13mg/kg 3fois par jour avec canule	9 rejets au dispensaire 9,7% rejet à domicile	Pas de troubles
Togo 1999 n=64	20mg/kg/12h avec canule	8 rejets précoces 4 selles molles	2 diarrhées 1 dysenterie

Sources : Barennes et col : tolérance de la quinine administrée en solution intrarectale chez l'enfant en Afrique francophone. Med Trop 59(4) :383-388.

4.2 ETUDES MENEES SUR LA QIM

De nombreuses études ont porté sur la quinine en administration intramusculaire notamment sur les complications liées à cette technique. Ainsi, les accidents nerveux secondaires aux injections de quinine ont été rapportés dès 1905 par Malafosse. En 1914, Ross en déconseillait l'usage car le sel de dichlorure nécessaire à sa solubilisation était trop acide et responsable de nécroses.

Roger, Sicard et Rimbaud[23] au cours de la guerre 1914-1918 avaient observé une centaine de cas de sciatiques quiniques chez les rapatriés d'Orient. Bourgeade et al en 1975 [24] en Côte d'Ivoire, devant l'augmentation des cas de tétanos et de sciatiques post injection ont initié une étude dans 33 dispensaires de Côte d'Ivoire, afin d'attirer l'attention sur le diagnostic abusif de paludisme devant une fièvre, entraînant le plus souvent, la prescription automatique de quinine injectable par voie intramusculaire d'où l'équation : Fièvre = Palu = quinine.

En 1982, Bourrel et Souvestre[25] ont travaillé sur les lésions du nerf sciatique par injection intra fessière de quinine. Il ressort de cette étude que la lésion du nerf est due non seulement à la toxicité propre de la quinine mais également à une technique d'administration souvent défectueuse.

Wyatt en 1984[96] retrouve une fréquence habituelle élevée des injections dans les antécédents de cas de poliomyélites. En outre, il montre dans une étude cas témoins de 262 enfants paralysés, que l'injection augmentait de 19% le risque de paralysie dans le membre injecté, tandis que le membre non injecté a 31% de chance de moins d'être atteint.

Chez les paralysés n'ayant pas reçu d'injection, le risque de paralysie est identique pour les membres.

Yupaporn[98] et al en 1986 lors d'une étude, montrent qu'avec une dose de charge de 20mg de sel de quinine, suivie toutes les 8 heures d'une dose de 10mg de sel de quinine en IM, on constate une douleur légère passagère au point d'injection sans aucune induration et sans abcès.

Same Ekobo[80] en 1987 au Cameroun, a observé sur un échantillon de 30 patients traités par du formiate de quinine que le taux de guérison précoce est élevé ; plus de 60% des sujets étaient négatifs à j1 ; 96,5% à j2 et 100% à j3 et surtout la tolérance a été bonne.

Une étude menée en 1989 par Gandéma[46] au centre de rééducation et de kinésithérapie de Ouagadougou a montré que 35% des boiteries infantiles vues en rééducation sont attribuables à la sciatique post injection et 96,4% sont intervenues au décours d'une injection intra fessière de quinine. La sciatique post injection constituait la deuxième cause de boiterie infantile après la poliomyélite.

Wanda[90] en 1990 en effectuant un travail rétrospectif sur les enfants handicapés moteurs vus en milieu spécialisé de 1975 à 1985, faisait ressortir que la poliomyélite était la plus grande pourvoyeuse des handicaps moteurs chez les enfants de 0 à 5 ans avec une proportion de 50%. Les suites d'injection venaient en seconde position avec une part de 20,1% des handicaps. Les sels de quinine restent de loin le produit le plus incriminé avec 92,15% des cas identifiés.

Bileckot et al en 1992[19] ont recensé 438 cas de paralysie sciatique sur 1567 à Brazzaville car 25% des infirmiers responsables des injections ne le font pas correctement et dans 90% des cas l'intramusculaire ne se justifiait pas.

Barenes en 1993[13] dans une étude menée à Madagascar sur 264 cas de déficit des membres inférieurs a montré que 66% avaient des antécédents d'injection intramusculaire et 10,2% des déficits sont en relation avec une paralysie post injection tandis que la quinine est retrouvée dans 73% des cas.

D'autre part, en 1997 [13], lors d'une étude non randomisée comparant la tolérance de la QIR à celle de la QIM, ayant porté sur 714 enfants dont 350 dans le groupe IM, Barenes et al rapporte une inflammation locale chez 3,1% des patients, un abcès pour 0,6% des patients, une douleur résiduelle au point d'injection pour 3,1% des patients et une impotence fonctionnelle pour 0,3% des patients.

Odehouri [75] trouve que la quinine par voie intramusculaire doit être proscrite dans la mesure où cette voie comporte plusieurs inconvénients qui sont : abcès, douleurs, algoparalysies sciatiques et tétanos post injection. Il préconise l'emploi exclusif de la quinine dans les seuls cas d'accès pernicieux et ce par voie IV.

En 1999 au Togo, une étude réalisée par Assimadi et al [5], comparant l'efficacité et la tolérance de la quinine injectable en intramusculaire versus quinine intrarectale diluée, notait chez les patients traités par la quinine intramusculaire, une douleur résiduelle au point d'injection chez 12,5% des patients. Aucun abcès n'a été observé. Cette étude montrait également une efficacité comparable pour les deux voies d'administration.

Harouna en avril 2000[55] au Niger, rapporte une complication grave, notamment un abcès de la fesse, après injection intramusculaire de Quinimax[®] ayant évolué vers une ostéite coxale entraînant des séquelles définitives à type de boiterie.

Selon Li Qiang en 2001[64] au Cameroun sur 126 patients présentant des complications locales secondaires à l'injection de quinine dans le quadriceps, la nécrose musculaire partielle est l'un des effets secondaires les plus fréquents entraînant une raideur du genou avec une impotence fonctionnelle plus ou moins importante et des difficultés à la marche et à l'accroupissement.

D'autres effets secondaires de la quinine ont été rapportés. Yen rapporte que la létalité du tétanos secondaire aux injections intramusculaires augmente de 24 à 96% en cas d'administration de quinine [97]. D'autre part selon Dawson[44], 80% des tétanos hospitalisés annuellement étaient secondaires à une injection intramusculaire de quinine.

5 . OBJECTIFS

1. OBJECTIF GENERAL

Comparer l'efficacité et la tolérance du Quinimax® administré par voie intra rectale (QIR) à celles du Quinimax® administré par voie intramusculaire (QIM), dans le traitement du paludisme peu sévère de l'enfant dans un CSPS de Bobo-Dioulasso.

2. OBJECTIFS SPECIFIQUES.

2.1. Déterminer la clairance thermique dans les deux groupes (QIR, QIM).

2.2. Déterminer la clairance parasitaire dans les deux groupes (QIR, QIM).

2.3. Déterminer la fréquence des diarrhées dans les deux groupes (QIR, QIM).

2.4. Déterminer la fréquence de selles glairo sanglantes dans les deux groupes (QIR, QIM).

2.5. Déterminer la fréquence des expulsions réflexes dans le groupe intra rectal (QIR).

2.6. Déterminer la fréquence des complications locales anorectales dans le groupe intra rectal (QIR).

2.7. Déterminer l'incidence des complications dans le groupe intramusculaire (QIM).

6 . METHODOLOGIE

6.1 CADRE DE L'ETUDE

6.1.1 Le Burkina Faso

Le Burkina Faso est situé au centre de l'Afrique Occidentale à l'intérieur de la boucle du Niger. Il s'étend sur 274 200 km² entre les 10^e et 15^e parallèle Nord.

C'est un pays à relief plat. Le climat est dans son ensemble du type soudano sahélien. Il a deux saisons bien distinctes : une longue saison sèche qui s'étend d'octobre à avril et une courte saison pluvieuse de mai à septembre.

La population résidente du Burkina Faso était estimée en 1996 à 10 332 798 habitants répartis en 45 provinces[59]. Il s'agit d'une population jeune en majorité rurale. En effet, 90% de cette population vit en milieu rural et 47% ont moins de 15 ans [59].

L'économie du Burkina Faso repose essentiellement sur l'agriculture et l'élevage. Avec un PNB par habitant de 290 dollars US et un PIB par habitant de 280dollars US, [59] il est classé parmi les pays les moins avancés.

Les indicateurs sanitaires du pays montrent une situation sanitaire pas brillante. Elle se caractérise par un fort taux de natalité (48pour1000) [59] et une mortalité et une morbidité élevée dominée par les maladies endémo-épidémiques telles que les parasitoses, la rougeole et la méningite. Le taux de mortalité général en 1998 était estimé à 17,5pour 1000 habitants tandis que le taux de mortalité infantile et le taux de mortalité maternel étaient estimés respectivement à 134 pour 1000 habitants et 6,5 pour 1000 habitants[59]. A cette situation déjà précaire s'ajoute la récente pandémie du VIH/SIDA, le Burkina est classé parmi les pays les plus touchés de la sous région.

De plus le Burkina Faso dispose d'infrastructures sanitaires insuffisantes doublée d'une carence en personnel sanitaire. En effets, seuls 49% des Burkinabé ont accès aux services de santé et le pays compte un médecin pour 29 815 habitants et un infirmier pour 8222 habitants. Cela est en deçà des normes de l'OMS qui sont de 1 médecin pour 10 000 habitants, 1 infirmier d'état pour 5000 habitants et un infirmier breveté pour 3000 habitants.

Au Burkina Faso, le paludisme constitue l'un des premiers motifs de consultation médicale avec 28% des diagnostics, soit 600 000 cas par ans. Le

paludisme est également l'une des premières causes de mortalité avec 20% de l'ensemble des décès [68]. Chez les enfants de moins de 5 ans, le paludisme est incriminé dans 9.2% des décès [51].

Dans le service de pédiatrie du CHNYO, le paludisme est la deuxième cause de fièvre après les infections pulmonaires et ORL, et la deuxième cause de mortalité [51].

La transmission du paludisme est assurée au Burkina Faso par *Anopheles gambiae*, *Anopheles funestus* et *Anopheles nili*. Au plan parasitologique, *Plasmodium falciparum* assure l'infection dans environ 100% des cas. *P. malariae* et *P. ovale* sont rares et *P. vivax* est pratiquement absent.

Au Burkina Faso le faciès épidémiologique du paludisme est différent selon la zone climatique. On distingue trois types : la zone sahélienne, la zone de savane et la zone urbaine [37].

- Dans la zone sahélienne située au nord du 14° de latitude nord, le paludisme est caractérisé par son hétérogénéité. Selon le contexte géo-climatique, on y trouve des zones à transmission permanente, des foyers holo-endémiques représentés par les points de rassemblement des populations nomades autour des points d'eau. Sur les grands axes de déplacement, on ne trouve que des foyers hypo-endémiques.
- La zone de savane s'étend du sud à la frontière ivoirienne jusqu'au 14° de latitude nord. Dans cette zone la transmission anophélienne est permanente avec une recrudescence pendant l'hivernage.

P. falciparum est l'espèce la plus souvent rencontrée et les indices plasmodiques y sont presque toujours supérieurs à 50%. Ces indices dépassent le plus souvent 75% en saison pluvieuse, traduisant un paludisme variant de l'hyper à l'holo endémique suivant les saisons.

- Dans la zone urbaine, le paludisme est de type méso-endémique avec des indices plasmodiques entre 10 et 40% dans le groupe de 2 à 9 ans.

La lutte anti-paludique est coordonnée par le PNLN qui a élaboré un protocole de traitement anti palustre dans lequel la chloroquine est le médicament de première intention. A l'instar de tous les pays situés en zone d'endémie, le Burkina faso est confronté à la chimiorésistance. En effet Tinto et al rapportent des résistances à la chloroquine de l'ordre de 24,6%. [86]

6.1.2 La ville de Bobo-Dioulasso

La ville de Bobo-Dioulasso est située au sud-ouest du Burkina Faso. Capitale économique du Burkina Faso, elle est le chef lieu de la province du Houet qui forme avec les provinces du Kéné Dougou et du Tuy la même région sanitaire. Cette région sanitaire couvre 5 districts.

La ville de Bobo-Dioulasso abrite l'aire sanitaire de deux de ces districts ; le district du secteur n°15 et le district du secteur n°22. Elle abrite aussi le Centre Hospitalier National Sanou Souro, deuxième centre hospitalier national du pays.

Sa population est estimée à 591 390 habitants répartie dans 25 secteurs avec 47,02% d'enfants de 0 à 15 ans [59].

La ville jouit d'un climat de type soudanien avec une pluviométrie de 110 à 1200 mm d'eau par an. La saison pluvieuse s'étend en moyenne sur cinq mois, de juin à octobre. La végétation est de type savane boisée.

La ville est traversée du sud au nord par le marigot Houet et dispose d'un réseau parfois transformé en « dépôt » d'ordures entraînant ainsi la stagnation des eaux pluviales et domestiques.

La ville de Bobo-Dioulasso compte également quelques industries qui, en évacuant leurs eaux usées, contribuent à l'aggravation de l'insalubrité, source de maladies diverses.

La ville de Bobo-Dioulasso appartient à la zone de savane. La transmission du paludisme y est assurée à 95% par *Anopheles gambiae* [44,48] et l'espèce parasitaire la plus fréquemment rencontrée est *P.falciparum*. Dans les dispensaires de la ville, le paludisme représente 52% des accès fébriles en Octobre et en Novembre, 21% en Décembre, 5% en Janvier et en Février et plus de 30% en Juillet. Au CHNSS de Bobo-Dioulasso, le paludisme est à l'origine de 30% des hospitalisations dans le service de pédiatrie avec une grande variation au cours de l'année : 11% des hospitalisations en saison sèche et 43% en période de transmission palustre. Le taux de létalité y est de 7% et il est directement responsable de 15% des décès des enfants hospitalisés[49].

6.1.3 Le CSPS d'Hamdallaye

Le CSPS d'Hamdallaye où s'est déroulée notre étude est situé en zone urbaine de Bobo-Dioulasso au secteur n°1 ; il relève du district sanitaire du secteur n°22. Sa zone de couverture s'étend principalement au secteur n°1.

6.1.3.1 Organisation du CSPS

Le CSPS comprend :

- un service administratif,
- un dispensaire,
- une section Santé Maternelle et Infantile (SMI, PF),
- un dépôt MEG,
- un magasin,
- un centre de récupération et d'éducation nutritionnelle (CREN).

Chaque section est dirigée par un responsable, l'ensemble du CSPS étant sous la responsabilité d'un chef de poste.

6.1.3.2 Personnel du CSPS

Il comporte :

- quatre (4) infirmiers diplômés d'Etat,
- deux (2) sage-femmes d'Etat,
- deux (2) infirmiers brevetés,
- deux (2) agents itinérants de santé,
- quatre (4) accoucheuses auxiliaires,
- une (1) fille de salle,
- une (1) caissière,
- un (1) gardien,
- deux (2) personnels du dépôt MEG
- trois (3) personnels de soutien (personnel ménages chargé du nettoyage du CREN).

6.1.3 Le CSPS d'Hamdallaye

Le CSPS d'Hamdallaye où s'est déroulée notre étude est situé en zone urbaine de Bobo-Dioulasso au secteur n°1 ; il relève du district sanitaire du secteur n°22. Sa zone de couverture s'étend principalement au secteur n°1.

6.1.3.1 Organisation du CSPS

Le CSPS comprend :

- un service administratif,
- un dispensaire,
- une section Santé Maternelle et Infantile (SMI, PF),
- un dépôt MEG,
- un magasin,
- un centre de récupération et d'éducation nutritionnelle (CREN).

Chaque section est dirigée par un responsable, l'ensemble du CSPS étant sous la responsabilité d'un chef de poste.

6.1.3.2 Personnel du CSPS

Il comporte :

- quatre (4) infirmiers diplômés d'État,
- deux (2) sage-femmes d'État,
- deux (2) infirmiers brevetés,
- deux (2) agents itinérants de santé,
- quatre (4) accoucheuses auxiliaires,
- une (1) fille de salle,
- une (1) caissière,
- un (1) gardien,
- deux (2) personnels du dépôt MEG
- trois (3) personnels de soutien (personnel bénévoles chargé du nettoyage et du CREN).

