

Ministère de l'Education Nationale

RÉPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple - Un But - Une Foi

**UNIVERSITE DE BAMAKO**

Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie

Année Universitaire 2005 – 2006

Thèse N° : \_\_\_\_\_/

**TITRE**

**ACCEPTABILITE DU QUINIMAX® EN SOLUTION  
INTRARECTALE DANS LA PRISE EN CHARGE DU  
PALUDISME GRAVE CHEZ L'ENFANT DE 5 A 25 KG AU  
MALI**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement le \_\_05\_\_ / \_\_05\_\_ / 2006 devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie.

Par Monsieur **Oumar Bila TRAORE**  
Pour obtenir le grade de **Docteur en médecine**  
(**DIPLÔME D'ÉTAT**)

**Jury**

**Président :** Professeur Mamadou Marouf KEITA

**Membres :** Docteur Georges DAKONO

**Co-directeur :** Docteur Mahamadou Ali THERA

**Directeur :** Professeur Ogobara K DOUMBO

## ABBREVIATIONS

- ASCOTAMB : Association de santé communautaire de Taikiri et de Mossinkoré
- BPC : Bonne pratique clinique
- CIH : Conférence internationale de l'Harmonisation
- CIVD : Coagulation intra vasculaire disséminée
- CRF : Case Report Form (signifie Cahier d'observation)
- CSAR : Centre de santé d'arrondissement revitalisé
- CSCOM : Centre de santé communautaire
- CSREF : Centre de santé de référence
- CS : Centre de santé
- CSP : Circum Sporozoite Protein (protéine de surface du sporozoite)
- DEAP : Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires
- Eau ppi : Eau pure pour préparation injectable
- EI : Evènement indésirable
- EIG : Evènement indésirable grave
- FDA : Food and Drugs Administration (Agence américaine des médicaments)
- FM : Frottis mince
- FMPOS : Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie
- GE : Goutte épaisse
- Hb : Hémoglobine
- HRM : Hôpital régional de Mopti
- ICPM : Infirmier chef de poste médical ; c'est un technicien de santé responsable d'un CSCOM ou d'un CSAR
- IM : Intramusculaire
- IP : Indice plasmodique
- IS : Indice splénique
- IV : Intraveineuse
- NPO : Non per os
- MRTC: Malaria Research and Training center
- OHRP : Office of Human Research Protection (Agence américaine pour la protection de l'homme en recherche clinique)
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- PI : Investigateur Principal

- PNLN : Programme National de lutte contre le paludisme
- PNUD : Programme des Nations Unies pour le développement
- QBC : Quantitative Buffy-Coat
- QIR : Quinine en intra rectale
- RBM : Roll Back Malaria
- SNIS : Système national d'information sanitaire
- SP : Sulfadoxine Pyriméthamine
- TPI : Traitement présomptif intermittent
- UNICEF : Fonds des Nations Unies pour l'enfance

## DEDICACES

**Je dédie ce modeste travail :**

**\_ Au prophète Mohamed paix et salut sur lui**

Que la bénédiction et la paix de Dieu soient sur lui, sa famille et ses compagnons. Nous lui témoignons notre respect et notre gratitude pour tout ce qu'il a fait pour le bien de l'humanité.

**\_ A la mémoire de ma chère mère Lalia Dicko**

« Les morts ne sont pas morts ; ils sont parmi nous » a dit le poète

La mort t'a arrachée au moment où je débutais mes études médicales.

Tu as tout sacrifié pour notre instruction et notre éducation.

Tu étais aussi candidate chaque fois que j'avais un examen à passer.

Me voir médecin a longtemps été un de tes souhaits. Mon désir était de partager avec toi cet instant de bonheur qui est le résultat des efforts et des sacrifices que tu as consenti pour moi.

Qu'ALLAH par sa miséricorde te pardonne et t'accorde le paradis ! Que la paix d'ALLAH règne sur toi avant nous ! Amen !

**\_ A mon cher père Mamadou Bila Traoré**

Tu as toujours été un exemple pour moi. Tes qualités humaines ne sont plus à démontrer.

Tu m'as appris que le travail est l'essence de l'homme car dit-on « c'est le travail qui anoblit l'homme ».

Ce travail est l'aboutissement de toutes ces années d'accompagnements et le fruit de tes longues nuits de prières.

Trouve ici l'expression de mon attachement. Que Dieu le tout puissant te garde longtemps en vie. Amen !

**\_ A mon épouse chérie Kadidiatou Coulibaly Traoré**

Merci pour avoir accepté de partager ma vie étudiante dont le corollaire est sans doute la privation. Ni les mots ni les phrases ne sauraient suffire pour témoigner toute mon affection.

Tu es dévouée pour ma cause en compagnon exemplaire pour un seul objectif : notre réussite.

Puisse ce travail être pour toi un début de consolation. Je souhaite que nous réussissions dans l'union pour le bonheur et le pire de notre foyer. Ce travail est aussi le tien.

### **A mon fils Mamadou Bila (Boua)**

Il était écrit que tu m'accompagneras pour entreprendre et achever ce travail. Je veux y voir le signe que nous formerons toujours une famille heureuse et que tu seras toujours fier de moi. A cause de toi et de tous ce qui suivront In Challah ! Ta mère et moi ne faiblirons jamais. Puissiez vous grandir dans la sagesse et l'amour que nous vous donnerons toujours.

Je te souhaite beaucoup de courage car le chemin vers un lendemain meilleur est difficile et demande beaucoup de persévérance.

« Il y a autre chose de pire dans la vie que de n'avoir pas réussi, c'est de n'avoir pas essayé » Ce travail n'est qu'un exemple pour toi, mais tu dois mieux faire.

### **A mes sœurs (Naforé, Mariam, Fatoumata, Kadiatou, Awa, Haoussa)**

Je vous dis que la fraternité est une chose précieuse, et il est de notre devoir de la consolider et de la garder jalousement, soyons unis pour porter haut le nom de la famille. Ce travail est le votre.

### **A mes grands parents**

Je sais que vous ne m'avez jamais abandonné, je vous porterais toujours avec fierté et honneur. Reposez en paix. Amen ! Je dédie particulièrement ce travail à ma grande mère **Mariam Soucko** en témoignage de son affection pour ces petits enfants.

### **A mon oncle**

**Abdrahamane Dicko**, tu as été pour moi plus qu'un oncle. Merci pour tes conseils et tes encouragements à notre égard. Tous mes respects et reconnaissances.

## **REMERCIEMENTS**

### **\_ A Dieu le tout puissant et miséricordieux.**

Maître de tous les temps de tous les cieux. Louange à Allah qui nous a permis de faire ce travail avec courage et en bonne santé.

Nous n'aurions pu réussir sans ton aide. Merci de continuer à nous assister de Ta Lumière et en toute circonstance jour et nuit Toi le Clément, Toi le Protecteur.

### **Mes remerciements s'adressent :**

#### **\_ A ma patrie le Mali**

Qui m'a vu naître et qui m'a donné tout ce qu'il peut. Tu fais l'objet de mon attachement indéfectible et de tous mes espoirs, puisse ce modeste ouvrage être une pierre qu'apporte un de tes fils à ton édification.

#### **\_ A ma tante Fanta Sacko**

Vous nous avez donné la preuve qu'il y aura toujours une maman à nos côtés recevez nos sincères remerciements.

#### **A mes beaux parents**

J'ai trouvé en vous des parents et non des beaux parents. Recevez ici, mes salutations les plus sincères et toute ma sympathie.

#### **A mes tantes et oncles.**

Soyez assurés de ma profonde reconnaissance

#### **A mes beaux frères et belles sœurs**

Tous mes respects et profond attachement.

#### **A mes cousins et cousines**

Toute ma sympathie, ce travail est le votre.

#### **A mes nièces et neveux**

Je vous souhaite beaucoup de courage.

**Aux victimes du paludisme, particulièrement les enfants et les femmes enceintes ; je suis avec vous.**

#### **\_ Aux Familles Coulibaly, Cissé, Diarra, Diop, Ouattara, Sangaré, Samaké, Traoré.**

Trouver dans ce travail la concrétisation de vos sacrifices et de vos efforts conjugués. Puisse le seigneur nous accorder longue vie pour goûter le fruit de ce travail.

**\_ A tous mes amis et leurs familles**

Une liste nominative serait longue. Vos soutiens, vos conseils et vos encouragements ne m'ont jamais fait défaut tout au long de l'élaboration de ce travail. Restons unis et solidaire dans l'amitié.