6.1.4 Le Centre MURAZ

Le Centre MURAZ est un institut de recherche du Ministère de la Santé du Burkina Faso basé à Bobo-Dioulasso. Il a une réputation internationale dans le domaine du paludisme. Cet institut a été érigé en Centre de Référence pour la Chimiorésistance du Paludisme (CRCP) pour les états membres de l'ex-OCCGE.

Le centre MURAZ intervient dans divers axes de la Santé, principalement dans le domaine de la recherche. Les activités scientifiques y sont menées dans le cadre de trois grandes thématiques :

- La thématique Paludisme et autres maladies parasitaires.
- La thématique VIH et maladies associées
- La thématique Vaccinologie et épidémiologie d'intervention.

Notre travail a été réalisé dans le cadre des activités de l'Unité d'Epidémiologie et de Recherche Opérationnelle (UERO), dirigée par le Docteur Hubert BARRENES.

6.2 PATIENTS ET METHODES

6.2.1 Type d'étude

Il s'est agi d'un essai thérapeutique randomisé comparant l'efficacité et la tolérance du gluconate de quinine injectable administré par voie IM et IR dans la prise en charge du paludisme peu sévère de l'enfant.

6.2.2 Période d'étude

Notre étude s'est déroulée du mois d'août au mois de décembre 2000 et du mois d'août au mois d'octobre 2001 au CSPS d'Hamdalaye à Bobo-Dioulasso.

6.2.3 Echantillonnage

Le nombre de patients a été calculé en tenant compte de l'hypothèse selon laquelle la prévalence de complications notables (diarrhée) est de 10% des cas. Le nombre d'enfants à suivre recevant du Quinimax[®] par voie IR et IM a donc été établi à 822. Avec l'hypothèse de 10% de perdus de vue, il faudrait donc 900 enfants soit 450 par groupe. Cet échantillon nous permettra de détecter une différence de 11% entre les deux groupes, avec un risque $\alpha=5\%$ et une puissance de 99%.

Le nombre d'enfants chez qui il faut réaliser une endoscopie a été établi en évoquant les hypothèses suivantes : en supposant que la prévalence des lésions endoscopiques est de 15% dans le groupe IR et 5% dans le groupe IM, il faudrait réaliser l'exploration endoscopique chez 414 enfants soit 207 par groupe. En considérant 10% de perdus de vue, cet échantillon sera de 456 enfants. Il nous permettra alors, avec un risque α de 5% et une puissance de 90% de déterminer la fréquence des lésions endoscopiques.

Nous nous proposons donc de suivre 900 enfants et de réaliser l'exploration endoscopique chez 480 enfants afin de répondre aux différentes questions de fréquence des effets secondaires et fréquence des lésions endoscopiques.

6.2.4 Patients

6.2.4.1 Critères d'inclusion

- enfant de 1 à 15 ans avec :
- une température supérieure à 38°C (température axillaire corrigée),
- une goutte épaisse positive,
- nausées ou vomissements,
- obnubilation ou convulsions,
- absence de signes de détresse vitale.

6.2.4.2 Critères d'exclusion

- pathologie anale préexistante : rectite, fissure, fistules, anite, prolapsus ;
- diarrhée (plus de 3 selles liquides par jour) ;
- pathologie associée prépondérante : malnutrition, insuffisance respiratoire aiguë avec détresse, anémie clinique ;
- refus des parents ;
- utilisation de lavement traditionnel dans les 48 heures précédant l'administration ;
- antécédent de diarrhée chronique et/ou de prolapsus.

6.2.4.3 Technique de randomisation

Les enfants qui ont répondu aux critères ci-dessus mentionnés ont été répartis en deux groupes de traitement selon un listing de tirage au sort préétabli. Cela après avoir obtenu le consentement éclairé des parents ou de l'accompagnant (annexe 2).

6.2.4.4 Critères de jugement

a) Eléments permettant de conclure à une bonne tolérance

Dans le groupe IR

- absence de douleur ;
- absence de diarrhée : selles liquides > 3 jours ;
- absence de selles glairo sanglantes ;
- absence de rectorragies ;
- absence de symptomatologie fonctionnelle anorectale telle qu'épreinte ou ténésme ;
- anoscopie après les différentes administrations, normale.

Dans le groupe intramusculaire (IM)

- absence de douleurs résiduelles au point d'injection ;
- absence de signes d'inflammation locale tels que : abcès, nodules, fibrose, induration ;
- mobilité de la hanche normale ;
- marche normale ;
- pas de retentissement neurologique ni musculaire ;

b) Eléments permettant de conclure à une mauvaise tolérance

Il y a mauvaise tolérance si un des critères de bonne tolérance n'étaient pas rempli.

c) Critères de jugement de l'efficacité

- délai moyen d'obtention de l'apyrexie : c'est le temps au bout duquel la température corporelle s'est maintenue à une valeur inférieure ou égale à 37°5 C ;
- délai moyen de disparition de la parasitémie : c'est le temps au bout duquel la densité parasitaire s'est annulée.

6.2.5 Préparation du traitement et protocole d'administration

a) Voie intramusculaire

- Dose administrée : deux administrations intramusculaires par jour de 12,5 mg/kg de la nouvelle formulation de Quinimax (gluconate de quinine) des laboratoires Sanofi-Synthelabo, soit 10mg/kg de quinine base toutes les 12 heures dans le quadrant supéro-externe de la fesse ;
- Durée du traitement : cinq jours ;
- Relais par voie orale dès que possible avec de la quinine sulfate des laboratoires Creat à la dose de 25mg/kg/24h réparties en 3 prises journalières.

b) Voie intra rectale

- Dose administrée : 20 mg/kg de la nouvelle formulation de Quinimax (gluconate de quinine) des laboratoires Sanofi-Synthelabo soit 16 mg/kg de quinine base en deux administrations par jour toutes les 12 heures ;
- Dilution avec de l'eau de robinet de manière à avoir une concentration de 30 mg/ml ;
- L'administration a été faite à l'aide d'une seringue de 10 cc dont l'aiguille avait été préalablement retirée et sans canule ;
- Les enfants étaient mis en position genou pectoral ou décubitus ventral. Après l'administration, les fesses étaient maintenues serrées pendant environ 5 mn ;
- En cas de rejet précoce du produit c'est-à-dire dans les 15 minutes suivant l'administration, la moitié de la dose était administrée ;
- La durée du traitement était de cinq jours et le relais par la voie orale était entrepris dès que possible avec de la quinine sulfate des laboratoires Creat à la dose de 25mg/kg/24h réparties en 3 prises journalières.

c) Les traitements associés

- Pour le groupe intrarectal, la voie rectale était évitée sauf pour le Diazépam si l'enfant convulse ;
- Pour le groupe intramusculaire, les injections étaient limitées au strict nécessaire ;

- Pas d'antipyrétique en dessous de 39° et si possible per os. Les antipyrétiques utilisés étaient le paracétamol 500 mg cp à la dose de 30mg/kg, et de l'acide acétyl salicylique à la dose de 50mg/kg.

Les autres traitements associés ont été :

- Antibiotiques :
 - Amoxiciline,
 - Cotrimoxazole,
 - Erythromycine,
 - Métronidazole.
- Antiparasitaires
 - Mébendazole.
- Autres
 - Fer comprimés,
 - Carbocistéine,
 - Hydrosol polyvitaminé.

d) Durée du traitement et du suivi

La durée totale du traitement anti palustre était de 5 jours.

Pour la première série, c'est-à-dire les patients suivis durant la période d'août 2000 à décembre 2000, la durée du suivi était de 7 jours avec un examen clinique biquotidien à j0, j1, j2, j3, j4, et j6.

Pour la deuxième série, qui concerne les enfants suivis durant la période d'août 2001 à octobre 2001, un contrôle clinique et para clinique a été effectué à j13.

6.2.6 Suivi clinique et para clinique des patients

Au total, 903 patients ont été inclus dans l'étude répartis comme suit :

- 563 patients pour la période d'août à décembre 2000 ;
- 335 patients pour la période allant d'août à octobre 2001.

Cependant 898 fiches sont disponibles pour l'analyse car 5 dossiers n'ont pas été retrouvés.

a) Suivi clinique

Chaque patient avait un dossier où étaient consignés :

- son état civil ;

- l'histoire de la maladie avec notamment le délai à la consultation, les différents signes généraux et fonctionnels et les traitements entrepris avant la consultation ;
- ses antécédents, surtout ceux de diarrhée chronique ou de pathologie ano-rectale ;
- l'examen physique d'entrée;
- la recherche de signes d'intolérance locale ou générale a été faite après l'administration du produit;
- l'évolution clinique et la température ont été enregistrées deux fois par jour toutes les 12 heures à j0, j1, j2, j3, j4, et j6 pour la première série et contrôlés à j13 pour la deuxième série ;
- étaient également appréciée l'évolution des vomissements, convulsions et l'état de conscience ainsi que d'éventuelles complications.

b) Suivi para clinique

- une goutte épaisse et un frottis ont été faits à l'admission du patient.
L'évolution de la parasitémie a été appréciée par une goutte épaisse et un frottis à j0, j2 et j6 pour le premier groupe et pour le deuxième groupe, un contrôle était effectué à j13. Lorsqu'un patient était positif à j2, un contrôle était effectué à j4 puis j6 et j13 selon qu'il soit du premier ou du deuxième groupe.
- Des anoscopies ont été réalisées à j0, j2, j4 et j6 pour les 240 premiers malades de chaque groupe et, pour le deuxième groupe, une anoscopie de contrôle a été réalisée à j13. Pour les autres patients du 2^e groupe, il a été réalisé une anoscopie à j0, j6, et j13. Lorsque des complications étaient notées, elles ont été confirmées et interprétées par un médecin spécialiste en gastro entérologie.
- Un KOP et une coproculture ont été demandés en cas de diarrhée ou de selles glaireuses ou glairo sanglantes persistantes à l'arrêt du traitement intra-rectal.

c) Evaluation de la tolérance

- Dans le groupe intra rectal, la tolérance a été évaluée par l'évolution de la consistance des selles notamment selles normales, molles ou liquides et par le contenu des selles c'est-à-dire présence de glaire et/ou de sang.

L'examen de la marge anale et une anoscopie ont été également réalisés à j0, j2, j4, j6 et j13 pour le deuxième groupe à la recherche de fissure, fistule, rectorragie, rougeur ou ulcérations de la muqueuse.

- Dans le groupe intramusculaire, la tolérance a été évaluée par l'examen quotidien des points d'injection à la recherche de douleur résiduelle, d'induration, d'abcès, de nodules ou de fibrose. La mobilité de la hanche et la marche ont été également évaluées à la recherche d'une limitation de mouvement de la hanche, d'une impotence fonctionnelle ou d'une boiterie. Un examen neurologique a été pratiqué à la recherche de troubles de la motricité ou de la sensibilité des membres inférieurs.

6.2.7 Evaluation de l'efficacité thérapeutique des deux voies

Pour évaluer l'efficacité thérapeutique de la QIR et de la QIM, nous avons appliqué le protocole OMS [90] qui prend en compte la clairance thermique et parasitaire. Les patients retenus pour l'interprétation des résultats devaient satisfaire aux critères suivants à l'inclusion :

- Infection monospécifique à *P. falciparum* avec une densité parasitaire supérieure ou égale à 2000 parasites/mm³.
- Température axillaire non corrigée égale ou supérieure à 37°5 C ou histoire de fièvre dans les 24 heures précédentes.
- Absence d'infection associée.

L'interprétation des résultats était la suivante :

- Echec Thérapeutique Précoce (ETP)
 - Aggravation clinique à j1, j2 ou j3 en présence d'une parasitémie.
 - Ou présence d'une parasitémie à j2 avec fièvre
 - Ou parasitémie à j3 supérieurs ou égale à 25% de celle de j0.
- Echec Thérapeutique Tardif (ETT)
 - Aggravation entre j4 et j14 avec présence de parasitémie
 - Parasitémie positive entre j4 et j14 avec présence de fièvre ($T^{\circ} \geq 37^{\circ}5C$)

- Résistance Parasitologique de type RI précoce
- Négativation de la parasitémie avant j7 et réapparition à j7, et sans présence de fièvre.
- Résistance parasitologique de type RI tardif
- Négativation de la parasitémie avant j7 et réapparition après j7, et sans présence de fièvre.
- Réponse Clinique Adaptée
- Absence de parasitémie à j14, qu'il ait fièvre ou non, et pourvu qu'aucun des critères d'ETP ou d'ETT n'ait été rencontré auparavant.

6.2.8 Recueil et analyse des données

Les données ont été recueillies sur des fiches d'observation (annexe 1). Les résultats des examens paracliniques, parasitémie et anuscopie étaient consignés sur les fiches d'observation.

Les comparaisons statistiques ont été effectuées par le test du Chi2 ou le test des probabilités exactes de Fisher pour les variables qualitatives ou discrètes. Les comparaisons ont été effectuées par le test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Les comparaisons ont été effectuées en situation bilatérale. Le seuil de significativité est $p=0.05$.

7 . RESULTATS

7.1 ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES

7.1.1 Données épidémiologiques

7.1.1.1 Répartition des patients en fonction de la période d'étude.

Notre étude s'est déroulée du 16 /08/2000 au 13/12/2000 pour la première série et a concerné 563 patients répartis comme suit : 280 patients dans le groupe IM et 282 dans le groupe IR.

La deuxième série soit 335 patients a été suivie du 03/08/2001 au 21/10/01 dont 167 dans le groupe IM et 168 dans le groupe IR.

Au total sur les deux périodes, 898 patients ont été inclus dont 448 dans le groupe IM et 450 dans le groupe IR. Les effectifs des patients aux différentes évaluations sont présentés dans le tableau IV.

Tableau IV : Effectifs des patients selon le groupe et le jour d'évaluation

<i>jour</i>	<i>IM</i>	<i>IR</i>	<i>TOTAL</i>	<i>TOTAL</i>
	N	n	N	%
J0A	448	450	898	100
J0B	438	441	879	98
J1A	426	434	860	96
J1B	419	428	847	94
J2A	413	417	830	92
J2B	405	413	818	91
J3A	399	410	809	90
J3B	393	407	800	89
J4A	391	406	797	88
J4B	389	401	790	88
J6A	375	395	770	86
J6B	344	368	712	79
J13	138	140	278	83

A ⇔ matin

B ⇔ soir

Au total, à j7 on retrouvait moins de 20% de perdus de vue.

7.1.1.2 Répartition des patients en fonction du sexe et de la voie d'administration

On retrouve autant de filles que de garçons. Les deux groupes sont comparables pour la répartition par sexe ($p=0,32$) comme l'indique le tableau V.

Tableau V : Répartition des patients par sexe en fonction de la voie d'administration.

<i>sexe</i>	<i>IM</i>		<i>IR</i>		<i>TOTAL</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Féminin	230	51.3	216	48.0	446	49.7
Masculin	218	48.7	234	52.0	452	50.3
TOTAL	448	100.0	450	100.0	898	100.0

7.1.1.3 Age des patients en fonction de la voie d'administration

L'âge des patients a varié de 12 mois à 15ans, avec une moyenne de 4,83+/- 3,3 ans pour la voie IM contre 5,41+/-3,8 ans pour la voie IR. Les deux groupes étaient comparables par rapport à l'âge des patients ($p=0,079$).

La tranche d'âge la plus représentée était celle de 0 à 6 ans qui représentait 62,9% de la population d'étude. Les différentes classes d'âge des patients sont présentées dans le tableau VI.

Tableau VI : Répartition des patients selon l'âge et la voie d'administration

Age	IM		IR		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
0-2 ans	62	13.8	70	15.6	132	14.7
2-4 ans	128	28.6	137	30.4	265	29.5
4-6 ans	77	17.2	91	20.2	168	18.7
6-8 ans	62	13.8	58	12.9	120	13.4
8-10 ans	39	8.7	41	9.1	80	8.9
10-12 ans	32	7.1	27	6.0	59	6.6
12-14 ans	29	6.5	23	5.1	52	5.8
14 -16 ans	18	4.0	3	0.7	21	2.3
Non précisé	1	0.2	0	-	1	0.1
TOTAL	448	100.0	450	100.0	898	100.0

7.1.1.4 Poids des patients en fonction de la voie d'administration

Le poids moyen pour le groupe IM était de $18,9 \pm 11$ et $16,3 \pm 8$ pour le groupe IR, sans différence entre les deux groupes avec $p=0,84$. Le tableau VII représente le poids des patients selon la voie d'administration.

Tableau VII : Répartition des patients selon le poids et la voie d'administration

Poids	IM		IR		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
5-9 kg	59	13.2	64	14.2	123	13.7
10-14 kg	153	34.2	177	39.5	330	36.5
15-19 kg	90	20.1	87	19.1	177	19.7
20-25 kg	65	14.5	68	15.1	133	14.8
> 25 kg	81	18.1	56	12.4	137	15.3
TOTAL	448	100.0	450	100.0	898	100.0

7.1.2 Habitudes de la voie rectale en fonction de la voie d'administration

Deux cent soixante enfants (260), soit 29%, avaient l'habitude de la voie rectale. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour l'habitude de la voie rectale ($p=0,92$). Deux cent cinquante et huit (258) patients avaient l'habitude des bains de siège, sans différence entre les deux groupes ($p=0,55$).

7.1.3 Antécédents de pathologies anorectales

Cent douze enfants (112), soit 12,5%, avaient des antécédents de pathologie anorectale. Ces pathologies étaient constituées de fissures (83,9%), anite (14,3%), prolapsus (0,9%). Les deux groupes étaient comparables pour les antécédents de pathologies anorectales ($p=0,72$).

7.1.4 Histoire de la maladie

7.1.4.1 Délai de consultation

Le délai moyen était de 3,4 jours. Les deux groupes étaient comparables pour le délai de consultation.

7.1.4.2 Signes fonctionnels ayant motivé la consultation

Les plaintes principales étaient :

- hyperthermie (92,4%)
- vomissements (88,2%)
- céphalées (63,4%)
- douleurs abdominales (44,4%)
- toux (36,7%)

Les autres plaintes (2,8%) étaient constituées de convulsions, obnubilation, frissons, palpitations, vertiges.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour ces signes fonctionnels ($p=0,63$).

7.1.4.3 Traitements médicamenteux antérieurs à la consultation

Quatre vingt trois pour cent (83,5%) des patients avaient déjà pris un traitement médicamenteux avant leur inclusion dans l'étude, sans différence entre les groupes ($p=0,44$). Le détail de ces traitements est présenté dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Distribution des traitements médicamenteux antérieurs en fonction de la voie d'administration

<i>Médicaments</i>	<i>IM</i>		<i>IR</i>		<i>TOTAL</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Amodiaquine	6	1.3	9	2.0	15	1.7
Quinine	19	4.2	19	4.2	38	4.2
Chloroquine	166	37.1	171	38.0	337	37.5
Salicylés	65	14.5	66	14.7	131	14.6
Autres antipyrétiques	259	57.8	243	54.0	502	55.9
Antibiotiques	8	1.8	5	1.1	13	1.4
Divers	5	1.1	9	2.0	14	1.6
Traitement antérieur mais non connu	9	2.0	12	2.7	21	2.3
TOTAL	448	100	450	100	898	100

7.1.4.4 Traitements traditionnels antérieurs

Les patients qui ont pris un traitement traditionnel avant l'inclusion constituaient 31,5%, sans différence entre les deux groupes. Ces traitements étaient composés de décoction de plantes (écorces, feuilles, racines ou poudre). Les voies d'administration de ces traitements traditionnels étaient essentiellement la voie orale et la voie externe (bain). Six patients sur 283 soit 0,02% avaient utilisé la voie rectale mais cela plus de 48 heures avant leur inclusion dans le cycle.

7.1.5 Température corporelle à l'admission

La température moyenne à l'admission était de $38^{\circ}87C \pm 1,03$. Elle était dans le groupe IR de $38^{\circ}80C \pm 1,05$ et $38,94 \pm 1$ dans le groupe IM, sans différence significative entre les deux groupes. Les températures extrêmes étaient de $35^{\circ}6 C$ et $41^{\circ}6C$. La répartition des patients selon la température corporelle et la voie d'administration est présentée dans la figure 4.

7 . RESULTATS

7.1 ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES

7.1.1 Données épidémiologiques

7.1.1.1 Répartition des patients en fonction de la période d'étude.

Notre étude s'est déroulée du 16 /08/2000 au 13/12/2000 pour la première série et a concerné 563 patients répartis comme suit : 280 patients dans le groupe IM et 282 dans le groupe IR.

La deuxième série soit 335 patients a été suivie du 03/08/2001 au 21/10/01 dont 167 dans le groupe IM et 168 dans le groupe IR.

Au total sur les deux périodes, 898 patients ont été inclus dont 448 dans le groupe IM et 450 dans le groupe IR. Les effectifs des patients aux différentes évaluations sont présentés dans le tableau IV.

Tableau IV : Effectifs des patients selon le groupe et le jour d'évaluation

<i>jour</i>	<i>IM</i>	<i>IR</i>	<i>TOTAL</i>	<i>TOTAL</i>
	N	n	N	%
J0A	448	450	898	100
J0B	438	441	879	98
J1A	426	434	860	96
J1B	419	428	847	94
J2A	413	417	830	92
J2B	405	413	818	91
J3A	399	410	809	90
J3B	393	407	800	89
J4A	391	406	797	88
J4B	389	401	790	88
J6A	375	395	770	86
J6B	344	368	712	79
J13	138	140	278	83

A ⇔ matin

B ⇔ soir

Au total, à j7 on retrouvait moins de 20% de perdus de vue.

7.1.1.2 Répartition des patients en fonction du sexe et de la voie d'administration

On retrouve autant de filles que de garçons. Les deux groupes sont comparables pour la répartition par sexe ($p=0,32$) comme l'indique le tableau V.

Tableau V : Répartition des patients par sexe en fonction de la voie d'administration.

<i>sexe</i>	<i>IM</i>		<i>IR</i>		<i>TOTAL</i>	
	n	%	n	%	n	%
Féminin	230	51.3	216	48.0	446	49.7
Masculin	218	48.7	234	52.0	452	50.3
TOTAL	448	100.0	450	100.0	898	100.0

7.1.1.3 Age des patients en fonction de la voie d'administration

L'âge des patients a varié de 12 mois à 15ans, avec une moyenne de 4,83+/-3,3 ans pour la voie IM contre 5,41+/-3,8 ans pour la voie IR. Les deux groupes étaient comparables par rapport à l'âge des patients ($p=0,079$).

La tranche d'âge la plus représentée était celle de 0 à 6 ans qui représentait 62,9% de la population d'étude. Les différentes classes d'âge des patients sont présentées dans le tableau VI.

Tableau VI : Répartition des patients selon l'âge et la voie d'administration

<i>Age</i>	<i>IM</i>		<i>IR</i>		<i>TOTAL</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
0-2 ans	62	13.8	70	15.6	132	14.7
2-4 ans	128	28.6	137	30.4	265	29.5
4-6 ans	77	17.2	91	20.2	168	18.7
6-8 ans	62	13.8	58	12.9	120	13.4
8-10 ans	39	8.7	41	9.1	80	8.9
10-12 ans	32	7.1	27	6.0	59	6.6
12-14 ans	29	6.5	23	5.1	52	5.8
14 -16 ans	18	4.0	3	0.7	21	2.3
Non précisé	1	0.2	0	-	1	0.1
TOTAL	448	100.0	450	100.0	898	100.0

7.1.1.4 Poids des patients en fonction de la voie d'administration

Le poids moyen pour le groupe IM était de $18,9 \pm 11$ et $16,3 \pm 8$ pour le groupe IR, sans différence entre les deux groupes avec $p=0,84$. Le tableau VII représente le poids des patients selon la voie d'administration.

Tableau VII : Répartition des patients selon le poids et la voie d'administration

<i>Poids</i>	<i>IM</i>		<i>IR</i>		<i>TOTAL</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
5-9 kg	59	13.2	64	14.2	123	13.7
10-14 kg	153	34.2	175	38.9	328	36.5
15-19 kg	90	20.1	87	19.3	177	19.7
20-25 kg	65	14.5	68	15.1	133	14.8
> 25 kg	81	18.1	56	12.4	137	15.3
TOTAL	448	100.0	450	100.0	898	100.0

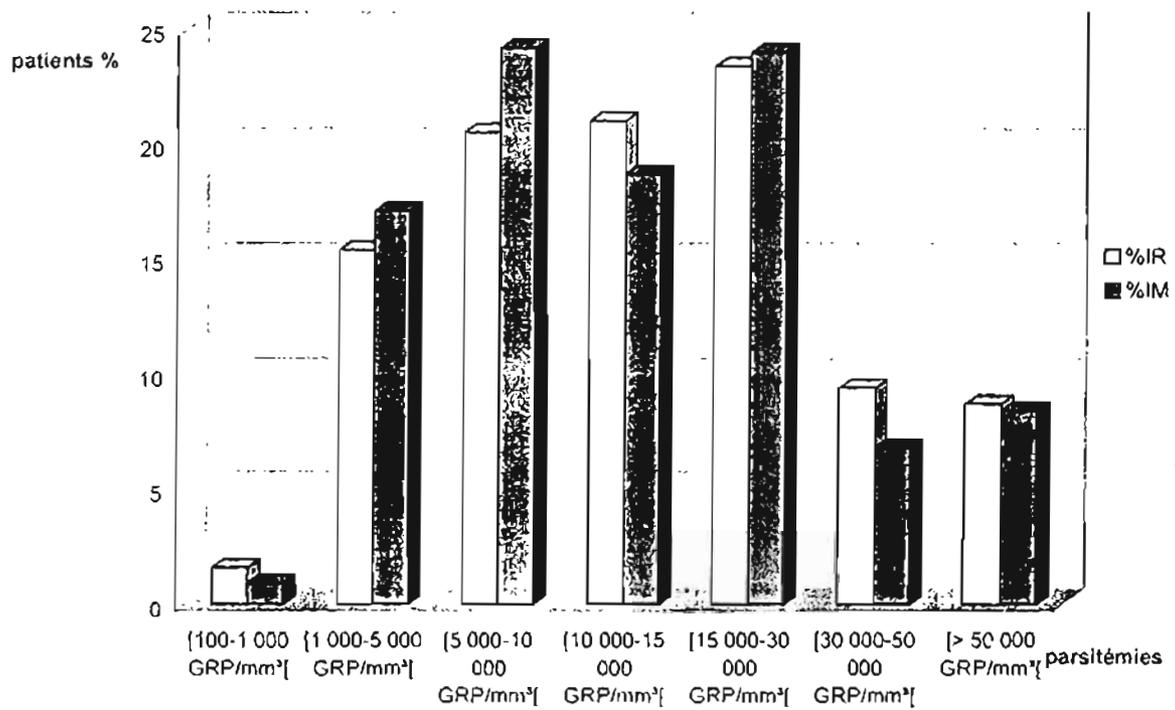


Figure 5 : Répartition des patients selon la densité parasitaire à l'admission et la voie d'administration.

7.1.7 Pathologies associées à l'accès palustre

Quatre vingt dix sept patients (97) soit 10,8%, avaient une pathologie associée à l'accès palustre. Le détail de ces pathologies est présenté dans le tableau IX. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0,44$).

Tableau IX :Distribution des patients selon la pathologie associée et la voie d'administration

<i>Pathologie associée</i>	<i>IM</i>		<i>IR</i>		<i>TOTAL</i>	
	n	%	n	%	n	%
Aucune	396	88.4	405	90.0	801	89.2
Bronchite	48	10.7	43	9.6	91	10.1
Conjonctivite	0	-	1	0.2	1	0.1
Otite	1	0.2	0	-	1	0.1
Syndrome méningé	2	0.4	0	-	2	0.2
Infection cutanée	1	0.2	1	0.2	2	0.2
TOTAL	448	100.0	450	100.0	898	100.0

7.1.8 Traitements administrés

7.1.8.1 Traitements antipaludiques

Les traitements antipaludiques étaient constitués de quinine.

Pour la voie IR, 20mg/kg de Quinimax® en deux administrations journalières avec en moyenne 3,5 administrations par patient.

Pour la voie IM 12,5mg/kg en deux injections journalières avec en moyenne $3,7 \pm 1,35$ injections / patient.

Le relais par la voie orale était fait par de la quinine sulfate en comprimés de 100 ou 300mg, répartis en trois prises journalières à la dose de 25mg/kg/24h.

7.1.8.2 Autres traitements associés

Tous les patients, sauf quatre (2 dans chaque groupe), ont reçu un traitement médicamenteux associé. Ces traitements étaient constitués essentiellement d'antipyrétiques et d'antibiotiques. Le détail de ces traitements associés est présenté dans le tableau X .

Tableau X : Distribution des patients selon le traitement associé et la voie d'administration.

<i>Médicaments</i>	<i>IM</i>		<i>IR</i>		<i>TOTAL</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Antipyrétiques	448	100.0	449	99.8	897	99.9
Amoxicilline	128	28.6	138	30.7	266	29.6
Erythromycine	3	0.7	3	0.7	6	0.7
Cotrimoxazole	46	10.3	40	8.9	86	9.6
Carbocistéine	114	25.4	112	24.9	226	25.2
Diazépam	3	0.7	2	0.4	5	0.6
Divers	18	4.0	10	2.2	28	3.1
Ensemble des autres traitements	154	34.4	145	32.2	299	33.3
TOTAL	448	100.0	450	100.0	898	100.0

7.2 TOLERANCE

7.2.1 Effets secondaires liés à la voie IR

7.2.1.1 Tolérance à court terme

Il s'agit de la tolérance observée de j0 à j6.

7.2.1.1.1 Troubles du comportement pendant l'administration.

Dans le groupe IR 53,6% des patients ont présenté des troubles du comportement à type de pleurs ou agitation . Dans le groupe IM ce trouble a été observé chez 76,6% des patients ; différence significative avec $p < 0,01$. Ces troubles sont plus fréquents avant 2 ans quel que soit le groupe de traitement. Ce trouble était présent pour 79,7% des patients de moins de 2 ans contre 48,8% chez les enfants de plus de 2 ans dans le groupe IR ; différence significative ($p < 0,001$). Dans le groupe IM. 91,4% des patients de moins de 2 ans ont présenté ce trouble contre 74,1% pour les plus de 2 ans; différence significative($p = 0,004$). Le tableau XI représente le nombre de patients ayant présenté ce trouble durant le traitement injectable.

Tableau XI : Répartition des patients avec des troubles du comportement selon la voie d'administration et le jour d'évaluation

Jour	IM		IR	
	n	%	n	%
J0A	317	70.8	210	46.7
J0B	283	71.3	156	38.9
J1A	203	68.4	117	40.1
J1B	147	63.1	83	38.6
J2A	67	65.7	28	35.4
J2B	30	57.7	13	36.1
Symptôme au moins 1 fois	307	76.6	221	53.6

A ⇔ matin
B ⇔ soir

7.2.1.1.2 Expulsions réflexes

L'expulsion réflexe a été notée au moins une fois chez 8,9% des patients entraînant la réadministration d'une demi dose. Cet effet secondaire est aussi fréquent chez les enfants de moins de 2 ans (7,8%) que chez les autres enfants (10,1%) $p=0,81$.

L'habitude de la voie rectale ne semble pas avoir d'influence sur cet effet secondaire car on ne note aucune différence entre les patients qui avaient cette habitude (9,2%) et ceux qui ne l'ont pas (9,9%) $p=0,8$.

7.2.1.1.3 Symptomatologie fonctionnelle locale anorale

Les signes fonctionnels locaux décrits aux différentes évaluations dans le groupe IR sont présentés dans le tableau XII. Des ténésmes sont notés dans le moment de l'étude par 14,2 % et un ténésme par 12,4 % des patients. Les ténésmes sont dus à un prurit anal concerne 2 patients (0,4 %).

Surtout, les symptômes locaux sont nettement plus fréquents au début et diminuent très nettement après J2B (6^{ème} administration).

Tableau XI : Répartition des patients avec des troubles du comportement selon la voie d'administration et le jour d'évaluation

<i>Jour</i>	<i>IM</i>		<i>IR</i>	
	n	%	n	%
J0A	317	70.8	210	46.7
J0B	283	71.3	156	38.9
J1A	203	68.4	117	40.1
J1B	147	63.1	83	38.6
J2A	67	65.7	28	35.4
J2B	30	57.7	13	36.1
Symptôme au moins 1 fois	307	76.6	221	53.6

A ⇔ matin

B ⇔ soir

7.2.1.1.2 Expulsions réflexes

L'expulsion réflexe a été notée au moins une fois chez 8,9% des patients entraînant la réadministration d'une demi dose. Cet effet secondaire est aussi fréquent chez les enfants de moins de 2 ans (7,8%) que chez les autres enfants (10,1%) p=0,81.