**\_ A mes camarades de promotion**

De la maternelle à l'université. Je vous dis merci, ce travail est aussi le vôtre.

**A tous le corps professoral de la FMPOS :** Je voudrais à travers ces mots vous dire toute ma gratitude en vous disant merci pour l'enseignement reçu et les différents encadrements pendant ma formation

**\_ A tous mes maîtres et collaborateurs du DEAP/MRTC :** Je ne citerai pas de nom au risque d'en oublier. Mes vifs remerciements s'adressent à vous tous pour vos enseignements et vos encadrements.

**\_ Au Professeur Abdoulaye DABO**

Vos qualités humaines nous ont comblés. Votre disponibilité a été un facteur important pour la réussite de ce travail. Mes vifs remerciements.

**\_ Au Docteur Mahamadou S Sissoko**

Tu as été un frère avant tout. Ton souci du travail bien fait m'a beaucoup éclairé dans la réalisation de ce travail qui est aussi le tien. Saches que par ton expérience et ton savoir faire, je puise aller à l'école de la vie. Reçois cher grand frère l'expression de mes vive et sincères remerciements et ma profonde reconnaissance

**\_ Aux Docteurs Kassoum Kayentao, Boubacar Maïga, Falaye Keita**

Vous avez été pour moi des grands frères exemplaires, en me prodiguant des conseils et encouragements. Vous avez été d'un grand apport dans la réalisation de ce travail. Merci pour votre collaboration franche, fructueuse, votre disponibilité et votre amour pour le travail bien fait.

**\_ Aux chercheurs du DEAP/MRTC**

Je ne vous citerai pas par peur d'en omettre. Mes vifs remerciements pour vos conseils et encouragements.

**\_ A tout le personnel du DEAP/MRTC** (gestionnaires, informaticiens, chauffeurs, secrétaires et manœuvres).

J'aimerais vous dire merci pour votre grande disponibilité et pour votre franche collaboration.

**\_ A tous mes collègues en thèse ou déjà Docteur**

Je vous souhaite beaucoup de courage et bonne carrière de médecin que nos liens se consolident d'avantage et demeurent pour toujours.

**\_ Au personnel des services de Médecine, de Pédiatrie et du laboratoire de l'HRM**

Merci pour votre franche collaboration et l'estime que vous avez toujours portée sur moi.

**\_ Au personnel médical et infirmiers du CSREF de Sévaré et des CSCOMs de Fatoma, de Socoura, de Soufroulaye, de Medina coura, de l'ASCOTAMB et de Mopti ville.**

Je vous dis merci pour la disponibilité et la franche collaboration dans l'esprit d'équipe

- **A Tous les militants et sympathisants du CUCAM** (comité universitaire pour la coordination des arts martiaux à la FMPOS).

**\_ A Tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.**

Merci pour le soutien, l'aide précieuse inestimable et désintéressée apportée tout le long de l'élaboration de ce travail. « Rien n'a plus de valeur sur terre qu'un cœur pur généreux. Et c'est parmi les gens les plus simples que se cachent les plus grands trésors d'amour et de bonté ».



**AUX MEMBRES DU JURY**

**A notre maître et président du jury**

**Monsieur le professeur Mamadou Marouf KEITA**

**Professeur titulaire de pédiatrie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie**

Cher maître vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples occupations.

Votre simplicité, votre esprit d'ouverture, votre rigueur scientifique, votre souci de transmettre vos immenses connaissances, ont fait de vous un exemple à suivre.

Soyez assuré cher maître, de l'expression de nos sentiments les plus distingués.

**A notre maître et juge**

**Monsieur le docteur Georges DAKONO**

**Coordinateur du programme national de lutte contre le paludisme (PLNP)**

Cher maître, nous avons été très touché par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury. Nous nourrissons la conviction que ce document sera d'un apport utile pour le programme.

Acceptez ici, cher maître, nos remerciements les plus sincères.

**A notre maître et co-directeur de thèse**

**Monsieur le docteur Mahamadou Ali THERA**

**Maître-Assistant de parasitologie-mycologie à la Faculté de Médecine de pharmacie et d'Odonto-Stomatologie**

Nous avons admiré vos qualités scientifiques et humaines tout au long du déroulement de ce travail.

Votre présence à nos côtés durant toutes les étapes de la réalisation de ce travail, révèle l'attention que vous portez à vos élèves et votre amour pour le travail bien fait.

Cher maître, recevez ici toute notre gratitude et notre attachement total.

**A notre maître et directeur de thèse**

**Monsieur le professeur Ogobara K. DOUMBO**

**Professeur titulaire de Parasitologie à la Faculté de Médecine de pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.**

Cher maître, nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordée en nous proposant ce travail. Votre rigueur, vos qualités humaines de courtoisie et de sympathie font de vous un encadreur admiré des étudiants. Nous sommes très honorés d'être parmi vos élèves. Recevez par ce travail l'expression de notre profonde reconnaissance et attachement total.

## TABLE DES MATIERES

### I INTRODUCTION

1

### II OBJECTIFS

4

2.1. Objectif principal

4

2.2. Objectifs secondaires

4

### III. GENERALITES

5

3.1. Bref rappel historique sur le paludisme

5

3.2. Epidémiologie du paludisme au Mali

7

3.2.1. Définition

7

3.2.2. Agents pathogènes

7

3.2.3. Cycle biologique des plasmodies

7

3.2.3.1. Cycle chez l'homme

7

3.2.3.2. Cycle chez l'anophèle

9

3.2.4. Faciès épidémiologiques du paludisme

11

3.3. Clinique du paludisme

11

3.3.1. Accès de primo invasion

11

3.3.2. Accès palustre simple

12

3.3.3. Autres formes cliniques du paludisme simple

13

3.3.4. Paludisme grave et compliqué

14

3.3.4.1. Physiopathologie du paludisme grave et compliqué

15

A Hypothèse de l'obstruction mécanique

15

B Hypothèse sur le rôle des cytokines

16

C Physiopathologie du Coma

17

D Physiopathologie de l'anémie

17

E Autres aspects physiopathologiques

18

3.3.4.2. Manifestation clinique du paludisme grave

19

a) Accès pernicieux

19

b) Anémie sévère

20

c) Insuffisance rénale

20

d) Œdème pulmonaire

20

e) Hypoglycémie

21

f) Collapsus cardiovasculaire

21

g) Hémorragies spontanées et la coagulation intra vasculaire disséminée

21

h) Déshydratation et les troubles acido basiques

21

i) Hyperparasitémie

22

j) Hyperpyrexie

22

k) Fièvre bilieuse hémoglobinurique

22

3.4. Diagnostic biologique

23

3.4.1. Eléments d'orientation

23

3.4.1.1. Argument épidémiologique

23

3.4.1.2. Arguments biologiques de présomption

23

3.4.2. Diagnostic parasitologique

23

3.4.2.1. Examen microscopique

23

a) Frottis mince

24

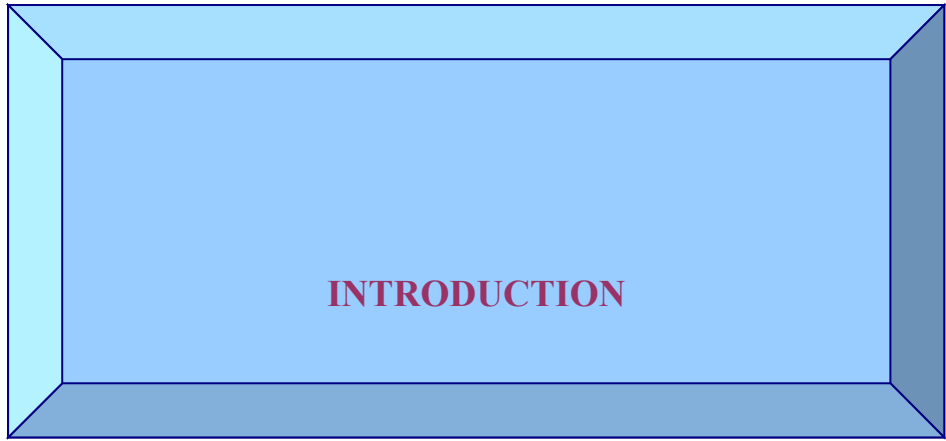
b)	Goutte épaisse	24
c)	Quantitative Buffy-Coat	24
3.4.2.2.	Test rapides de détection d'antigènes du plasmodium	25
a)	Parasight F	25
b)	OptiMal-IT	25
3.5.	Médicaments antipaludique	26
3.5.1.	Schizontocides naturels	26
3.5.1.1.	Alcaloïdes du Quinquina	26
3.5.1.2.	Artémisinine et ses dérivés	27
3.5.2.	Schizontocides de synthèse	28
3.5.2.1.	Amino-4-quinoléines	28
3.5.2.2.	Amino-alcools	28
3.5.2.3.	Association avec la pyriméthamine	28
3.5.3.	Nouvelles combinaisons thérapeutiques	28
3.5.3.1.	Combinaison thérapeutique fixe	28
3.5.3.2.	Combinaison thérapeutique libre	29
3.5.4.	Médicaments retenus par le PNLP au Mali	29
3.5.5.	Erreurs fréquentes dans la prise en charge du paludisme grave et compliqué chez l'enfant	30
3.6.	Rappel sur la voie d'administration intra rectale	30
3.6.1.	Anatomie du rectum	30
3.6.2.	Administration par la voie intra rectale	31
<b>IV</b>	<b>METHODOLOGIE</b>	32
4.1.	CADRE DE L'ETUDE	32
4.1.1.	Région de Mopti	32
4.1.2.	Choix de Mopti	34
4.1.3.	Centres de santé de l'étude	34
4.2.	MALADES ET METHODES	35
4.2.1.	Population d'étude	35
4.2.1.1.	Critères d'inclusion	35
4.2.1.2.	Critères de non inclusion	35
4.2.2.	Type d'étude	36
4.2.3.	Période d'étude	36
4.2.4.	Taille de l'échantillon	36
4.2.5.	Personnel d'étude	36
4.2.6.	Organisation pratique du travail	36
4.2.7.	Techniques d'étude	37
4.2.7.1.	Examen clinique	37
4.2.7.2.	Examen parasitologique	38
4.2.8.	Traitements administrés au cours de l'étude	40
4.2.8.1.	Modalités d'administration du Quinimax	40
4.2.8.2.	Traitements symptomatiques associés	41
4.2.9.	Gestion et analyse des données	41
4.2.10.	Mesure de critères de jugement	41
4.2.10.1.	Critères de jugements principaux	41
4.2.10.2.	Critères de jugement secondaires	42
4.2.11.	Définitions opérationnelles	42
4.2.12.	Aspects éthiques	43
4.2.12.1.	Le comité d'éthique de la FMPOS	43
4.2.12.2.	La conduite éthique de l'étude	43

4.2.12.3. Information et consentement éclairé des patients	44
<b>V RESULTATS</b>	<b>45</b>
5.1. Résultats démographiques et biologique à l'inclusion	45
5.1.2. Distribution des paramètres biologiques dans l'échantillon	49
5.2. Résultats de l'acceptabilité et de la tolérance	52
5.2.1. Acceptabilité du Quinimax par voie intra rectale	52
5.2.1.1. Acceptabilité après la première administration du QIR	52
5.2.1.2. Acceptabilité après la seconde administration du QIR	53
5.2.2. Tolérance locale à court terme du QIR	54
5.2.3. Décès observés dans la population d'étude	56
5.3. Evaluation de l'efficacité	56
5.3.1. Analyse de l'efficacité sur l'échantillon total	57
5.3.2. Analyse de l'efficacité chez les cas confirmés de paludisme	58
5.3.3. Autres Analyses de l'efficacité et analyse des sous-groupes	59
<b>VI DISCUSSION</b>	<b>62</b>
6.1. Méthodologie	62
6.2. Acceptabilité et tolérance	62
6.3. Efficacité	64
<b>VII CONCLUSION</b>	<b>65</b>
<b>VIII RECOMMANDATION</b>	<b>66</b>
<b>XIX REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>67</b>
<b>XX RESUME</b>	<b>72</b>
<b>XXI ANNEXES</b>	<b>74</b>

## TABLEAUX

<b>Tableau I</b> : Evolution mensuelle des cas inclus	45
<b>Tableau II</b> : Répartition de l'échantillon selon la positivité de la goutte épaisse	45
<b>Tableau III</b> : Répartition de l'échantillon par centre de recrutement (CSCOM/CSAR)	46
<b>Tableau IV</b> : Répartition de l'échantillon par classe d'âge	46
<b>Tableau V</b> : Répartition de l'échantillon par classe de poids	47
<b>Tableau VI</b> : Répartition de la moyenne du poids par tranche d'âge observé sur l'échantillon total et du poids théorique prévu sur la seringue canule d'administration du QIR	47
<b>Tableau VII</b> : Distribution de l'échantillon selon l'âge, le poids et la taille moyenne des patients à l'inclusion	48
<b>Tableau VIII</b> : Répartition de l'échantillon selon le sexe à l'inclusion	49
<b>Tableau IX</b> : Répartition de l'échantillon selon le nombre de doses de Quinimax® Reçues par voie IR	49
<b>Tableau X</b> : Valeurs moyennes de la parasitémie, de la glycémie et du taux d'hémoglobine (Hb) à l'inclusion	49
<b>Tableau XI</b> : Fréquence des gouttes épaisses réalisées au cours du suivi à l'HRM/CSREF	50
<b>Tableau XII</b> : Répartition de l'échantillon selon les classes de densité parasitaire à l'inclusion	50
<b>Tableau XIII</b> : Répartition de l'échantillon selon la fréquence de l'hypoglycémie	51
<b>Tableau XIV</b> : Répartition de l'échantillon selon la fréquence de l'anémie par degré de gravité	51
<b>Tableau XV</b> : Répartition de l'échantillon selon la réaction Particulière (cris, gémissements, mouvements) de l'enfant et des parents à la suite de l'administration d'une dose de QIR	52
<b>Tableau XVI</b> : Répartition de l'échantillon selon la réaction particulière de l'enfant et des parents suite à l'administration d'une seconde dose de QIR	53
<b>Tableau XVII</b> : Réaction des investigateurs des CSCOM et HRN/CSREF face à la manipulation du kit pédiatrique	53

<b>Tableau XVIII</b> : Répartition de l'échantillon selon le rejet du produit après administration intra rectal au CSCOM (1 <sup>ère</sup> administration) et à l'HRM/CRF (2 <sup>nd</sup> administration)	54
<b>Tableau XIX</b> : Symptômes cliniques observés avant et après la première administration de la première dose de QIR	54
<b>Tableau XX</b> : Symptômes cliniques observés avant et après la seconde administration de la première dose de QIR	55
<b>Tableau XXI</b> : Liste des enfants décédés selon le numéro d'étude, le score du coma par centre, la parasitémie, la glycémie et le taux de l'hémoglobine à l'inclusion	56
<b>Tableau XXII</b> : Répartition des cas selon la fréquence des signes et symptômes cliniques avant et après administration du Quinimax intra rectale	57
<b>Tableau XXIII</b> : Temps moyen de la reprise de la voie orale et temps écoulé entre l'administration du Quinimax intra rectal et la consultation à l'HRM/CSREF	58
<b>Tableau XXIV</b> : Répartition des cas selon la fréquence des signes et symptômes cliniques avant et après administration du Quinimax intra rectal (analyse appariée)	58
<b>Tableau XXV</b> : Temps moyen de la reprise de la voie orale et temps écoulé entre l'administration du Quinimax intra rectal et la consultation à l'hôpital	59
<b>Tableau XXVI</b> : Comparaison de la moyenne du score de coma à l'inclusion selon le site	59
<b>Tableau XXVII</b> : Comparaison de la moyenne du score de coma au CSCOM à celle de l'HRM/CSREF (séries appariées)	60
<b>Tableau XXVIII</b> : Comparaison de la moyenne du score de coma entre l'HRM et le CSREF	60
<b>Tableau XIX</b> : Répartition des scores de coma à l'HRM/CSREF en fonction des scores de coma au CSCOM (inclusion)	61
<b>Tableau XXX</b> : Répartition des décès selon les classes d'âge chez les cas de paludisme confirmé	61





## I. INTRODUCTION

Le paludisme continue de provoquer chaque année, la mort de 1,7 à 2,4 millions d'enfants en Afrique au sud du Sahara. Selon le Système National d'Information Sanitaire (SNIS) du Mali, en 2000 le paludisme représentait 32,4% de la mortalité exprimée au niveau des services de santé et 47,5% des causes de mortalité chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Le paludisme était ainsi la première cause de mortalité chez les moins de 5 ans. Le décès survient dans les cas d'infection à *P. falciparum*, par suite de l'évolution de l'accès palustre vers une forme grave ou compliquée de la maladie [31]. S'il existe des formes foudroyantes de paludismes d'emblée graves et compliquées, cette éventualité reste rare. Dans la plupart des cas, le retard aux soins et leur qualité constituent les principaux facteurs entraînant la survenue des formes graves et compliquées et la mortalité liée au paludisme. En Afrique, près de 80% des cas de paludisme grave surviennent dans un environnement rural où l'accès aux services de santé est très limité. La majorité des cas n'a souvent reçu aucun traitement anti malarique [9] ; 10 à 20% des enfants qui accèdent aux centres hospitaliers décèdent précocement [41]; 40% des décès survenant dans les 12 heures suivant l'admission. Cela suggère que le traitement hospitalier intervient trop tard pour modifier le pronostic [9]. Ainsi, tous les enfants susceptibles de développer une forme grave devraient bénéficier d'un traitement précoce sans attendre un transfert parfois aléatoire à l'hôpital. Dans la plupart des cas, le retard à l'accès aux soins et la qualité des soins reçus constituent les facteurs principaux entraînant la survenue des formes graves et compliquées et la mortalité liée au paludisme.