L'habitude de la voie rectale ne semble pas avoir d'influence sur cet effet secondaire car on ne note aucune différence entre les patients qui avaient cette habitude (9,2%) et ceux qui ne l'ont pas (9,9%) p=0,81.

7.2.1.1.3 Symptomatologie fonctionnelle locale anorectale

Les signes fonctionnels locaux décrits aux différentes évaluations dans le groupe IR sont présentés dans le tableau XII. Des épreintes sont rapportés à un moment de l'étude par 14.2 % et un ténésme par 12.4 % des patients. Le prurit anal concerne 2 patients (0.4 %).

Surtout, les symptômes locaux sont nettement décrits au début de l'étude et diminuent très nettement après J2B (6^{ème} administration).

Tableau XII : Répartition des patients selon les signes fonctionnels ano-rectaux et le jour d'évaluations.

<i>Jour</i>	<i>Épreinte</i>		<i>Ténesme</i>		<i>Prurit</i>	
	n	%	n	%	n	%
J0A	0	-	0	-	1	0.2
J0B	16	3.6	9	2.0	1	0.2
J1A	29	6.7	21	4.8	1	0.2
J1B	36	8.4	28	6.5	0	-
J2A	32	7.7	25	6.0	0	-
J2B	21	5.1	21	5.1	1	0.2
J3A	9	2.2	7	1.7	1	0.2
J3B	6	1.5	5	1.2	0	-
J4A	4	1.0	3	0.7	0	-
J4B	4	1.0	3	0.7	0	-
J6A	2	0.5	2	0.5	0	-
J6B	1	0.3	2	0.5	0	-
Symptôme au moins 1 fois	64	14.2	56	12.4	2	0.4

A ⇔ matin

B ⇔ soir

Dans le groupe IM, les épreintes sont rapportés au moins une fois pour 0.4% des patients et les ténesmes pour 0,7% des patients ; différence significative pour les deux voies d'administration $p < 0,0001$. Le prurit a été rapporté pour un patient dans le groupe IM (0,2%) ; il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour ce signe ($p = 0,91$).

7.2.1.1.4 Modifications de la consistance des selles.

Les selles molles ont été la modification la plus observée (56%) contre 19,5% de selles liquides <3/j et 4,5% de selles >3/j liquides. Au total 79,3% des patients ont présenté au moins une fois une modification de la consistance des selles.

Les selles molles et les selles liquides <3/jour, sont observées consécutivement l'administration IR de Quinimax[®] avec une normalisation progressive dès le relais par voie orale c'est à dire à partir de j3 comme l'indique le (tableau XIII).

Tableau XIII : Distribution des patients selon la consistance des selles et le jour d'évaluation dans le groupe IR.

Jour	Normale		Molle		Liquide < 3/j		Liquide > 3/j		TOTAL	
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
J0A	445	98.9	5	1.1	0	-	0	-	450	100.0
J0B	241	54.6	166	37.6	30	6.8	4	0.9	441	100.0
J1A	150	34.6	224	51.6	52	12.0	8	1.8	434	100.0
J1B	167	39.0	207	48.4	48	11.2	6	1.4	428	100.0
J2A	231	55.4	145	34.8	33	7.9	8	1.9	417	100.0
J2B	293	70.9	88	21.3	24	5.8	8	1.9	413	100.0
J3A	324	79.0	71	17.3	11	2.7	4	1.0	410	100.0
J3B	351	86.2	49	12.0	6	1.5	1	0.2	407	100.0
J4A	376	92.6	25	6.2	5	1.2	0	-	406	100.0
J4B	378	94.3	20	5.0	3	0.7	0	-	401	100.0
J6A	376	95.2	14	3.5	5	1.3	0	-	395	100.0
J6B	352	95.7	12	3.3	3	0.8	1	0.3	368	100.0

A ↔ matin

B ↔ soir

Le pourcentage de patients avec des selles anormales était significativement moins important dans le groupe IM (11,2%) que dans le groupe IR (45,3%) (p<0,001).

Le pourcentage de patients avec des selles liquide au cours de l'étude est également significativement moins important ($p < 0,001$) dans le groupe IM (5,1%) que dans le groupe IR (23,3%).

Les diarrhées ont été retrouvées pour 1,1% des patients du groupe IM contre 4,7% pour le groupe IR. Cette différence est statistiquement significative ($p = 0,02$).

7.2.1.1.5 Modifications du contenu des selles

- Emission de selles glaireuses non sanglantes

L'administration intrarectale de Quinimax[®] a conduit à une émission de glaires non sanglantes au moins une fois pour 65.8 % des patients comme l'indique le tableau XIV.

Tableau XIV : Répartition des patients avec des glaires selon la voie d'administration et le jour d'évaluation.

Jour	IM		IR	
	n	%	n	%
J0A	0	-	0	-
J0B	4	0.9	124	28.1
J1A	9	2.1	203	46.8
J1B	9	2.1	192	44.9
J2A	3	0.7	129	30.9
J2B	5	1.2	71	17.2
J3A	5	1.3	34	8.3
J3B	4	1.0	18	4.4
J4A	2	0.5	14	3.4
J4B	3	0.8	10	2.5
J6A	1	0.3	7	1.8
J6B	0	-	4	1.1
Symptôme au moins 1 fois	22	4.9	296	65.8

A ⇔ matin

B ⇔ soir

Dans le groupe IM, 4,9% des patients ont présenté au moins une fois cette anomalie. La différence entre les deux groupes est significative $p < 0,0001$.

- Emission de selles glairo-sanglantes.

Elle a été notée au moins une fois pour 20 patients dans le groupe IR (4,4%) contre 3 patients dans le groupe IM (0,7%). Cette différence est significative ($p=0,004$).

Pour ces 23 patients, l'examen parasitologique des selles ainsi que la coproculture n'isolent ni amibe ni germes pathogènes.

7.2.1.1.6 Effets secondaires notés à l'anuscopie

- Examen de la marge anale

L'examen de la marge anale a noté un abcès de la marge anal chez un patient de sexe masculin âgé de 8 ans traité par du Quinimax[®] en intra rectal. Ce patient présentait un œdème scrotal à j4 et l'examen clinique objectivait une plaie anale à j6 avec l'intégrité du sphincter anal. Sous traitement chirurgical l'évolution a été favorable et sans séquelles.

- Toucher rectal

Une douleur au toucher rectal a été noté au moins une fois pour 0,4% des patients. Jamais dans le groupe IM.

- Lésions de la muqueuse rectale

Les lésions les plus observées ont été les ulcérations de la muqueuse pour 7 patients soit (1,5%) et les rougeurs de la muqueuse pour 2 patients soit (0,5%). Les autres lésions observées (0,5%) sont : une lésion ponctiforme en tête d'épingle et un abcès de la marge anale. Certaines lésions ont également été observées dans le groupe IM. Notamment une rougeur de la muqueuse rectale chez un patient (0,2%).

Tous les patients avec des lésions endoscopiques ont présenté au moins une fois des émissions de selles glairo-sanglantes.

L'anuscopie a été traumatique pour deux patients (0,4%) dans le groupe IR.

7.2.1.2 Tolérance à moyen terme

C'est la tolérance observée à j13. Elle a été excellente puisqu'à j13, 97,9% des patients avaient des selles normales dans le groupe IR contre 99,3% dans le groupe IM sans différence significative entre les deux groupes ($p=0,75$). Les autres effets secondaires avaient totalement disparu à j13 sauf 1 cas d'abcès de la marge anale et 2 cas de selles liquides $<3/j$ dans le groupe IR.

7.2.2 Effets secondaires liés à la voie IM

7.2.2.1 Tolérance à court terme

Il s'agit de la tolérance observée de j0 à j6.

7.2.2.1.1 *Douleur*

Quatre vingt douze pour cent (92%) des patients dans le groupe IM trouvent l'injection douloureuse contre 0,4% dans le groupe IR ($p<0,0001$). Cette douleur est présente au moment du traitement intramusculaire et persiste après le relais oral. Ainsi 77,1% des patients dans le groupe IM présentaient une douleur résiduelle après le relais contre 0,2% dans le groupe IR ($p<0,0001$).

A j6, 14,8% des patients du groupe IM présentaient encore une douleur résiduelle au point d'injection.

La répartition des patients avec une douleur au point d'injection au cours du suivi dans le groupe IM est présentée dans le tableau XV.

Tableau XV : Répartition des patients avec une douleur au point d'injection dans le groupe IM, selon le jour d'évaluation.

<i>Jour</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
J0A	293	65.4
J0B	377	86.1
J1A	380	89.2
J1B	361	86.2
J2A	324	78.4
J2B	288	71.1
J3A	234	58.6
J3B	196	49.9
J4A	148	37.8
J4B	114	29.3
J6A	371	18.9
J6B	51	14.8
Symptôme au moins 1 fois	412	92.0

A ↔ matin

B ↔ soir

7.2.2.1.2 Inflammation locale

L'inflammation locale a été notée au moins une fois pour 367 patients. Les signes locaux notés pour l'inflammation sont l'œdème (79,9%), l'induration (40,7%), l'abcès (0,2%) et le nodule(20,5%).

7.2.2.1.3 Anomalies de la marche

Les anomalies de la marche ont été notées au moins une fois pour 76 patients soit 17% dans le groupe IM et une impotence fonctionnelle pour 1 patient soit 0,2% avec marche impossible.

Ces anomalies de la marche étaient à type de boiterie ou de douleur à la marche sans boiterie. Cependant, pour ces anomalies de la marche, l'évolution a été favorable puisque à j6 elles persistaient seulement pour 2,9% des patients.

7.2.2.1.4 Retentissement neuromusculaire.

Dans le groupe IM, un(1) patient (0.2%) a présenté à j1 des paresthésies sciatiques qui ont disparu à j6. Nous n'avons pas noté de cas de paralysie.

7.2.2.2 Tolérance à long terme

Il s'agit de la tolérance observée à j13.

7.2.2.2.1 *Douleur*

A j13, la douleur persistait à la palpation douce pour 1 patient(0,7%) et à la palpation profonde pour 3 patients(2,2%). Cependant on ne notait plus de douleur spontanée au point d'injection.

7.2.2.2.2 *Inflammation locale*

A j13 l'inflammation locale n'existait plus pour 92,8% des patients. On notait cependant un abcès(0,7%) et 9 indurations(6,5%).

7.2.2.2.3 *Les anomalies de la marche*

A j13 la marche était normale pour tous les patients.

7.3 EFFICACITE

L'efficacité clinique a été évaluée chez les enfants sans pathologie associée ni traitement antibiotique, par la clairance de la température, et l'efficacité parasitologique par la clairance de la parasitémie.

7.3.1 Efficacité clinique

7.3.1.1 Evolution de la température

Il n'apparaît pas de différence entre les groupes de traitement pour la clairance thermique si l'on considère la sous population des patients ayant un accès palustre simple sans autre pathologie ni traitement antibiotique pendant l'étude. La clairance thermique dans cette population est de $1,7 \pm 1,3$ jours, soit $39,6 \pm 32,1$ heures dans le groupe IM et de $1,8 \pm 1,3$ jours, soit $42,7 \pm 30,6$ heures dans le groupe IR ($p=0.15$).

La clairance thermique dans la population sans antibiotique ni pathologie associée est présentée dans le tableau XVI.

Tableau XVI : Distribution de la population hyperthermique au départ et sans antibiotique ni pathologie associée selon la voie d'administration et le jour de la clairance thermique.

<i>Jour</i>	<i>IM</i>		<i>IR</i>		<i>TOTAL</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
1er jour	71	28.6	49	19.7	120	24.1
2e jour	44	17.7	54	21.7	98	19.7
3e jour	61	24.6	47	18.9	108	21.7
4e jour	19	7.7	32	12.9	51	10.3
5e jour	16	6.5	15	6.0	31	6.2
7e jour	5	2.0	3	1.2	8	1.6
Non précisé	20	8.1	23	9.2	43	8.7
TOTAL	248	100.0	249	100.0	497	100.0

Une réapparition de la température entre J0 et J6 est définie par au moins 2 mesures consécutives supérieures à 37.5°C ou par une mesure supérieure (>) à 38°C. Il est constaté une réapparition de la température chez 37 patients du groupe IM soit 10.0 % à J6 et chez 17 patients du groupe IR, soit 5.1 % des patients évalués (p=0.013). Le tableau XVII présente la pathologie locale pour le site de l'injection chez les 37 patients du groupe IM.

Tableau XVII : Répartition de 37 patients du groupe IM ayant eu une rechute fébrile selon l'état du site d'injection

<i>Etat du site d'injection</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Sites toujours normaux	7	18.9
Mention au moins une fois de :		
-œdème	27	73.0
- Induration	16	43.2
- Abscès collecté	1	2.7
- Nodule	6	16.2
TOTAL	37	100.0

Parmi les patients ayant bénéficié d'une évaluation à J13, 2 patients du groupe IR (1.7 %) et 3 patients du groupe IM (2.4 %) avaient une température

supérieure à 38°C (p=0,89). Il n'apparaît aucune différence pour la durée du traitement parentéral (tant IM que IR) entre les patients ayant une réascension thermique et les patients sans réascension thermique, dans les deux groupes.

La figure 6 représente l'évolution des températures pour les deux voies d'administration au moment des différentes évaluations.

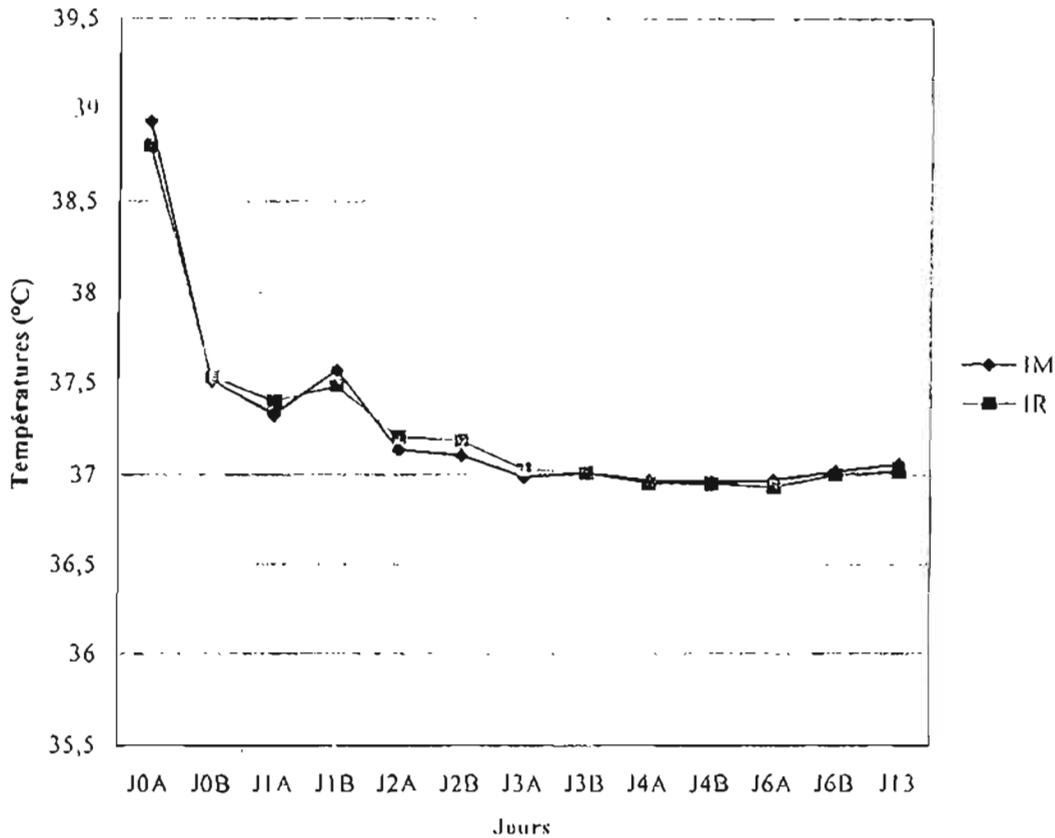


Figure6 : Evolution des températures moyennes selon le groupe

7.3.1.2 Evolution des vomissements

Les vomissements constituaient le signe fonctionnel le plus fréquent de l'étude. Ainsi, une notion de vomissement était notée avant traitement, soit lors de la consultation préliminaire, soit lors de l'évaluation de J0A, pour 854 des 898 patients (95.1 %).