La prise en charge précoce et décentralisée au niveau des CSCOM est la recommandation du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) du Mali pour diminuer la morbidité et la mortalité liées au paludisme. Du fait de la résistance élevée à la chloroquine, le PNLP recommande depuis 2003 les Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) dans le traitement du paludisme simple chez l'enfant. Les CTA recommandés sont l'artémether-luméfantrine (AS-LU) et l'artésunate-amodiaquine (AS-AQ). Les sels de quinine sont indiqués dans la prise en charge des formes graves de paludisme et du paludisme chez la femme enceinte. Les sels de quinine demeurent un recours précieux en cas de paludisme grave, surtout quand l'enfant est incapable de prendre les comprimés par la voie orale (NPO=NON PER OS=voie orale inaccessible).

La politique nationale recommande le traitement du paludisme grave et compliqué au niveau des hôpitaux et/ou des centres de référence par la quinine en perfusion intraveineuse (IV) de 4 heures dans le sérum glucosé 10% ou 5% à la dose de 8 mg/kg de quinine base toutes les 8 heures, soit 24 mg/kg en 24 heures. Une dose de charge de 20 mg/kg est administrée en l'absence de traitement antipaludique préalable. Le CSCOM représente le point de premier contact avec le système de santé. Les mères peuvent mettre du temps à y venir en cas de paludisme. La compétence du personnel et le niveau d'équipement du CSCOM sont souvent limités (absence de lits, matériel de perfusion etc.) et ne peuvent assurer une prise en charge d'un paludisme NPO par la perfusion de quinine telle que préconisée par la politique nationale. La voie IM est souvent utilisée comme alternative, mais elle est redoutée par la douleur que l'injection IM provoque, le risque d'infection et d'atteinte du nerf sciatique qui est élevé. Avec le succès de la campagne d'élimination de la poliomyélite en Afrique sub-saharienne, les paralysies provoquées par les injections IM de quinine prennent une proportion remarquable [10, 7,45].

La voie d'administration intra rectale devient dès lors une alternative intéressante dans la prise en charge du paludisme grave en zone périphérique.

La quinine diluée et administrée en intra rectale (QIR) a été adoptée comme traitement de 2<sup>ème</sup> intention (ou lors d'accès avec vomissements) au Niger en décembre 1994 par le programme national de lutte contre le paludisme de ce pays. Cette adoption s'est basée sur les résultats des études d'efficacité et de pharmacocinétique réalisées à Madagascar et au Niger de 1988 à 1996 [10, 46, 7, 45,11]. Ces études ont montré l'intérêt de la quinine diluée et administrée en intra rectale. La QIR constitue une alternative d'utilisation simple, efficace et complètement indolore. (Ce qui est appréciable chez le jeune enfant) et bien tolérée. Depuis 1995, l'efficacité de la QIR lors du neuropaludisme de l'enfant a été montrée [12].

Une étude de tolérance, réalisée au centre Muraz à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso) a comparé la tolérance du Quinimax® administré par voie intramusculaire et intra rectale, chez des enfants souffrant de paludisme non per os. Cette étude a d'abord confirmé l'efficacité de la quinine dans la prise en charge de l'accès palustre chez les enfants de moins de 15 ans. Aucune différence dans l'efficacité clinique n'a été mise en évidence entre les groupes IM et IR. La tolérance a été évaluée sur 450 enfants âgés de moins de 15 ans dans le groupe recevant la QIR et sur 448 enfants dans le groupe recevant la quinine IM. L'étude a montré une bonne tolérance locale de l'administration

intra rectale de Quinimax® ; l'effet secondaire le plus souvent rencontré était l'émission de selles molles et muqueuses dans 65,7% des enfants sous QIR.

La diarrhée a été observée chez 24% des enfants. Environ 14% et 12% des enfants ont respectivement présenté des contractions rectales douloureuses et des ténésmes. Dans quelques rares cas la présence de sang a été observée dans les selles. Tous ces symptômes d'intensité mineure à modérée, s'amendaient à l'arrêt de la QIR.

Ces réactions n'étaient pas observées après une ou deux administration(s) de quinine en intra rectal. Le seul symptôme observé alors était l'émission de selles molles, d'où le choix de tester initialement la QIR, en administration unique ou double en pré transfert vers un centre de prise en charge adéquate.

Une étude de pharmacocinétique réalisée en parallèle a confirmé la stricte superposition des courbes de quininémie après administration de 12 mg/kg en intramusculaire et de 20mg/kg en intra rectale. Par ailleurs l'arrêt des vomissements a été observé chez 63,8% des enfants après deux administrations intra rectales de Quinimax®.

Une nouvelle formulation galénique du Quinimax®, le gluconate avec un pH 4,2 a montré une meilleure tolérance après une ou deux administration(s) intra rectale(s) (13). La QIR permet d'éviter les retards dus en général à l'absence de matériel de perfusion et/ou de compétence du personnel.

Au regard du système de santé du Mali et de la vulnérabilité des enfants devant le paludisme, l'administration d'un traitement précoce et correct au premier contact avec le système de santé prend une importance capitale pour réduire la mortalité liée au paludisme. Nous nous sommes proposés d'évaluer l'acceptabilité du Quinimax® par voie intra rectale dans le traitement du paludisme grave chez l'enfant à Mopti. La simplicité d'utilisation du QIR permet d'accroître l'utilisation pédiatrique du Quinimax® dès que l'enfant présente une incapacité à prendre un traitement par voie orale.



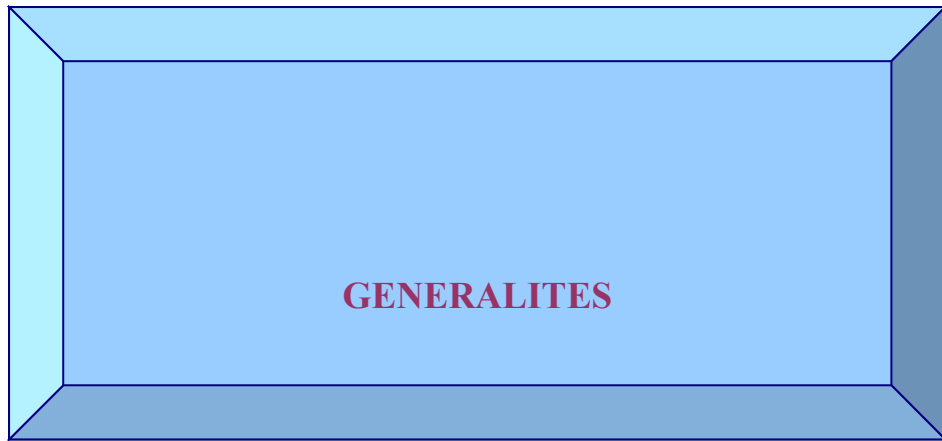
## **II. OBJECTIFS**

### **2.2. Objectif principal**

Evaluer l'acceptabilité de la voie d'administration intra rectale du Quinimax® dans la prise en charge du paludisme grave chez les enfants et les parents au Mali.

### **2.3. Objectifs secondaires**

- ◆ Déterminer l'évolution clinique des enfants souffrant de paludisme grave avant et après administration de 20 mg/kg de QIR en traitement pré -transfert
- ◆ Evaluer l'acceptabilité de l'utilisation du kit pédiatrique servant à l'administration du QIR en traitement pré -transfert par les agents de santé et les parents des enfants atteints de paludisme grave
- ◆ Valider l'efficacité et la tolérance locale du QIR en traitement pré -transfert (une ou deux administration(s) intra rectale(s) de Quinimax® à 12 heures d'intervalle chez les enfants souffrant de paludisme grave).



### III. GENERALITES

#### 3.1. Bref rappel historique sur le paludisme

L'existence de fièvres particulières [44] spécialement fréquentes dans les zones marécageuses, est connue depuis la plus haute antiquité. C'est à cette observation que le paludisme doit son nom en français (« palu » signifiant marécage en vieux français) ou encore en italien ou anglais (mal aria ou mauvais air). Avec la découverte de l'Amérique, [44] les conquistadores ont ramené du Pérou les écorces de quinquina qui ont permis la première thérapeutique spécifique de cette affection dont l'agent causal n'a été découvert qu'en 1880 à Constantine par un chimiste militaire français : Alphonse Laveran.

Pour traiter les accès palustres, les sociétés traditionnelles utilisaient des plantes médicinales qui furent ensuite décrites par les scientifiques. Ce sont entre autres les quinquinas (*Cinchona officinalis* Linn), le quighaosu (*Artemisia annua* L), le nîme (*Azadiracta indica* A. JURO) et le kinqueliba (*Combretum micranthum* G. DON).

En 1820, Pelletier et Caventou ont extrait la quinine de l'écorce de quinquina considérée comme le premier antipaludique naturel et qui demeure encore de nos jours une molécule très utilisée [27]. Par la suite, la synthèse de la chloroquine en 1934 va ouvrir la voie à toute une gamme de dérivés de synthèse. L'apparition de ces nouvelles molécules associées à la synthèse des insecticides de contact tels que le dichloro-diphényl-trichloroéthane (DDT) conduira l'OMS à mettre en place un programme d'éradication du paludisme dans les années 50 [27].

Dans les années 1960, on a assisté à l'apparition de souches plasmodiales résistantes aux molécules telles que la chloroquine, la sulfadoxine-pyriméthamine, l'halofantrine. On a observé aussi l'émergence de vecteurs résistants aux insecticides (DDT). En réponse, de nouveaux types d'insecticides, les dérivés pyréthrinoides ont été développés et utilisés dans le cadre de la stratégie des rideaux ou moustiquaires imprégnés d'insecticides dans les années 1980–1990. Un usage régulier des moustiquaires et des rideaux imprégnés d'insecticides par les jeunes enfants réduit de 30% la mortalité infantile (35), de 20% la mortalité générale et de 50% le nombre d'accès palustres (43).

Le vaccin antipaludique reste encore hors de portée. La recherche clinique s'est intensifiée à la fin des années 90 et plusieurs essais vaccinaux ont été effectués dans différents pays notamment africains le Burkina Faso (Guiguemdé et al. 1990), la Tanzanie, la Gambie (Beck et al. 1997), au Mozambique (Alonso et al. 2004, 2005), au Kenya (Stoute et al. 2005) et au Mali (Thera et al., sous presse). La protection conférée dans ces essais était le plus souvent faible et/ou de courte durée [1], sauf pour un vaccin basé sur la CSP, le RTS,S testé récemment au Mozambique (Alonso et al., Lancet 2004, 2005).

Basé sur l'engagement des décideurs politiques depuis le sommet d'Amsterdam de 1992 au cours duquel la stratégie mondiale de lutte contre le paludisme a été adoptée, l'OMS a lancé en 1998 au côté de l'UNICEF du PNUD et de la Banque Mondiale, l'initiative Roll Back Malaria (Faire reculer le paludisme en Afrique) [33]. Le sommet africain sur l'initiative « Faire reculer le paludisme en Afrique » (Abuja Nigeria 2000) a fixé un objectif ambitieux, à savoir accroître l'usage des moustiquaires imprégnées en Afrique et du traitement adéquat des cas, pour obtenir d'ici 2005 une couverture d'au moins 60% des groupes cibles. L'objectif de ce programme est la réduction de 80% et d'ici 2010 de la mortalité liée au paludisme par la prise en charge efficace des cas. A cet effet, la recherche demeure de nos jours orientées vers :

- la recherche de nouveaux outils de lutte anti vectorielle ;
- l'évaluation de nouveaux schémas de traitement curatif à l'aide des combinaisons thérapeutique, notamment les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine et la mise au point de nouveaux médicaments antipaludiques et ;
- la recherche vaccinale.



## **3.2. Epidémiologie du paludisme au Mali**

Au Mali, le paludisme constitue la première cause de morbidité 15,6% et de mortalité 13% [18] ; 49% de convulsions fébriles de l'enfant et du nourrisson à Bamako [21] et est responsable de 16,7% des hospitalisations pédiatriques [19]. Il présente 48% de motif de consultation dans les centres de santé [39]. Il est également responsable de 11,64% de la mortalité et de 26,77% de la morbidité dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré [28]. Au Mali, chaque enfant fait au moins un accès palustre par saison de transmission et l'incidence des formes graves et compliquées est de 4,0-5,2% par an [37].

### **3.2.1. Définition**

Le paludisme est une maladie parasitaire fébrile due à la présence et à la multiplication dans l'organisme humain de protozoaires du genre *Plasmodium*, transmis essentiellement par la piqûre d'un insecte hématophage infesté : l'anophèle femelle

### **3.2.2. Agents pathogènes [29, 30]**

Les plasmodies sont des protozoaires appartenant au phylum des Apicomplexa, à la classe des Sporozoa, à la sous-classe des Coccidia, à l'ordre des Eucoccidida, au sous-ordre des Haemosporina, à la famille des Plasmodidae et au genre *Plasmodium*.

Il existe quatre espèces plasmodiales parasites de l'homme :

- *Plasmodium falciparum*
- *Plasmodium malariae*
- *Plasmodium vivax*
- *Plasmodium ovale*

### **3.2.3 Cycle biologique des plasmodies [30]**

#### **3 2 3 1 Cycle chez l'homme**

Il se déroule en deux phases : une phase hépatique et une phase sanguine.

##### **a) La Phase hépatique (pré-érythrocytaire ou exo-érythrocytaire)**

L'anophèle femelle infesté en piquant l'homme lui injecte dans le sang le parasite sous formes d'éléments allongés appelés sporozoïtes. Ceux-ci restent dans la circulation sanguine pendant une demi-heure avant de pénétrer dans les cellules du foie. A l'intérieur de la cellule hépatique, le sporozoïte s'arrondit et se transforme en trophozoïtes, cellule uninucléée de 2 à 3 microns de diamètre. Certains trophozoïtes évoluent immédiatement jusqu'à maturité, d'autres ont une évolution retardée.

◆ ***Trophozoïtes à évolution immédiate***

Le trophozoïte subit une schizogonie hépatique ; il augmente progressivement de taille en même temps que son noyau se divise plusieurs fois. Cette schizogonie aboutit à la formation en 1 à 3 semaine(s) d'une masse multinuclée de 30 à 70 microns de diamètre appelé schizonte intra hépatique ou corps bleu. Le cytoplasme de ce schizonte se fragmente. Chaque fragment qui comprend un noyau et un peu de cytoplasme forme une cellule uninuclée de 1 à 1,8  $\mu\text{m}$  appelée mérozoïte. La cellule hépatique parasitée finit par éclater libérant les mérozoïtes qui passent dans la circulation sanguine. Cette phase hépatique est cliniquement silencieuse et correspond à la phase d'incubation de la maladie.

◆ ***Trophozoïtes à évolution retardée***

Le trophozoïte hépatique grossit devient une cellule uninuclée de 4 à 5  $\mu\text{m}$  de diamètre. Il reste à l'état quiescent pendant plusieurs mois ou années d'où son nom d'hypnozoïte. Après un temps variable suivant les souches et les espèces plasmodiales, les hypnozoïtes entrent en division en subissant une schizogonie hépatique. Ce phénomène n'existe que chez les espèces *P. vivax* et *P. ovale* et est à l'origine des accès de reviviscence tardifs dus à ces espèces. Les hypnozoïtes de *P. vivax* peuvent provoquer des accès de reviviscence jusqu'à 9 mois ou au delà. Pour *P. ovale* cette durée de la phase hépatique peut s'étendre jusqu'à 5 années.

**b) La Phase sanguine**

Le mérozoïte provenant du foie pénètre par endocytose dans une hématie et se transforme en un trophozoïte jeune. Le trophozoïte jeune se présente sous la forme d'un anneau cytoplasmique de 1 à 2  $\mu\text{m}$  de diamètre, entourant une grande vacuole incolore, le noyau étant disposé comme le chaton d'une bague. Le trophozoïte jeune se développe, grossit, se transforme en trophozoïte âgé. Le trophozoïte âgé présente un noyau divisé en plusieurs éléments formant une masse plurinuclée, le schizonte sanguin, qui, à maturité, contient plusieurs mérozoïtes dont le nombre varie selon l'espèce plasmodiale (par exemple 12-17 mérozoïtes pour *P. falciparum* ; 8-12 pour *P. malariae*).