Il a été observé une disparition rapide des vomissements au cours de l'étude puisque, lors de l'évaluation J1B, soit 36 heures après la première administration, seulement 27.4 % des patients du groupe IM et 25.0 % des patients du groupe IR présentent des vomissements (p=0.42). Le pourcentage de patients avec vomissements aux différentes évaluations est présenté dans le tableau XVIII.

Tableau XVIII : Répartition des patients ayant présenté des vomissements au cours de l'étude selon la voie d'administration et le jour

<i>jour</i>	<i>IM</i>		<i>IR</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
J0A	418	93.3	427	94.9
J0B	307	70.1	281	63.7
J1A	161	37.8	157	36.2
J1B	115	27.4	107	25.0
J2A	62	15.0	55	13.2
J2B	20	4.9	19	4.6
J3A	3	0.8	2	0.5
J3B	1	0.3	2	0.5
J4A	1	0.3	2	0.5
J4B	0	-	2	0.5
J6A	0	-	1	0.3
J6B	0	-	1	0.3

A ⇔ matin

B ⇔ soir

7.3.2 Efficacité parasitologique

A j2, 440 patients soit 98% du groupe IM avaient une parasitémie négative contre 399 patients soit 87,4% dans le groupe IR ($p < 0,0001$). La densité parasitaire moyenne était de 1764 parasites/mm³ avec des extrêmes de 400 et 36000 dans le groupe IR ; dans le groupe IM la moyenne était de 821 parasites/mm³ avec des extrêmes de 400 et 3600. Cependant à j4, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes car 99,7% des patients des deux groupes avaient une parasitémie négative. La figure 7 montre l'évolution des parasitémies positives dans les deux groupes.

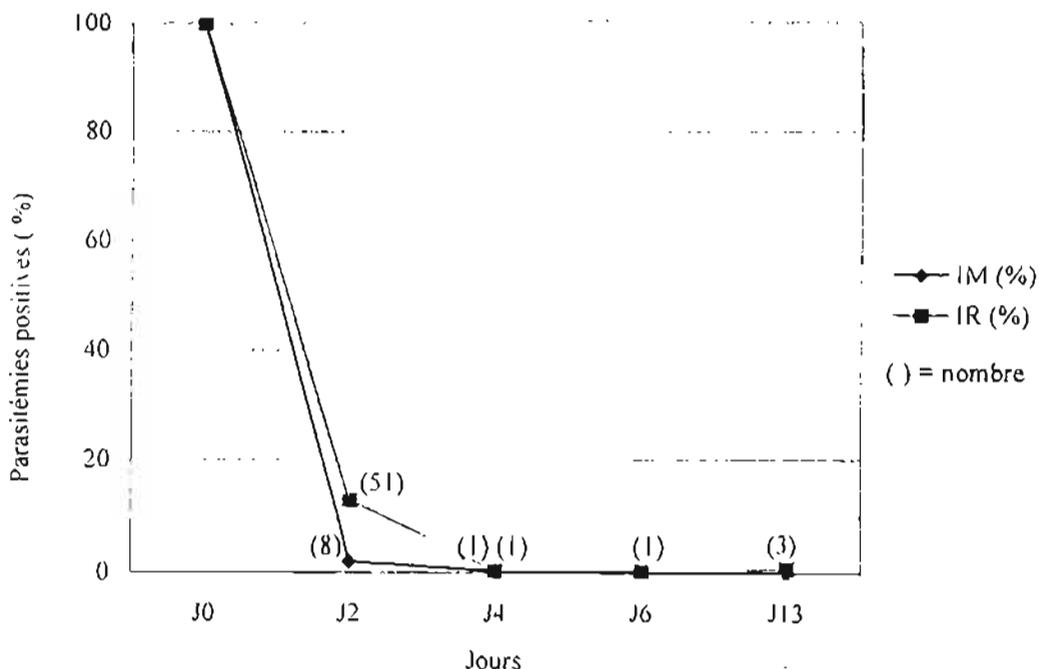


Figure7 : Evolution des parasitemies positives dans les deux groupes.

7.3.3 Efficacité thérapeutique de la QIR et de la QIM

Elle a été évaluée chez les patients avec accès palustre simple sans pathologies associées ni traitement antibiotique. Ces patients étaient au nombre de 497 dont 248 dans la groupe IM et 249 dans le groupe IR. Parmi ces patients 215 ont été suivis jusqu'à j13 dont 109 dans le groupe IM et 106 dans le groupe IR.

Nous avons noté dans le groupe IR 17 cas d'ETP à j2 soit 6,8% et 3 cas de RIT soit 2,8% à j13. Dans le groupe IM nous n'avons noté ni ETP ni RIT.

7.3.4 Sorties de l'étude

Nous avons déploré 4 décès : trois (3) dans le groupe IR et 1 dans le groupe IM. D'autre part, 9 patients ont été référés à l'hôpital dont 1 dans le groupe IR et 8 dans le groupe IM. Ces patients présentaient des troubles neurologiques qui nécessitaient une prise en charge en milieu hospitalier. Ces troubles étaient les suivants : convulsions (6), syndrome méningé (2), hypotonie (1). Parmi ces patients, 3 avaient la conscience claire à l'entrée et 5 présentaient une obnubilation.

Les patients décédés ont présenté les tableaux suivants :

- dans le groupe IR : altération de l'état général, anémie décompensée, malnutrition et immunodépression probable soit au total 3 patients décédés
- dans le groupe IM, 1patient est décédé à j1 après obtention de l'apyrexie et amélioration de l'état général.

8 . DISCUSSION

8.1 DE LA METHODOLOGIE

8.1.1 Cadre de l'étude

8.1.1.1 Choix de la ville de Bobo-Dioulasso.

Bobo-Dioulasso a été choisi comme site pour cette étude car il existe dans cette ville des pratiques socioculturelles à risque pour la voie intra rectale. Ce sont les lavements traditionnels et les « suppositoires » à base de gingembres ou de piments. La prévalence des fissures anales y est également élevée et cela semble avoir un rapport avec ces pratiques.

Ces populations sont donc particulièrement vulnérables par rapport à la QIR, d'où l'intérêt d'une étude sur ce site.

La même étude se déroulera à Madagascar où ces pratiques n'existent pas. Elle permettra de faire des comparaisons et de tirer des conclusions intéressantes afin de faire des recommandations pertinentes.

8.1.1.2 Choix d'un dispensaire

Ce choix se justifie par le fait que les intramusculaires de quinine sont le plus souvent pratiqués dans ces structures où on ne dispose pas souvent de lit d'hospitalisation pour surveiller un traitement par voie intraveineuse. C'est donc là que l'on peut trouver la population ciblée par cette étude.

Cependant, le choix du dispensaire comme site d'étude malgré les avantages sus-cités, a des inconvénients. Ce choix nous a amené à faire un traitement ambulatoire avec impossibilité de respecter rigoureusement l'intervalle de 12 heures entre les 2 administrations journalières.

Le second inconvénient lié à ce choix est que les données recueillies pour la tolérance, surtout celles concernant l'aspect des selles, sont des données de l'interrogatoire. Elles n'ont pu être confirmées de visu par l'investigateur. Cependant, des données objectives ont pu être recueillies. Ce sont les données de l'examen physique des patients et des examens paracliniques.

Un autre inconvénient du traitement ambulatoire est le nombre élevé de perdus de vue. Dix pour cent (10%) des patients étaient perdus de vue dans le

groupe IM et 8% dans le groupe IR au troisième jour de traitement. Ce chiffre passe à 23% dans le groupe IM à j6 et à 18% dans le groupe IR. Pour des patients hospitalisés ces chiffres auraient certainement été moindres.

Mais l'expérience montre qu'il est quasiment impossible de garder au delà de 48 heures des enfants sains à l'hôpital.

8.1.2 Choix des patients de l'étude

Nous avons choisi d'inclure des patients avec des pathologies associées (10,8%) ne mettant pas en jeu le pronostic vital. Pour ces patients, un traitement a été associé au traitement antipaludique. Le plus souvent ce traitement a été à base d'antibiotiques (44,5%). Cela a pu constituer un biais pour l'évaluation de l'efficacité clinique.

Cependant la randomisation nous a permis d'éviter ce biais car les deux groupes étaient comparables pour les pathologies associées et les traitements associés.

8.1.3 Préparation des traitements et protocole d'administration

8.1.3.1 Voie IM.

Pour la voie IM nous avons choisi d'utiliser le Quinimax® injectable non dilué à la dose de 25mg/kg/jour en deux administrations quotidiennes.

Assimadi et al au Togo[5] l'ont utilisé dilué avec du sérum physiologique dans une étude comparant son efficacité et sa tolérance à celle de la voie IR. Cependant en pratique courante cela ne se fait pas. Nous avons donc choisi de l'utiliser pure comme cela se fait habituellement.

8.1.3.2 Voie IR.

Nous avons utilisé une dose de 40mg/kg/jour pour avoir les mêmes concentrations sanguines que la voie IM. En effet les études de cinétique menées par Barennes et col[13] rapportent une biodisponibilité de la quinine par voie IR de l'ordre de 50 à 60%. Pour obtenir le même profil pharmacocinétique, nous avons utilisé la dose de 20mg/kg/12heures.

En outre nous avons choisi de ne pas utiliser de canule contrairement à certains auteurs [5,73,74], afin d'éviter des lésions de la muqueuse de type

thermométrique. Cela pourrait constituer un biais dans l'évaluation des lésions endoscopiques.

De plus cette canule n'est pas conseillée. Pour certains auteurs [13], son absence permettrait d'avoir une meilleure efficacité du fait de la particularité du drainage veineux de la partie inférieure du rectum. L'absence de canule entraîne une absorption du produit par les veines hémorroïdaires inférieures qui court-circuite la dégradation hépatique.

8.1.4 Le suivi des patients

8.1.4.1 Durée du suivi

Pour la période 2000, la durée du suivi a été de 7 jours. Cependant nous avons constaté que certains effets secondaires persistaient après ce délai. On peut citer dans le groupe IR, 4,3% de selles non normales et dans le groupe IM 14,8% de douleurs résiduelles à j6. Nous avons donc jugé intéressant de revoir systématiquement tous les patients de la deuxième série à j13 afin d'évaluer la tolérance à moyen terme. Cela nous a permis de noter un abcès de la fesse à j13 chez un patient qui avait une induration à j6.

8.1.4.2 De l'efficacité thérapeutique des 2 voies

Le suivi clinique des patients se faisait par deux évaluations quotidiennes pendant 6 jours (j0, j1, j2, j3, j4, et j6) pour la première série (12 évaluations) et 7 jours (j0, j1, j2, j3, j4, j6, et j13) soit 14 évaluations pour la deuxième série. Cela nous a permis de recueillir le maximum d'informations. Cela a également nécessité 2 équipes d'investigateurs. L'exigence de ces deux équipes a pu constituer un biais dans le recueil de données. Ce biais a été évité par la formation de ces deux équipes afin d'harmoniser le recueil des différents paramètres.

Une goutte épaisse, un frottis et une prise de la température ont été réalisés à j0, j2, j4 et j6 pour les patients de la première série et un contrôle supplémentaire a été réalisé à j13 pour la deuxième série. Cela nous a permis de comparer l'efficacité thérapeutique de la quinine administrée selon les deux voies, conformément au protocole d'évaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques de l'OMS [90]. Ainsi 6,8% d'ETP et 2,6% de RIT ont été notés dans le groupe IR.

8.2 DE LA TOLERANCE

8.2.1 La voie intra rectale

Cette étude nous a permis de faire un inventaire exhaustif des effets secondaires liés à la voie rectale. Ces effets secondaires sont de quatre ordres.

- 1) les modifications de la consistance des selles avec des selles molles ou liquides. Les diarrhées véritables ont été moins importantes (4,7 %) et n'ont pas eu de retentissement sur l'état d'hydratation des patients.
- 2) les modifications du contenu des selles avec émission de selles glaireuses (65,8%) ou glairo sanglantes (4,4 %).

Il est à noter que pour l'ensemble des modifications des selles, la coprologie parasitaire et la coproculture n'ont rapporté ni amibes ni germes pathogènes. De plus, ces modifications sont significativement plus élevées dans le groupe IR que dans le groupe IM. Nous pouvons donc les attribuer à cette technique. Quoiqu'il faudrait les interpréter avec prudence. En effet il est curieux que les examens coprologiques n'aient rapporté aucun cas d'amibiase dans un groupe comme dans l'autre. Nous sommes conscients que cette pathologie est fréquente dans notre région. Nous pouvons cependant penser que l'émission de selles glaireuses ou glairo sanglantes est un effet secondaire plausible de la voie rectale. Cependant les chiffres retrouvés dans cette étude doivent être surévalués. L'absence d'amibes pathogènes pourrait s'expliquer par le délai écoulé entre le prélèvement et l'examen des selles. D'autant plus que pour les cas de selles glairo sanglantes du groupe IM on n'a pas retrouvé d'amibes pathogènes mais seulement des kystes d'*Entamoeba coli*.

Assimadi et al au Togo [5] dans une étude randomisée comparant la tolérance de la quinine administrée par voie rectale à celle administrée par voie intramusculaire, ont retrouvé moins d'émissions de selles glairo sanglantes (3,10 % contre 4,4 %) mais plus de diarrhées (6,3 % contre 4,7 %).

La fréquence des selles molles y est nettement inférieure au nôtre (12,5 % contre 56 %).

Cette différence pourrait avoir deux explications.

D'abord le faible échantillonnage de l'étude du Togo qui est de 64 patients soit 32 par groupe contre 898 patients avec 450 dans le groupe IR. Nous pouvons donc

affirmer que nos résultats sont plus proches de la réalité car nous avons une meilleure précision à cause de la grande taille de l'échantillon.

Cette différence pourrait aussi s'expliquer par le fait que nos données sont des données de l'interrogatoire des mères. La notion de selles molles ou liquides peut être différente selon les mères interrogées et faire surévaluer leur fréquence.

Barenes et al [13] dans une étude comparative non randomisée de la tolérance de la quinine injectable administrée par voie IR versus IM ayant porté sur 714 patients rapportent 4,3 % de selles liquides, 1,9 % de diarrhée et 1,1 % de dysenterie. Ces chiffres sont inférieurs à ceux obtenus dans notre étude. Cette différence pourrait s'expliquer comme précédemment par le fait que nos données sont peut être surévaluées.

Il faut aussi souligner l'impact possible des lavements antérieurs dans notre population. Cela pourrait expliquer la fréquence plus élevée de selles molles survenant sur un rectum fragilisé. En effet la notion de lavement n'est retrouvée ni au Togo ni au Niger.

En outre la dose utilisée dans l'étude était supérieure à celle utilisée au Niger (20 mg/kg versus 12 mg/kg) et une étude récente chez la souris [16] a montré l'impact de la concentration du produit sur la survenue de lésions de la muqueuse rectale.

3) le troisième groupe d'effets secondaires recensés par notre étude est constitué par l'ensemble des signes fonctionnels anorectaux.

Les signes retrouvés ont été l'expulsion réflexe (8,9 %), les épreintes (14,2%), les ténésmes (12,4 %) et le prurit anal (0,4 %). Ces signes sont significativement plus importants dans le groupe IR.

Le rejet précoce est l'inconvénient le plus souvent rapporté dans la littérature. Assimadi et al [5] rapportent 25 % de rejet et Barenes 12,9 % [13]. Ces chiffres sont tous supérieurs à ceux rapportés dans notre étude. Cela peut s'expliquer par différents facteurs.

Des facteurs méthodologiques. En effet dans notre étude les patients étaient suivis en ambulatoire. Le temps de surveillance du rejet a dû être plus court (environ 15 minutes) cela a pu favoriser la sous notification des rejets précoces.

Cette différence peut également s'expliquer par des facteurs socioculturels. En effet, dans notre étude, nous avons noté l'habitude de la voie rectale chez 29%

de patients. Cela pourrait expliquer la faible fréquence des rejets précoces de notre étude.

Pour les autres signes fonctionnels anorectaux, notre étude est la première à les avoir recensés comme effets secondaires liés à la voie rectale.

- 4) Les complications recensées sont constituées par les lésions endoscopiques. Dans notre étude nous avons noté 1,5 % de lésions ulcératives à l'anuscopie. Un patient (0,2 %) a présenté une lésion en tête d'épingle et un autre (0,2 %) a présenté un abcès de la marge anale. L'anuscopie a montré une rougeur de la muqueuse pour un patient (0,2 %) dans le groupe IM.

Assimadi et al au Togo [5] n'ont noté aucune lésion de la muqueuse. Par contre une étude au Congo de Nakahonda et col [73] rapporte 6 ulcérations sur 36 anuscopies (16,7%) effectuées chez des patients traités avec de la quinine par voie rectale.

Ces différents résultats observés dans la littérature sont à considérer avec précaution.

La différence entre les résultats de notre étude et celle du Togo peut s'expliquer par différents facteurs.

Des facteurs d'ordres méthodologiques par le faible échantillonnage de l'étude du Togo qui n'a pas permis de répertorier les lésions de la muqueuse à l'anuscopie. Un échantillon plus grand aurait certainement permis de retrouver ces lésions.

Des facteurs socioculturels notamment la pratique de lavements traditionnels avec des produits souvent caustiques qui est largement pratiquée dans notre zone d'étude.

Ces pratiques sont agressives pour la muqueuse rectale et la rendent donc vulnérable. Cela pourrait expliquer la fréquence élevée de lésions endoscopiques chez les patients de notre étude.

Une étude similaire à la nôtre est menée à Madagascar. A la différence de notre population d'étude, les lavements traditionnels n'y sont pas courants. Les résultats de cette étude permettront de confirmer cette hypothèse.

Les résultats obtenus au Congo par Nakahonda et al ne peuvent être interprétés. Cela parce que l'anuscopie a été pratiquée seulement sur 36 patients de l'étude qui en comptait 446. Nous pensons comme pour l'étude du Togo que ce chiffre est insuffisant pour attribuer ces ulcérations à la QIR. D'autre part dans cette

Les résultats obtenus par Assimadi et al au Togo [5] montrent une meilleure tolérance de la QIM. En effet, il n'a pas été noté de troubles de la marche ni d'abcès. Les seuls effets secondaires rapportés par cette étude sont une tuméfaction douloureuse pour 9,3 % des patients, ayant régressé avant j7 et une douleur résiduelle pour 12,5 % des patients.

Cette différence peut s'expliquer par le fait que dans cette étude, la QIM a été diluée avec du sérum physiologique. De plus, la petite taille de l'échantillon n'a peut être pas permis d'évaluer la prévalence réelle de complications de la QIM. D'autre part les injections ont été pratiquées en milieu hospitalier chez des patients hospitalisés. Nous pensons que les conditions d'hygiène ont été rigoureuses ainsi que le nursing.

Dans la situation où nous nous trouvions, les patients rentraient chez eux après chaque injection. Et nous avons retrouvé une notion de manipulation des points d'injection par les mères. Cela a pu constituer une porte d'entrée pour les bactéries. En particulier pour le patient qui a présenté un abcès, l'interrogatoire des parents rapporte que le point d'injection a été massé avec un tissu imbibé d'eau chaude puis enduit avec du beurre de karité. Cela a sûrement favorisé l'infection du point d'injection.

Il faut néanmoins signaler que malgré ces effets secondaires notés lors de l'étude, nous n'avons pas déploré de complications graves telles que les paralysies sciatiques post injection comme cela est décrit par certains auteurs [33,34,41,46,96].

8.3 DE L'EFFICACITE

8.3.1 L'efficacité clinique.

L'efficacité clinique a été jugée par la clairance thermique.

L'évolution des moyennes des températures a été la même dans les deux groupes.

La clairance thermique moyenne a été de $39,6 \pm 32,1$ heures dans le groupe IM et de $42,7 \pm 30,6$ heures dans le groupe IR si l'on considère la sous population des patients avec accès palustre simple sans pathologie associée ni traitement antibiotique. La prescription systématique d'antipyrétique a pu constituer un biais à l'interprétation de ces résultats. Cependant, les deux groupes étant homogènes pour la prescription d'antipyrétique, cela n'a pas affecté leur comparabilité.

Une réapparition de la température a été observée à j6 pour 37 patients dans le groupe IM (10 %) contre 17 patients dans le groupe IR (5,1 %).

Cette différence peut s'expliquer dans le groupe IM par la symptomatologie locale au point d'injection.

En effet, les 37 patients avec rechute fébrile avaient présenté, au cours du suivi une inflammation locale. On notait 27 cas d'œdème (73 %), 16 cas d'induration (43,2 %), 1 abcès (2,7 %) et 6 nodules (16,2 %).

Les sites d'injection étaient normaux pour 7 patients (18,9 %).

8.3.2 L'efficacité parasitologique

L'efficacité parasitologique a été jugée par la clairance parasitaire.

La clairance parasitaire a été comparable dans les 2 groupes. A j6, la parasitémie était négative pour 99,8 % des patients du groupe IR et 100 % des patients du groupe IM.

Une différence a été observée entre les deux groupes à j2. En effet, le nombre de parasitémies positives était significativement plus élevée dans le groupe IR avec plus de cas d'échecs thérapeutiques précoces. A j13 nous avons observé 3 RIT (2,8%) dans le groupe IR. Nous pensons que ces différences pourraient s'expliquer par des pertes anales du produit chez ces enfants.

Cette étude confirme donc l'efficacité déjà prouvée par certains auteurs [5,13,73,74], de la QIR dans le traitement du paludisme peu sévère chez l'enfant. L'absence d'échecs thérapeutiques dans le groupe IM permet d'affirmer une bonne sensibilité des souches plasmodiales à la quinine dans notre zone d'étude.

8.3.3 Les sorties de l'étude

Dans notre étude, nous avons déploré 4 décès. Trois (3) dans le groupe IR et 1 dans le groupe IM.

Parmi les patients décédés, un enfant présentait un état de malnutrition grave qui aurait dû l'exclure. Les deux autres décédés sous traitement par la QIR ont évolué vers des formes graves et n'ont pas pu être référés à temps. Le dernier est décédé après une amélioration complète de son état et son décès reste encore inexplicable.

Les décès observés peuvent s'expliquer par la difficulté de faire la distinction entre un paludisme NPO et un paludisme grave selon les critères de l'OMS. En plus un paludisme NPO est toujours susceptible d'évoluer vers une forme grave.

Il est cependant important de souligner que parmi les 450 enfants atteints de paludisme NPO, donc à potentiel évolutif, traités par la QIR moins de 1% des enfants ont évolué vers une forme grave (3 sur 450) . Par contre chez ceux traités par la QIM, 2% (8 référés et 1 décès) ont évolué vers une forme grave. Le traitement à la QIR peut donc être proposé à l'instar de la QIM, dans les cas de paludisme NPO, afin d'éviter l'évolution vers des formes graves.

8.3.4 Avantages et inconvénients des deux voies

8.3.4.1 La voie IR

Les avantages de la QIR sont nombreux.

Il s'agit d'une technique simple, d'utilisation facile et accessible à tous les agents de santé. Elle est indolore et cela favorise son acceptation par l'enfant, ce qui rend l'administration plus aisée et l'observance meilleure.

Le lavement est une pratique traditionnelle largement répandue dans notre zone d'étude. Nous pensons donc que cela va faciliter l'acceptation de la voie IR par les populations de notre zone d'étude.

Le coût de la QIR est relativement amoindri, car le matériel d'injection peut être réutilisé après avoir été désinfecté. En effet un traitement à base de Quinimax® de 4 administrations pour un enfant de 10kg coûte 2040 francs CFA (médicaments =1940 francs ; matériel =100 francs). Le même traitement par voie IM coûte 2400 francs CFA (médicaments = 1000 francs ; matériel = 1400 francs). Il faut noter que ce coût demeure pour chaque accès palustre dans le cas de la QIM, alors que dans le cas de la QIR la même seringue pourra être réutilisée.

La QIR a également des inconvénients. Le rejet précoce ou les pertes anales du produit font qu'on ne peut pas être sûr que la totalité de la dose administrée a été absorbée. Cela pourrait entraîner des échecs thérapeutiques. Pour palier à cet inconvénient, nous recommandons de maintenir les fesses de l'enfant serrées pendant 5 minutes et de surveiller l'enfant pendant les 15 minutes suivant l'administration. En cas de rejet, réadministrer la moitié de la dose.

La méthode de dilution employée nécessite un calcul en fonction de la dose à administrer. Ceci peut représenter un obstacle à sa prescription par le personnel soignant. Cependant la formation du personnel devrait lever cette inquiétude.

La mise sur le marché de solutions à administrer par voie rectale réglerait également ce problème.

Pour les grands enfants, cette technique peut s'avérer peu pratique car les volumes à administrer seront importants. Cela favorisera le rejet précoce et nécessitera des seringues au calibre plus important.

La QIR entraîne des effets secondaires tels que ramollissement des selles, diarrhées ainsi que syndrome dysentérique avec ou sans ulcérations de la muqueuse rectale. Cependant ces effets évoluent rapidement vers la cédation. Les mères doivent être informées pour que cela ne les inquiète pas. Il faut en plus leur demander de surveiller l'aspect des selles et arrêter le traitement dès qu'il y a du sang dans les selles.

La QIR a également des contre indications qui sont le lavement pratiqué dans les 48 heures précédant la voie IR, la diarrhée et les lésions anales, qui peuvent limiter sa prescription.

8.3.4.2 La voie IM

L'avantage de cette méthode par rapport à la voie IR est qu'avec l'injection, on est sûr que la totalité de la dose injectée est absorbée. En plus, le personnel de santé en a l'habitude. Elle ne nécessite pas non plus de calcul supplémentaire car elle peut s'utiliser non diluée.

L'inconvénient majeur de cette technique est son caractère douloureux et ses nombreux effets secondaires qui persistent même à l'arrêt du traitement. Parmi ses effets secondaires on peut citer son retentissement sur la marche qui a entraîné un refus de certains parents dans notre étude. Sans compter les nombreux risques neuromusculaires auxquels sont exposés les patients, notamment les paralysies sciatiques décrites dans la littérature [33,34,41,46,96].

Rappelons aussi les risques élevés que l'on fait courir à l'enfant en pratiquant les IM car on ne peut jamais être sûr à 100 % de l'asepsie[45] d'où le risque mortel en cas de tétanos [97]

9 . CONCLUSION

Malgré les imperfections de cette étude, elle a fait le point sur l'efficacité et la tolérance de la QIR.

Il ressort de cette étude que l'efficacité de la QIR est comparable à celle de la QIM tant clinique que parasitologique. Cela confirme les études menées par d'autres auteurs[5,13,73,74].

Cette étude a également permis de répertorier les effets secondaires possibles de la voie IR et de déterminer la prévalence des effets secondaires de la voie IM.

Les résultats obtenus laissent penser que la tolérance est meilleure dans le groupe IR par rapport au groupe iM.

En effet, les effets secondaires de la voie IR notamment la diarrhée, l'émission de selles glairo sanglantes ou les ulcérations de la muqueuse rectale ont régressé à l'arrêt du traitement et n'ont pas eu de retentissement sur l'état général des patients.

Au contraire de la voie IR, les effets secondaires de la voie IM ont persisté à l'arrêt du traitement. Ils ont également eu un retentissement sur l'état des patients car 81 % des patients avec rechute fébrile à j6 présentaient une inflammation au point d'injection.

Au total, compte tenu des effets secondaires connus des injections IM de quinine (douleur au point d'injection, paralysie sciatique, abcès), la QIR peut être une alternative intéressante à encourager dans la prise en charge du paludisme de l'enfant de 0 à 15 ans lorsque la voie orale n'est pas possible. Elle fait partie des stratégies visant à une réduction du risque des IM en milieu africain. Sa tolérance est bonne, sous réserve du respect de ses indications et contre-indications, du respect de la dilution correcte du produit avant de l'administrer. De plus il faut assurer un monitoring correct des patients, faire le relais dès que possible à la voie orale, ou référer le patient vers un centre lorsque le traitement par la perfusion est indispensable.

Nous pensons que cette technique peut avoir un impact en santé publique en diminuant la létalité palustre par la prise en charge précoce des cas. Cela mériterait qu'une étude soit entreprise dans les zones où elle est pratiquée depuis un certain temps notamment à Madagascar et au Niger, pour évaluer cet impact.

Un impact certain de cette technique en santé publique sera la diminution sensible de l'incidence des paralysies post injections.

10 . RECOMMANDATIONS

A l'issue de cette étude nous faisons les recommandations suivantes :

1) Aux autorités sanitaires du Burkina Faso.

- Autoriser l'utilisation de la QIR comme alternative à l'utilisation de la QIM.
- Assurer une formation du personnel soignant à la technique d'administration de la QIR.

2) Aux laboratoires de l'industrie pharmaceutique

- Mettre au point une préparation galénique spécialement adaptée à la voie rectale, au terrain et aux individus ciblés.

3) Aux praticiens

- Prescrire la QIR dans ses indications, à savoir :
 - Paludisme peu sévère avec voie orale impossible.
 - Impossibilité de prendre une voie veineuse par manque de matériel
 - Traitement pré-référentiel afin de minimiser les risques liés au retard de la prise en charge des accès graves au niveau périphérique. Il faut néanmoins prendre le soin de noter ce traitement sur la feuille de référence.
- Respecter les contre-indications de cette technique qui sont :
 - Présence de diarrhée.
 - Présence de lésions anorectales telles que fissures ou fistules anales
 - Lavement pratiqué dans les 48 heures.
- Prendre les précautions suivantes dans le suivi du traitement :
 - Administrer 20mg/kg de Quinimax®, toute les 12 heures.

- Maintenir les fesses de l'enfant serrées durant 5 minutes, et le suivre 15 minutes après l'administration afin de pouvoir réadministrer la moitié de la dose en cas de rejet précoce.
- Assurer une vigilance continue afin de déceler et parer à toute complication éventuelle de cette technique.

4) Aux parents

- Ne jamais pratiquer l'administration de la QIR en automédication car cela pourrait être néfaste pour vos enfants. La QIR, malgré sa simplicité doit toujours être pratiquée par un personnel de santé.

11. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Afari, E. A., Akanmori, B. D. et al. (1993). In vitro responses of *P. falciparum* parasites to chloroquinine, amodiaquine and quinine in two ecological zones in Ghana. Cent Afr J Med **39**: 136-40.
2. Ambroise-Thomas, P. (1991). Paludisme : Physiopathologie, réceptivité, résistance innée. Editions Marketing - Ellipses/Aupelf: 60-65.
3. Ambroise-Thomas, P., Carnevale, P. et al. (1984). "Le Paludisme." Enc. med chir (Paris) Maladies infectieuses: 8089.209.
4. Arnold, K., T. Hien, T, et al. (1994). "A randomized comparative study of artemisine (qinghaosu) suppositories and oral quinine in acute falciparum malaria." Trans. Roy. Soc. of Med. and Hyg. **84**: 499-502.
5. Assimadi, J. K, Gbadoe, A. D. et al, (2002) Quinine injectable diluée en intrarectal : efficacité et tolérance comparées dans le traitement du paludisme de l'enfant Med Trop **62, 2** : 158-162.
6. Association Internationale Laveran. (1998) L'utilisation rationnelle du qinghaosu et de ses dérivés. Conférence, Les Penssières, Annecy 19-22 Avril 1998.
7. Barennes, H., Kahiatani, D. et al. (1995). La quinine intrarectale, une alternative aux injections parentérales pour le traitement du paludisme du jeune enfant. Etude clinique, parasitologique et pharmacologique. Med Trop **55**: 91 S- 94 S.
8. Barennes, H., Pussard, E. et al. (1996). Intrarectal Quininax[®] (a Combination of Cinchona Alkaloids) Administered at 3 Different Dosages to Children with Plasmodium falciparum Malaria in Niger. Clin Drug invest **11(3)**: 154-158.
9. Barennes, H., Pussard, E. et al. (1996). Efficacy and pharmacokinetics of a new intrarectal quinine formulation in children with Plasmodium falciparum malaria. Br J Clin Pharmac **41**: 389-395.
10. Barennes, H., Mahaman, S. et al. (1996). La quinine injectable diluée par voie intrarectale : une solution face aux dangers des intramusculaires de quinine chez le jeune enfant? Bilan des études cliniques et pharmacologiques et impact en santé publique. Développement et Santé N°126: 21-26.
11. Barennes, H., Mahaman, S., et al. (1998). Bilan des études et impact en santé publique de l'utilisation de la quinine injectable diluée par voie rectale au Niger: une solution face aux dangers des intramusculaires de quinine chez le jeune enfant ? Med Afr Noire **45(4)**: 251-256.
12. Barennes, H., Munjakasi, J. et al. (1998). An open randomized clinical study of intrarectal versus infused Quinimax[®] for the treatment of childhood cerebral malaria in Niger. Trans Roy Soc Med Hyg **92**: 437-440.