Le schizonte sanguin mûr est appelé corps en rosace. L'hématie parasitée éclate libérant les mérozoïtes dans la circulation sanguine. Chaque mérozoïte envahit une nouvelle hématie, poursuivant ainsi le cycle intra-érythrocytaire. Au cours de sa multiplication dans les hématies, le parasite va produire aux dépens de l'hémoglobine un pigment appelé hémozoïne. Parallèlement, apparaissent dans l'hématie des tâches de Maurer (*P. falciparum*), des granulations de Schuffner (*P. vivax* et *P. ovale*) ou des ponctuations de Ziemann (*P. malariae*)

Le cycle sanguin dure 48 à 72 heures selon l'espèce plasmodiale. C'est l'éclatement simultané des corps en rosace d'une même génération qui provoque l'accès de fièvre typique du paludisme.

Après plusieurs cycles schizogoniques sanguins, certains mérozoïtes se différencient en élément à potentiel sexué, les gamétocytes qui ne poursuivront leur développement que s'ils sont absorbés par un anophèle femelle.

### **3.2.3.2 Cycle chez l'anophèle**

L'anophèle femelle s'infeste en piquant un sujet impaludé porteur de gamétocytes. Elle ingère les gamétocytes qui passent dans son estomac. Le gamétocyte femelle se transforme en macro gamète femelle immobile. Le gamétocyte mâle va donner 8 microgamètes allongés et mobiles par le processus d'exflagellation.

La fécondation du gamète femelle aboutit à la formation d'un œuf mobile appelé ookinète qui traverse la paroi de l'estomac et va s'enkyster sur la face externe de celui-ci formant un oocyste. L'oocyste grossit, son noyau se divise plusieurs fois. L'oocyste mûr éclate, libère les sporozoïtes dans la cavité générale du moustique. Ils gagnent progressivement les glandes salivaires de l'anophèle d'où ils seront inoculés à l'homme lors d'une nouvelle piqûre.

La durée du cycle chez l'anophèle est de 10 à 40 jours selon la température extérieure et les espèces en cause.

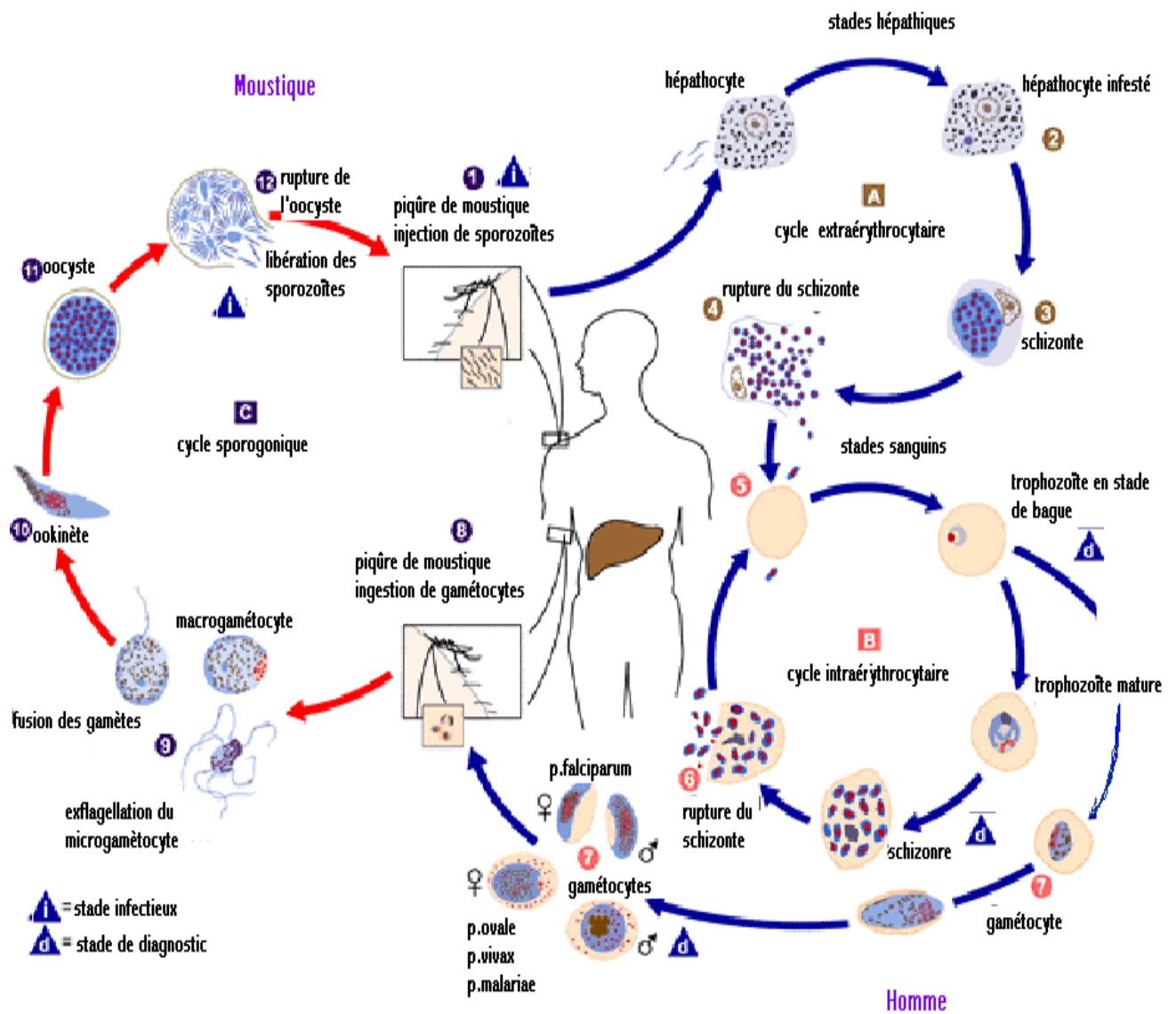


Figure 1 : Cycle de développement du Plasmodium, agent du paludisme

Source : [www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/04vol30/30s1/page9\\_f.html](http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/04vol30/30s1/page9_f.html)

### 3.2.4. Les faciès épidémiologiques du paludisme

Les faciès épidémiologiques décrits au Mali sont [24] :

- ◆ *la zone de transmission saisonnière longue de 4 à 6 mois au sud* : elle correspond à la région soudano guinéenne. Le paludisme y est holo-endémique avec un indice plasmodique supérieur à 75% de juin en novembre.
- ◆ *la zone de transmission saisonnière courte de 3 à 4 mois* : elle occupe la région de la savane Nord soudanienne et le Sahel : le paludisme y est hyper-endémique avec un indice plasmodique variant entre 50-70%
- ◆ *la zone sub-saharienne au Nord* : la transmission y est sporadique avec expression épidémique ; l'indice plasmodique est inférieur à 5%
- ◆ *la zone du delta intérieur du fleuve Niger et les zones de retenue d'eau et de riziculture (barrages)* : la transmission y est bi-modale voire pluri-modale, en début de pluie, en période de décrue et de mise en eau des casiers rizicoles. Le paludisme est type méso-endémique avec un indice plasmodique inférieur à 40%
- ◆ *le milieu urbain (Bamako, Mopti)* : le paludisme y est de type hypo-endémique avec un indice plasmodique inférieur à 10%. Cette hypo-endémicité du milieu urbain expose les enfants citadins aux formes graves et compliquées du paludisme, souvent à un âge plus avancé par rapport aux enfants des zones rurales. La prévalence du paludisme est plus élevée en milieu périurbain et plus faible au niveau du centre-ville

## 3.3 LA CLINIQUE DU PALUDISME

Les manifestations cliniques du paludisme sont protéiformes dans leur expression et leur gravité et dépendent à la fois du parasite (espèce plasmodiale et densité parasitaire) et de son hôte (réceptivité génétique et état immunitaire du malade)

### 3.3.1. Accès de primo invasion :

Il apparaît chez un sujet neuf, non immun, c'est à dire chez l'enfant de 4 mois à 4 ans, chez les sujets récemment transplantés d'une région exempte de paludisme vers une zone d'endémie, en l'absence d'une prévention efficace [27]

L'incubation ou phase pré patente, dure 7 à 21 jours et est cliniquement muette.

L'invasion est marquée par l'apparition d'une fièvre progressive croissante, puis continue atteignant 39 à 40°C.

Le tableau clinique est celui d'un embarras gastrique fébrile avec anorexie, douleur abdominale, nausée, parfois vomissements, diarrhée, associés à des céphalées et myalgies.

A l'examen physique un bouquet d'herpès labial est retrouvé fréquemment, le foie (surtout chez l'enfant) est parfois augmenté de volume, la rate est normale, les urines sont rares, foncées et peuvent contenir des protéines [4]. Ce paludisme de primo invasion peut guérir spontanément après plusieurs épisodes fébriles. Une splénomégalie modérée apparaît dans ce cas, signe tardif au cours de la primo invasion et élément de bon pronostic. S'il s'agit d'une invasion à *P. falciparum*, elle évolue parfois vers l'accès pernicieux annoncé par la majoration des céphalées et l'apparition de signes encéphalitiques. [4]

### **3.3.2. L'accès palustre simple**

Il correspond aux reviviscences schizogoniques et réalise les tableaux de la fièvre tierce maligne à *P. falciparum* ou bénigne à *P. vivax*, *P. ovale* ou de la fièvre quarte bénigne à *P. malariae*. Classiquement, l'accès palustre simple évolue en trois phases, soit après une phase prodromique, associant céphalées, anorexie, nausées, herpès labial, soit brutalement :

- la sensation de froid avec frissons intenses, céphalées et vomissement. Le malade est agité de violents frissons qui lui donnent le besoin de se couvrir ; sa température s'élève à 39° C, sa rate s'hypertrophie, sa tension artérielle baisse. Cette phase dure 1 à 2 heures,
- la chaleur, la peau du malade est sèche et brûlante ce qui le conduit à rejeter ses couvertures, sa température atteint 40-41° C, sa rate diminue de volume, le pouls est très rapide ou lent. Après avoir été pâle, le malade est congestif, vultueux. La sensation de malaise est intense. Cette phase dure 3 à 4 heures.
- Les sueurs profuses accompagnent la défervescence, laissant le patient asthénique et courbaturé. Sa température s'effondre avec une hypothermie à 36,5° C, sa tension artérielle remonte. Cette phase dure 2 à 4 heures. L'hépatosplénomégalie est inconstante. Cet accès se répète, tous les 2 ou 3 jours, selon l'espèce plasmodiale, pendant environ une dizaine de jours. Il peut, soit donner lieu ultérieurement à quelques rechutes similaires, plus ou moins éloignées (*P.*

*malariae, ovale et vivax*) soit évoluer à tout instant vers l'accès pernicieux (*P. falciparum*) [36]

### 3.3.3. Autres formes cliniques du paludisme simple [25]

**Le Paludisme chez la femme enceinte :** le paludisme est beaucoup plus fréquent chez la femme enceinte, particulièrement durant le 3<sup>ème</sup> trimestre et après l'accouchement. Les risques sont l'anémie, l'accès grave, l'éclampsie, l'avortement, l'accouchement prématuré et le petit poids de naissance associé à un risque accru de mortalité infantile, en particulier chez la primigeste en zone de transmission continue. Depuis 2005, le PNLP recommande de traiter le paludisme chez la femme enceinte comme un paludisme grave, à la quinine.

**Le Paludisme chez l'adulte vivant en zone d'endémie :** les accès palustres sont d'évolution rarement grave et posent surtout le problème du diagnostic différentiel des autres fièvres aiguës, de l'asthénie et des céphalées. Le diagnostic de confirmation peut être apporté par le frottis sanguin ou la goutte épaisse.

**Le Paludisme chez l'adulte peu ou non immun** (voyageur ou immigré venant d'une zone d'endémie faible, nulle, ou en cas d'épidémie). En cas d'infection à *P. falciparum*, il faut craindre l'évolution d'un accès simple vers une forme grave ou compliquée et l'anticiper.

**Le paludisme viscéral évolutif chez l'enfant :** cette infection chronique chez des enfants en cours d'acquisition de l'immunité est évoquée devant les signes suivants : anémie (avec neutropénie et thrombopénie), splénomégalie, fièvre modérée intermittente, mauvais état général, malnutrition, retard staturo-pondéral. La parasitémie est faible ou indétectable. Des accès palustres simples avec une augmentation de la parasitémie ou la survenue de complication liées au mauvais état général émaillent l'évolution.

**Le Paludisme congénital :** rare, il est suspecté chez un nouveau-né de moins de 10 jours dont la mère a été infectée par les hématozoaires du paludisme. Les signes évocateurs sont la fièvre, l'ictère, une irritabilité inhabituelle, la difficulté à téter ou une anémie. Il y a des formes avec portage de parasites sans aucun symptôme.

**Le Paludisme transfusionnel :** les parasites peuvent être transmis par du sang frais ou conservé à 4°C entraînant chez le receveur, après une dizaine de jours, un accès palustre simple (toute espèce) ou grave (*P. falciparum*) mais sans rechutes (absence de cycle hépatique).

### 3.3.4 Le paludisme grave et compliqué

Potentiellement mortel, il fait la gravité de l'infection palustre et constitue une urgence médicale. Dû au tropisme cérébral de *P. falciparum* (schizogonie dans les capillaires intra cérébraux) il réalise une encéphalite fébrile aiguë.

Le paludisme grave se définit comme suit [40] :

La présence d'hématozoaires au stade asexué dans le sang associée à un ou plusieurs des signes suivants :

- Coma profond (Neuropaludisme) : absence de réaction aux stimulus nociceptifs à l'exception des autres causes d'encéphalopathies (l'hypoglycémie, les méningo-encéphalopathies, l'éclampsie et les coma métaboliques)
- Anémie sévère : taux d'hématocrite <15% et/ou un taux d'hémoglobine <5g/dl en dehors de toute autre cause d'anémie.
- Convulsions spontanées répétées plus d'une fois par 24 heures malgré des mesures de refroidissement.
- Syndrome de détresse respiratoire avec acidose (pH artériel <7,25 et l'acidose avec un taux plasmatique de bicarbonate < 15 mmol/l) ou œdème pulmonaire
- Hypoglycémie avec une glycémie qui est <2,2mmol/l soit 0,4g/l.
- Insuffisance rénale : avec une excrétion urinaire <2ml/kg/24 heures et une créatinine sérique >265micro mol/l soit 3mg/100ml.
- Collapsus circulatoire : qui se manifeste par une tension artérielle systolique <50mm Hg chez l'enfant de 1 à 5 ans ou <70mm Hg chez l'enfant de plus de 5ans associée à une peau moite et froide ou une différence de température centrale et périphérique >10°C
- Hémorragies spontanées diffuses ou coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).
- Hémoglobinurie macroscopique.

En dehors de ces signes majeurs, il existe des critères mineurs de paludisme grave :



- un coma stade 1,
- une prostration ou faiblesse sans autre cause neurologique ;
- une hyperparasitémie avec une densité parasitaire  $>10\%$  ( $>500000$  trophozoïtes/microlitre de sang) ;
- une hyperthermie  $\geq 40^{\circ}\text{C}$

### 3.3.4.1. Physiopathologie du paludisme grave et compliqué [40]

La physiopathologie du paludisme grave et compliqué n'est pas encore complètement élucidée malgré les récents progrès de nos connaissances en immunologie, en biologie moléculaire et en génomique/protéomique. Cependant ces nouveaux apports ont permis de comprendre mieux les mécanismes complexes en jeu expliquant les manifestations du paludisme grave et compliqué.

Il n'existe pas de modèle animal permettant de reproduire de façon satisfaisante la physiopathologie du paludisme cérébral humain. Selon les données disponibles, les mécanismes physiopathologiques principaux seraient liés à l'invasion massive des globules rouges par les parasites, la destruction des globules rouges infectés et non infectés et surtout la séquestration des érythrocytes parasités dans les capillaires viscéraux profonds. La séquestration entraînerait une obstruction de la microcirculation avec hypoxie tissulaire, production de cytokines inflammatoires et acidose métabolique. Ces phénomènes peuvent être focalisés sur un organe, le cerveau par exemple dans le cas du neuropaludisme ou le placenta.