13. Barennes, H., (1998) Evaluation du Quinimax[®] intrarectal, en alternative aux administrations parentérales de quinine, lors du traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez l'enfant africain. Thèse de doctorat de santé publique, Université de Paris 6.
14. Barennes, H., Mahaman, S., et al. (1999). Tolérance de la quinine administrée en solution intrarectale chez l'enfant en Afrique Francophone. Med Trop **59**(4): 383-388.
15. Barennes, H., Mahaman, S., et al. (1999). La quinine administrée en solution intrarectale chez l'enfant en Afrique francophone, une technique bien tolérée " Bilan des données disponibles. Correspondance : Barennes H. Centre Muraz B.P. 153 Bobo-Dioulasso Burkina Faso Vaccino.muraz.
16. Barennes, H., Kalilou, D. et al. (2001). Administration intrarectale de la quinine un traitement précoce du paludisme grave de l'enfant ? Cahiers Santé **11**: 145-153.
17. Barennes, H., Koussoube, T. et al. (2003). The use of low concentrated quinine improve the tolerance of intrarectal quinine in mice. submitted. Médecine Tropicale.
18. Bateman, D. N. and Dyson, E. H. (1986). Quinine toxicity. Adv Drug React Ac Pois Rev **4**: 215-233.
19. Beauvais, P. and Beauvais, B. (1986). Drépanocytose et Paludisme, données actuelles. Arch Fr Pédiatr **43**: 279-282.
20. Billeckot, R., Mbouolo, T. et al. (1992). Facteurs de paralysies sciatiques secondaires aux injections intramusculaires. Med Afr Noire(.): 39-2.
21. Birku, Y., Makonnen, E. et al. (1999). Comparison of rectal artemisinin with intravenous quinine in the treatment of severe malaria in Ethiopia. East African Medical Journal **76**(3): 154-159.
22. Bisseru, B. (1988). Quinine-resistant *Plasmodium falciparum* in Zambia. Central African J Med **34**: 17-8.
23. Bjorkman, A., Willcox, M. et al. (1991). Susceptibility of *Plasmodium falciparum* to different doses of quinine *in vivo* and to quinine and quinidine *in vitro* in relation to chloroquine in Liberia. Bull W H O **69**(4): 459-465.
24. Bourgeade, A., Rive, J. et al. (1975). Le paludisme, la fièvre et la quinine. A propos d'une enquête menée dans 33 dispensaires ruraux de Côte d'Ivoire. Med Afr Noire **22**(12): 791-795.
25. Bourrel, P. and Souvestre, R. (1982). Traumatologie nerveuse particulière: les lésions du nerf sciatique par injections intrafessières de quinine. Médecine Tropicale **42**(2): 209-213.

26. Brandicourt, O., Druilhe, P. et al. (1984). Decreased sensitivity to chloroquine and quinine of some *Plasmodium falciparum* strains from Senegal in september 1984. Am J Trop Med Hyg **35**(4): 717-721.
27. Brasseur, P., Kouamouo, J. et al. (1988). Patterns of *in vitro* resistance to chloroquine, quinine and mefloquine of *Plasmodium falciparum* in Cameroon, 1985-1986. Am J Trop Med Hyg **39**: 166-172.
28. Brasseur, P., Pathe-Diallo, M. et al. (1987). Low sensitivity o chloroquine and quinine of *Plasmodium falciparum* isolates from Guinea in march 1986. Am J Trop Med Hyg **37**: 452-454.
29. Bruce-Chwatt, L. J. (1985). Les rapports immunitaires entre la mère et l'enfant dans le paludisme endémique africain. Arch Fr Pédiatr **42**: 911-916.
30. Bryskier, A. and Labro, M. T. (1988). Paludisme et médicament. Presse Lienhart et Cies: 27.
31. Butler, D. Maurice, J. et al. (1997). Time to put malaria control on global agenda. Nature **386** : 36-535.
32. Cambier, J., Masson, M. et al. (1970). Paraplégie après injection médicamenteuse intrafessière de Benzathine. Pénicilline Prog Méd (PARIS) **90**(15-16): 265-267.
33. Carayon, A., Colomb, H. et al. (1965). Trente sept lésions plexuelles ou trouculaires sciatiques par injections intrafessières d'anti paludiques. Bull Soc Méd Afrig Noire langue française **X**(1): 5-9.
34. Carayon, A. and Mole, B. (1951). Les complications nerveuses des injections intramusculaires. Méd Tropicale: 439-449.
35. Carles, M., Elomari, H. et al. (1996). Résistance de type R1 de *Plasmodium falciparum* à la quinine au retour de Côte d'Ivoire. Presse Med **25**(28): 1303.
36. Carme, B., Moudzeo, H. et al. (1990). La résistance médicamenteuse de *Plasmodium falciparum* au Congo Bilan des enquêtes réalisées de 1985 à 1989. Bull Soc Pathol Ex **83**(2): 228-41.
37. Carnevale, P., Robert, V. et al. (1984). Faciès épidémiologique des paludismes en Afrique subsaharienne. Etudes médicales **3** : 123-133.
38. Charmot, G. (1977). Aspects cliniques du paludisme en France. Rev Prat (Paris) **7**: 2365-2373.
39. Chauffert, B., Pelletier, H. et al. (1990). Potential usefulness of quinine to circumvent anthracycline resistance in clinical practice. Br J Cancer **62**(3): 395-7.

40. Chougnet, C., Deloron, P. et al. (1990). Longitudinal study of the cellular response to Pf 155/RESA and circumsporozoite protein in Madagascar. Immunol, Letters 25: 231-236.
41. Collomb, H., Verieu, R. et al. (1967). Un problème de neurologie quotidienne: Algo paralysie sciatique ou poliomyélite antérieure aiguë. Bulletin de la Société Médicale d'Afrique Noire de langue Française XII(2): 334-337.
42. Danis, M. (1988). Généralités sur les résistances dans le monde. Publications médicales Africaines n°Spécial 21: 13-17.
43. Danis, M. and Mouchet J. (1991). Paludisme. Editions Marketing - Ellipses/Aupelf, Paris.
44. Dawson, T. A. J. (1995). Side effet of quinine for noctural cramps. BMJ 310:738
45. Duleau, M., (2001). Sécurité des injections: évaluation de la situation à Bobo Dioulasso Burkina Faso. Mémoire pour l'obtention du diplôme infirmier d'état. IFSI Bayonne.
46. Gandema, S. (1991). Les boiteries chez les enfants en bas-âge: part respective de la poliomyélite et des injections de quinine. Etude propective à visée étiologique à partir de six centres de rééducations et de kinésithérapie de Ouagadougou Burkina Faso. Thèse de Médecine, Ouagadougou: 93p.
47. Gazin, P., Goncalves K. et al. (1996). Incidence des accès palustres dans un quartier de la ville de Bobo Dioulasso (Burkina Faso). Bull. Soc. Path. Exot. 89: 200-203.
48. Gazin, P. (1990). Le paludisme au Burkina Faso: étude épidémiologique de la transmission des indices parasitologiques de la morbidité et de la létalité. Thèse de médecine de l'Université de Montpellier.
49. Gazin, P., Tall, F. et al. (1992). Morbidité et létalité palustres dans un service de pédiatrie en Afrique de l'Ouest Cahiers Santé 2: 243-4.
50. Gentilini, M. (1993). Médecine tropicale 5è édition. Flammarion médecine science: 91-122.
51. Guiguemde, T. R., Dabiré, E. et al. (1991). Etude de la mortalité palustre dans le service de pédiatrie de l'hôpital de Ouagadougou (Burkina Faso). Bull Soc Pathol Ex 84: 338-339.
52. Guiguemde, T. R., Gbary, A. R. et al. (1991). Point actuel sur la chimiorésistance du paludisme des sujets autochtones dans les états de l'OCCGE (Afrique de l'Ouest). Am Soc belge Med trop 71 :199-207.
53. Guiguemde, T. R., Aouba, A. et al. (1994). Ten-year surveillance of drug-resistant malaria in Buukina Faso (1982-1991). Am J Trop Med Hyg 50 (6): 699-704.

54. Greenwood, B. M., Bradley, A. K. et al. (1987). Mortality and morbidity from malaria among children in rural area of the Gambia, West Africa. Am J Trop Med 81: 478-486.
55. Harouna, Y., Gamatie, Y. et al (2000) A propos de deux complications chirurgicales rares graves de l'usage de la quinine intra-musculaire et intra-rectale. Thérapeutique 2188 : 328-330
56. Hill, A. V. S., Allsopp, C. E. M. et al. (1991). Common West HLA antigens associated with protection from severe malaria. Nature 352: 595-600.
57. Hommel, M. (1996). Physiopathologie des symptômes du paludisme : rôle des cytokines, de la cytoadhérence, et de la prémunition. Presse Med 25: 70-76.
58. Huygens, P., Konaté, B. et al. (2002). Le lavement intestinal du nourrisson à Bobo-Dioulasso, Burkina Faso : pratique d'hygiène ou de socialisation des nouveau-nés? Les enseignements de l'ethnologie à l'éducation sanitaire. (SHADEI) Centre Muraz BP 390 Bobo-Dioulasso.
59. Institut National de la Statistique et de la Démographie (INSD), Direction de la démographie. Recensement général de la population et de l'habitation du Burkina Faso (10 au 20 décembre 1996) INSD, 1996.
60. Jelinek, T., Schelbert, P. et al. (1995). Quinine resistant *falciparum* malaria acquired in East Africa. Trop Med Parasitol 46: 38-40.
61. Koopowitz, A. K., Linton, D. M. et al. (1989). Quinine-resistant malaria. S.A.M.J.: 76-78.
62. Krishna, S. and White, N. J. (1996). Pharmacokinetics of Quinine. Chloroquine and Amodiaquine clinical implications. Clin Pharmacokinet 60: 263-29.
63. Le Bras, J. and Ringwald, P. (1991). La situation de la chimiorésistance du *Plasmodium falciparum* en Afrique e 1989. Med Trop 50: 11-16.
64. Li Q., Lin, W. et al (2001) Traitement des complications locales secondaires à une injection de quinine dans le quadriceps au Cameroun Bull liais doc OCEAC : 34 (4) : 40-42.
65. MacNamara, J. V., Rieckman, K. H. et al. (1967). Acquired decreased in vitro sensitivity to quinine observed during studies with a strain of chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*. Ann Trop Med Par 61: 386-395.
66. Manyanja-Kizza, H. (1995). Clinical expression of malaria : why Mary and not John ? Malaria and infectious diseases in Africa 2: 26-29.
67. Martin, S. K. (1994). The malaria/ GGPD hypothesis revisited. Parasitol Today 10: 251-252.

68. Ministère de la Santé/ SG/ DEP. Statistiques sanitaires. Ouagadougou : 1996 : 8,10,29,30,34.
69. Ministère de la Santé, de l'Action Sociale et de la Famille. Direction Générale de la Santé Publique. Direction de la Médecine Préventive : PNLP au Burkina Faso, 1993, 57.
70. Molinier, S., Imbert, P. et al. (1994). Paludisme à *Plasmodium falciparum* résistance de type R1 à la quinine en Afrique de l'Est. Presse Med **23**(32): 1494.
71. Mouchet, J., Carnevale, P. et al. (1993) Typologie du paludisme en Afrique. Cahiers Santé **3**: 220-238.
72. Mouthiat, J. (1996). Accès palustres et leur traitement par la quinine en milieu urbain. Etude menée au niveau du Centre de Santé Gaspard Kamara de Dakar. Thèse Pharm N°79 Dakar.
73. Nakahonda, J. M. C., Bossali, I. et al. (1995). Efficacité du Quinimax administré par voie intrarectale dans le traitement de l'accès palustre: Expérience du service de Pédiatrie de l'Hôpital A Sicé de Pointe-Noire. Correspondance Docteur Nakahonda Hôpital à Sicé B.P. 657 Pointe-Noire Congo: 1-5.
74. N'diaye, J. L., Ndao, C. T. et al. (2000). La quinine administrée par voie intrarectale : une alternative intéressante aux injections intramusculaires dans le traitement des accès palustres simples chez l'enfant en Centre de santé périphérique au Sénégal. Bull Fpi /MS Ministère de la Santé **10**: 1-6.
75. Odehour, Place actuelle de la quinine dans le traitement du paludisme. Publications médicales Africaines N° Spécial: 88-90.
76. Ouédraogo, J. B., Point sur l'endémie palustre au Burkina Faso et résultats des programmes de lutte. Acte de conférence internationale sur les stratégies de lutte contre le paludisme Centre Muraz, Bobo Dioulasso, 11-14 Avril 1988 : 272
77. Peters, W. (1990). Plasmodium : résistance to antimalarial drugs. Ann Parasitol Hum Comp **65**((Suppl 1)): 103-106.
78. Pukrittayakamee, S., Supanaranond, W. et al. (1994). Quinine in severe falciparum malaria : evidence of declining efficacy in Thailand. Trans Roy Soc Med Hyg **88**: 324-7.
79. Rolfe, M. (1988). Multiple drug resistant *Plasmodium falciparum* malaria in a pregnant indigenous Zambian woman. Trans Roy Soc Med Hyg **82**: 554-7.
80. Same, E. et al (1987) Tolérance et efficacité du formiate de quinine (Quinoforme) Chez les sujets atteints d'accès palustre patent à Yaoundé. Med Af Noire : n°4.

81. Seidou, H. B. and Idrissa, M. (1996). Evolution de la densité parasitaire chez les enfants paludéens après traitement à la quinine injectable diluée et administrée en intrarectal. Malaria 8(3): 25-30.
82. Sherpard, D. S., Ettling, M. B. et al. (1991) The economic cost of malaria in Africa. Trop Med Parasitol 42: 199-203.
83. Simon, F., Le Bras, J. et al. (1986). Severe chloroquine resistant falciparum malaria in Gabon with decreased sensitivity to quinine. Trans Roy Soc Med Hyg 80: 996-997.
84. Sow, S., Badiane, S. et al. (1990). Le tétanos après injection intramusculaire dans un service de maladies infectieuses à Dakar. Bilan de 12 années (1978-1989). Dakar Médical 35(2): 198-204.
85. Spiegel, A., Doury, J. C. et al (1990) Chimiosensibilité du Plasmodium falciparum en Afrique Subsaharienne. Bilan de deux ans et demi d'étude à l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées. Med Trop 50(1): 17-20.
86. Tinto, H., (1998). Comparaison du microtest et du semi-microtest isotopiques dans leurs versions complète et simplifiée pour l'étude de la sensibilité *in vitro* de Plasmodium falciparum aux antimalariques. Thèse de pharmacie Bamako : 159p.
87. Touze, J. E. and Charmot, G. (1992). Le Paludisme à *P. falciparum* : situation actuelle et perspectives. Cahiers Santé 3: 217-219.
88. Traore, O. (2002). Etude de l'efficacité des supposés d'artémether dans le traitement du paludisme sévère de l'enfant à Bobo Dioulasso, Burkina Faso. Thèse de médecine Ouagadougou : 171p.
89. W.H.O. (1990). Severe and complicated malaria. Trans Roy Soc Med Hyg 84(suppl).
90. W.H.O. (1996): Evaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques. WHO/MAL/96.1077.
91. Wanda, D. (1990). Les enfants handicapés moteurs : étude rétrospective à visée étiologique sur une population vue en institutions spécialisées. Thèse de Médecine, Ouagadougou .
92. Warhurst, D. C., Hall, A. P. et al. (1985). Quinine-Fansidar resistant falciparum malaria from Malawi. Lancet ii: 330.
93. Warrell, D. A. (1992). Pathophysiologie du paludisme grave. Cahiers Santé 3: 276-279.
94. Wernsdorfer, W. H. and G. MC, I. (1988). Malaria : Principles and practice in malariology. Churchill Livingstone, Edimbourg 2: 912 et 1818 p.

95. Wyatt H. V. (1986). Injection and AIDS Trop. Doctor **16**: 97-98.
96. Wyatt H. V. (1992). Is poliomyelitis in the tropic provoked by injection? Afr. J. Med **9**: 73-80.
97. Yen L. M., Ler Minh D. et al (1994), Role of quinine in the high mortality of intramuscular injection tetanus Lancet **344**: 786-787.
98. Yupaporn, W., Philipps, R. E. et al, (1986) Dose de charge de quinine par voie intramusculaire dans le paludisme à *P. falciparum* : pharmacocinétique et toxicité British Medical Journal **293** : 9-16.

ANNEXES

ANNEXE 1 :

FICHE DE SUIVI DES MALADES

N° du dossier / / / / Groupe de traitement : QIR(1) QIM(0) Date: / / // / // / /

I - Etat civil

Nom : Prénom (s) :

Âge : Sexe.....

Adresse (secteur) :

Téléphone :

II - EXAMEN CLINIQUE D'ENTREE

1 - Histoire de la maladie oui(1) non(o) indéterminé(9)

Nombre de jour depuis le début :

Céphalées _ Vomissements _ Aspect des selles* _ Toux _ Douleur abdominale _

Selles normales (0) Selles molles (1) Selles liquides < 3/jrs (2) Selles liquides > 3 / jrs (3)

Présence de glaire (i) Présence de sang (j) constipation (4) inconnu (9)

Autre signe fonctionnel :

Habitude de lavement _ Habitude de suppositoires _ Habitude de bain de siège _

Traitement antérieur

- Médical : Médicament : Dose..... durée.....

.....

.....

.....

.....

- Traditionnel : Type : Voie d'administration.....

.....

.....

- Avez-vous déjà participé à l'étude.....

- Si oui, Type de traitement _ QIR (1) QIM (0)

2 - Antécédents

Diarrhée chronique _ Pathologie anale _ laquelle.....

3 - Examen physique

Poids : Taille : Périmètre brachial :

Température :

Conjonctives _ bien colorées (0) peu colorée(1) pales(2)

Marges anales _ nlc(0) fissures(1) fistules(2) prolapsus(3) abcès(4)

autre(5).....preciser

Toucher rectal _ indolore(0) douloureux(1) selles(i) glaires(j) sang(k) induration(l) tumeur(m)

Aspect muqueuse rectale _ nlc(0) trauma(1) rougeur(2) ulcération(3) rectorragie(4) autres(5)

N° du dossier: / / / / / Grpe traitement...

Résumé clinique et hypothèses diagnostiques

.....
.....
.....
.....

4 - Paraclinique

GE :

Parasitémie.....

III TRAITEMENTS

Prurit													
Rectoragies													
Marge anale													
Toucher rectale													
Muqueuse rectale													
Douleur au pt d'inj ou au lieu d'adm(A)													
Inflammation locale(B)													
Mobilité hanche(C)													
Marche possible(D)													
Impotence fonctionnelle(E)													
Séquelles(F)													
Traitements associés(G)													

- A - indolore(0) douloureux(1) brûlures(2) douleur exprimée(3) douleur non exprimée à la palpation douce(4) Douleur non exprimée retrouvée à la palpation profonde(5)
- B -sites normaux(0) inflammation(1) abcès non collecté ou non mûr(2) abcès mûr ou collecté(3) nodule(4) fibrose(5) Cicatrice(6) induration(7)
- C - passive ou active normale(0) passive normale, active limitée(1) passive anormale(2) impossible
- D - normale(0) avec douleur(1) boiterie(2) impossible(3)
- E - pas d'impotence(0) impotence mais clinique normale(1) impotence avec signes cliniques(2)
- F - pas de séquelles(0) paresthésies(1) parésie sciatique(2) parésie quadricipitale(3) paralysie sciatique(4) autre(5)
- G - ab = antibiotique ap = antipyrétique A = autres.....

ANNEXE 2 :

INFORMATIONS SUR L'ETUDE : Tolérance de 2 voies d'administration de la quinine dans le traitement du paludisme de l'enfant.

Le paludisme est responsable de la mort de près de 2 millions d'enfants dans le monde.

L'OSMS préconise dans les formes de paludisme grave le recours aux perfusions de quinine, à défaut les administrations intramusculaires de quinine. Le traitement du neuropaludisme et des accès en Afrique francophone repose sur l'administration intraveineuse de 25mg/kg/jour de Quinimax® ou de bichlorhydrate de quinine fractionnée en 3 perfusions lentes sur 4h toutes les 8h ou en intramusculaire, plus souvent deux fois par jour. Ces traitements ne sont bien souvent pas disponibles à temps ou nécessitent une évacuation de l'enfant vers un centre de santé équipé en matériel et en personnel.

Nous avons récemment démontré que l'administration intrarectale d'une solution diluée de Quinimax® chez l'enfant permet de d'obtenir des concentrations plasmatique et sanguine, inférieures aux concentrations où apparaissent des effets indésirables mais supérieures aux concentrations décrites comme efficaces en Afrique.

L'efficacité clinique et parasitologique de cette voie d'administration a été confirmée au cours de l'accès palustre aigu de l'enfant relevant d'un traitement parentéral à Madagascar, au Niger et plus récemment au Sénégal. Par ailleurs, l'administration intrarectale du Quinimax® a révélé une efficacité similaire à celle de l'administration intraveineuse au cours du neuropaludisme de l'enfant au Niger. Ces nouvelles modalités d'administration intrarectale de la quinine permettent de mettre en œuvre un traitement rapidement efficace et atraumatique dans des zones rurales éloignées de toutes structures hospitalières.

Outre le caractère réellement indolore de la QIR, très peu de complication locale grave ont été rapporté. Parmi les 210 enfants que nous avons suivis lors des études cliniques précitées, 3 cas de diarrhée glairo-sanglante ont été observés dont un seul pouvait être rattaché à la qir. En 1995, un contrôle hebdomadaire de prescription des antimalariques a été réalisé dans les 7 CSMI de Niamey et n'a rapporté l'existence d'une seule complication locale sur 1191 traitements par la quinine en intrarectal. Au total, il se peut que votre enfant présente au décours du traitement des modifications de consistance de ses selles pouvant devenir molles, voire diarrhéiques. Il vous sera demandé de préciser chaque jour l'état des selles de votre enfant aux investigateurs.

Cette étude vise à établir la tolérance de solution de gluconate de quinine selon qu'on utilise par la voie intramusculaire ou la voie intrarectale. Cela permettra de déterminer le traitement le mieux toléré pour les enfants présentant un paludisme justifiant une prescription de quinine. Votre enfant ne sera inclus dans l'étude qu'après votre accord. Le choix du traitement a été fait selon un tirage aléatoire préalablement à l'étude et ne dépend donc pas de la personne qui réalisera l'étude. Les enfants seront suivi par une équipe spécialement formée pour l'étude et recevront des soins attentifs compte tenu des conditions locales du service.

Pour cette étude, les enfants recevront soit le médicament en intrarectal soit en intramusculaire. Un examen suivant un interrogatoire permettra de ne pas prendre des enfants qui présentent déjà des problèmes au niveau du rectum. L'examen au niveau de l'anus sera réalisé de façon indolore avec un petit tube qui permettra de vérifier l'intégrité de l'anus au début et au cours du traitement. On répétera aussi cet examen en fin d'étude afin d'apprécier l'évolution. De même un examen méticuleux des zones d'injection sera réalisé chaque jour et permettra d'apprécier la tolérance. Nous prélèverons aussi tous les jours une goutte de sang afin de réaliser les analyses des parasitémiés.

Les traitements par le quinimax® ont déjà été donnés depuis plusieurs années à des milliers d'enfants.

Néanmoins, en cas d'intolérance à un des traitements, votre enfant recevra alors un traitement de remplacement selon les stratégies recommandées par la Programme National de Lutte contre le Paludisme au Burkina Faso. Un suivi sur un mois permettra de veiller à l'absence d'effets secondaires. L'ensemble du traitement et de son suivi seront entièrement gratuits.

Si l'enfant participe à l'étude, les données le concernant seront codées et ces données resteront couverts par le secret médical. Vous pourrez avoir accès au dossier médical de l'enfant sur votre demande et un médecin répondra à vos questions. Vous pourrez ailleurs obtenir de l'équipe de recherche des informations complémentaires en ce qui concerne cette étude ou en ce qui concerne les résultats. De plus le Substitut du Procureur du Faso (Mme. KONE, Palais de Justice de Bobo-Dioulasso) et le Directeur Régional de la Santé de Bobo-Dioulasso (Docteur Bonkoungou) seront à votre disposition si vous avez besoin d'informations complémentaires sur cette étude et si vous avez des plaintes à formuler à propos de notre manière de conduire cette étude. Vous êtes totalement libre de refuser de participer à cette étude. Vous pouvez décider à tout moment de ne plus participer à l'étude. Quelque soit votre décision, elle n'entraînera pas un traitement de moins bonne qualité. En cas de non participation à l'étude l'enfant recevra le traitement selon les protocoles de traitement en usage dans le service Pédiatrique.

FORMULAIRE DEMANDE DE CONSENTEMENT POUR PARTICIPER A L'ETUDE :

Etude tolérance du gluconate de quinine

Avez vous les informations éthiques concernant l'étude

Avez-vous reçu la notice d'explication de l'étude concernant l'étude et les explications à vos questions

Etes-vous d'accord pour que votre enfant participe à l'étude

Date de recueil du consentement

--	--	--	--	--	--

Jj mm aa

En cas de refus ou d'arrêt en cours d'étude, préciser le motif. (Est-il lié à l'étude proprement dite ?)

En cas de consentement : Identité de la personne consentante et relation avec l'enfant

Identité de la personne qui a recueilli le consentement

RESUME

Dans le but de comparer l'efficacité et la tolérance du Quinimax[®] injectable dilué administré en intra rectal versus intramusculaire, nous avons conduit un essai thérapeutique randomisé ayant inclus 898 enfants âgés de 1an à 15 ans à Bobo-Dioulasso en 2000 et 2001. Ces enfants étaient 450 dans le groupe IR et 448 dans le groupe IM. Ils étaient atteints de paludisme peu sévère nécessitant un traitement parentéral avec ou sans pathologies associées et dont le pronostic vital n'était pas en jeu.

Le traitement antipaludique pour le groupe IR était à base de Quinimax[®] à la dose de 20mg/kg/12heures diluée avec de l'eau de robinet de sorte à avoir une concentration de 30mg/ml. Dans le groupe IM la dose a été de 12,5mg/kg/12heures administré non dilué. Les patients ont été suivis pendant 7jours pour les 563 premiers et 14 jours pour les autres. La durée du traitement anti paludique a été de 5 jours, traitement parentéral et traitement oral compris. Un contrôle régulier de la température et de la parasitémie a été effectué ainsi que l'examen régulier des points d'injection et de la muqueuse rectale basse.

Les deux groupes étaient homogènes pour l'âge, le poids, le délai de consultation, l'habitude de la voie rectale, les traitements antérieurs et les pathologies associées. Ils étaient également comparables pour la parasitémie et la température à l'admission.

L'efficacité clinique (courbe des moyennes de température) était similaire pour les deux voies d'administration. L'évolution des parasitémies a également été similaire dans les deux groupes avec néanmoins plus de patients positifs à J3 dans le groupe IR (12,6%) que dans le groupe IM (2%).

Les inconvénients rencontrés pour la voie IR ont été : rejet précoce (8,9%), selles molles (56%), selles liquides <3/j (19,5%), selles glaireuses (65,8%), prurit (0,4%), épreintes (14,2%) et ténésmes (12,4%). Des complications ont également été notées, ce sont : les diarrhées (4,7%), la dysenteries (4,4%), les ulcérations de la muqueuse rectale basse (1,5%) et l'abcès périanal (0,2%).

Dans le groupe IM les principaux inconvénients ont été d'abord le caractère douloureux de l'acte (92%) et une douleur résiduelle au point d'injection pour 77,1% des patients. Les complications étaient de quatre ordres : inflammation locale (81,9%) avec œdème (79,9%), induration (40,7%), abcès (0,2%), nodule (20,5%). Des anomalies de la marche (17%) (marche avec douleur, boiterie, impotence fonctionnelle 0,2%) et un retentissement neuromusculaire avec un cas de paresthésie de type sciatique (0,2%) ont été notés. Il faut souligner que tous ces effets secondaires ont favorablement évolué.

Cependant ces résultats montrent une efficacité comparable pour les deux voies d'administration avec une meilleure tolérance pour la voie IR. Elle peut donc valablement remplacer la voie IM lorsque ses indications sont remplies.

Mots clé :efficacité, tolérance, Quinimax[®], intrarectal, intramusculaire, paludisme.

SERMENT D'HIPPOCRATE

“En présence des maîtres de cette Ecole et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais de salaire au-dessus de mon travail.

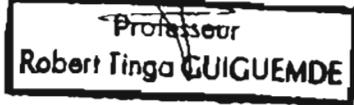
Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque”

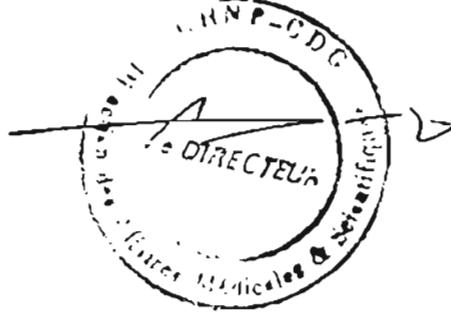
Autorisation d'imprimer

Le directeur de thèse
Professeur Robert T GUIGUEMDE

Professeur
Robert Tinga GUIGUEMDE

Le président de jury
Professeur Alphonse SAWADOGO



INP-CÔTE D'IVOIRE
Institut National Polytechnique de Côte d'Ivoire
DIRECTEUR

SUMMARY

In order to make a comparison between the tolerance and efficiency of diluted injectable Quinimax[®] administered by intra-rectal route (IR) versus intra muscular route (IM), we carried out a randomised trial, including 898 children aged from 1 to 15 years of whom, 450 in the IR group and 448 in the IM group. They were suffering from non-acute malaria requiring a parenteral treatment with or without other pathologies and for which cases vital pronostics were not concerned. The anti malarial treatment was based on Quinimax[®] at the following dosage: for IR group 20mg/kg/12hours diluted with tap water in order to get a concentration of 30mg/ml. In the IM group the dosage were 12,5mg/kg/12hours administrated and undiluted. The patients were under observation for 7 days concerning the first 563 and 14 days for the others. A 5 days treatment was applied, including oral and parenteral treatment. A regular temperature and parasitemia check was done as well as regular check of injection spots and rectal mucous membrane.

The two groups were homogeneous as far as age, weight, consultation deadline, rectal route habit concerned. They were also similar at their admission on parasitemia and temperature levels

Their clinical efficiency (temperature average graph) was similar for both route of administration. The evolutions of parasitemia was also similar in the both group with however more positive patients at day 3 in IR group (12,6% versus 2% in IM group). The drawbacks for IR route was: early throwing out (8,9%), soft stool (56%), liquid stool <3/day (19,5%), glaireous stool (65,8%) and functional anorectal symptomatology such as prurit (0,4%) epreintes (14,2%) or tenesme (12,4%).

Complications have been also noticed, these are diarrhoeas (4,7%), dysenteries (4,4%), low rectal mucous ulceration (1,5%) and perianal abscess (0,2%).

In the IM group, the main drawbacks were the painful aspect of the act (92%) and the residual pain at the injection spot for 77,1% of the patients. They were mainly of 4 kinds: local inflammation (81,9%) with oedema (79,9%), induration (40,7%) abscess (0,2%) nodule (20,5%); walking abnormalities (17%) with pain in walking, limping, functional impotence (0,2%) and a neuromuscular impact with one case of paresthesie of sciatic type (0,2%).

It is to be noticed that all these unwanted and side effects was favourable. However these results show a balanced efficiency for both route of administration with a better tolerance for IR route. This method can so replace worthly the IM route when its indications are fulfilled.

Key words: efficiency, tolerance, Quinimax[®], intra rectal, intra muscular, malaria.