Parmi les hypothèses pathogéniques évoquées, les deux suivantes ont retenu l'attention de beaucoup de chercheurs :

**A- Hypothèse de l'obstruction mécanique :** cette hypothèse pathogénique se base sur l'obstruction de la micro circulation entraînant une hypoxie locale, une déplétion de substrat et une ischémie. Elle suppose deux mécanismes :

- *La diminution de la déformabilité érythrocytaire :* Les érythrocytes normaux peuvent subir une grande déformation. En cas de paludisme grave cette propriété est fortement diminuée d'où la rigidité des hématies et la possibilité d'obstruction lors de leur passage dans les capillaires. Cette déformabilité réduite dépend du stade parasitaire.
- *La cytoadhérence :* Une réaction moléculaire spécifique entraîne une adhérence physique des globules rouges parasités à l'endothélium vasculaire. Mais des globules rouges non infectés peuvent aussi se lier à la surface de ceux qui contiennent des parasites matures par le même mécanisme et former des rosettes. Ces rosettes augmentent l'obstruction de la lumière vasculaire. La cytoadhérence s'effectue par le biais d'excroissances que l'érythrocyte infecté présente à sa surface. Ces excroissances sont des structures opaques aux électrons et qui apparaissent après de nombreuses transformations spécifiques.

Elles augmentent de taille pour aboutir aux protubérances appelées "Knobs" visibles en microscopie électronique. Pendant longtemps, on pensait que seules les souches de parasites exprimant les protubérances étaient capables de cytoadhérence. Mais des études ont montré que, même dépourvus de "Knobs", les érythrocytes infectés avaient la propriété d'adhésion.

Au niveau moléculaire, l'adhésion aux récepteurs endothéliaux est réalisée par la protéine 1 de membrane de *P. falciparum* (*P. falciparum* erythrocyte membrane protein-1, PfEMP1). Cette protéine parasitaire est exprimée à la surface du globule rouge et dépend d'un groupe de gènes parasitaires, qui montre une extrême variabilité, d'où le nom de « *var gene* ».

Les différentes formes de PfEMP-1 reconnaissent et se lient à tous les récepteurs possibles des endothéliums de l'hôte humain (notamment le CD36 et le chondroitin sulphate A (CSA)). Les formes graves du paludisme à *P. falciparum*, ainsi que les formes simples, s'accompagnent constamment du phénomène séquestration des globules rouges parasités. Le rôle de la séquestration dans la pathogenèse du paludisme grave est donc modulé par d'autres facteurs non encore complètement connus. La plupart des survivants du paludisme grave récupèrent complètement. Seuls 5 à 10% ont des séquelles neurologiques, telles que des lésions cérébrales focales, avec des anomalies sur les coupes d'images du CAT-scan (tomodensitométrie).

**B- Hypothèse sur le rôle des cytokines :**[31] cette hypothèse se base sur le rôle des cytokines pro inflammatoires telles le facteur de nécrose des tumeurs (TNF=Tumor Necrosis Factor) alpha, l'interféron (IFN) gamma et le rôle de la production de radicaux libres, comme l'oxyde nitrique (NO), dont on connaît la capacité à induire des symptômes typiques du paludisme grave par exemple, le coma, l'hypoglycémie, l'acidose, l'anémie et le syndrome de détresse respiratoire. Certaines expériences ont suggéré que le TNF alpha augmente l'expression de récepteurs endothéliaux spécifiques à la molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1=Intercellular adhesion molecule-1). Ces récepteurs sont sur-exprimés dans les vaisseaux du cerveau en cas de neuropaludisme. L'oxyde nitrique pourrait aussi provoquer le coma. La réponse pro inflammatoire réalisée par ces cytokines pourrait être initiée par une protéine parasitaire.

Ces deux mécanismes fondamentaux expliqueraient la physiopathologie du paludisme grave ainsi que de certaines complications. Ces spécificités sont décrites ci-dessous dans certaines situations fréquemment rencontrées :

**C- Physiopathologie du coma [43]** l'altération de l'état de la conscience ou le coma serait causé par la séquestration des parasites dans le cerveau. Toutefois la plupart des enfants récupèrent très bien à leur sortie du coma. Le rôle neuroprotecteur du coma a été argumenté. La sortie prématurée du coma pourrait augmenter les risques de lésion neuronale. Les processus suivants pourraient contribuer à la physiopathologie du coma :

a- **L'hypoglycémie** : peut être due à une production ou une libération défectueuse de glucose dans le foie, et une consommation accrue dans les tissus. Chez les enfants, l'hypoglycémie complique, outre le paludisme, d'autres infections de l'enfance. Le traitement par les sels de quinine, en stimulant la sécrétion de l'insuline par le pancréas, pourrait aussi contribuer à provoquer l'hypoglycémie, surtout chez les femmes enceintes.

b- **Les convulsions** : la perte de la conscience survient à la fois pendant les convulsions et après jusqu'à plusieurs heures dans la période post-critique. Les convulsions peuvent être dues à un effet direct des parasites sur le cerveau ou à des désordres métaboliques graves associés par exemple, une anoxie profonde, une acidose grave ou une hyponatrémie sévère.

c- **La pression intracrânienne élevée** : la majorité des enfants avec un neuropaludisme ont une pression du liquide céphalorachidien élevée, indiquant une pression élevée dans le cerveau et le canal rachidien. Cette pression peut varier dans le temps. Le phénomène a aussi été observé chez des adultes. La cause de cette pression intracrânienne élevée n'est pas claire. Ce n'est pas dû à un oedème cérébral, bien que celui-ci puisse se constituer comme événement terminal. La pression intracrânienne peut être parfois élevée à cause d'une augmentation de la masse des globules rouges dans le cerveau, ou à cause de la dilatation des vaisseaux dans le cerveau en réponse aux cytokines produites localement. Dans la majorité des cas, l'élévation de la pression intracrânienne n'est pas la cause du coma ou du décès. Elle peut cependant jouer un rôle dans la pathogenèse ou affecter l'évolution de la maladie d'une manière qui n'est pas encore comprise.

**D- Physiopathologie de l'anémie** : l'anémie est due en partie à la destruction des globules rouges parasités. Plusieurs autres mécanismes contribuent à l'anémie : la destruction plus rapide des globules rouges non-parasités, la dysérythropoïèse (fonctionnement anormal de la moelle osseuse), les agressions auto immunes. L'anémie

s'aggrave en cas d'association avec des saignements anormaux, une hémolyse intravasculaire ou une insuffisance rénale.

### **E- Autres aspects physiopathologiques. [43]**

- **L'acidose** : est probablement due à une pénurie relative en oxygène dans les tissus suite à la séquestration. Cette pénurie en oxygène est plus grave encore quand il y a une hypovolémie et/ou une anémie sévère, vu que ces deux pathologies peuvent altérer l'approvisionnement en oxygène des tissus. Le manque d'oxygène force les tissus à obtenir leur énergie par d'autres voies biochimiques qui ne dépendent pas de l'oxygène; un des résultats est la libération d'acide lactique, entraînant une acidose métabolique.

- Les médicaments contenant des salicylés, qui sont souvent donnés pour faire baisser la fièvre, peuvent exacerber cette acidose métabolique.

- **L'insuffisance rénale aiguë** : avec nécrose tubulaire aiguë est une complication fréquente chez l'adulte, mais rarement vue chez l'enfant.

Elle est entièrement réversible si le patient est maintenu en vie assez longtemps, par exemple, par dialyse péritonéale, d'habitude entre quelques jours et 3 semaines. L'insuffisance rénale est plus fréquemment liée à une hypotension artérielle ou à un état de choc.

- **L'œdème pulmonaire et le syndrome de détresse respiratoire (SDR)** : l'œdème pulmonaire (non cardiogénique) peut être la conséquence d'un remplissage liquidien excessif par perfusion intraveineuse, avec une perméabilité capillaire accrue, particulièrement en cas d'insuffisance rénale associée. Le SDR chez l'adulte paraît être dû à un effet direct des parasites séquestrés dans les poumons, peut-être par l'intermédiaire de la libération de cytokines. Chez l'enfant en zone d'endémie, la cause principale de la détresse respiratoire serait l'acidose métabolique.

- **L'hémoglobinurie** : résulte de la rupture rapide des globules rouges dans la circulation (hémolyse intravasculaire massive).

- **L'ictère** : est plus fréquent chez l'adulte que chez l'enfant et est dû en partie à l'hémolyse et en partie à l'insuffisance hépatique.

- **L'état de choc** : est dû à un débit cardiaque insuffisant et une mauvaise perfusion tissulaire. Chez certains patients il peut être associé à une bactériémie.

- **La thrombopénie** : au cours du paludisme à *P. falciparum*, le nombre des plaquettes est typiquement bas. Néanmoins, les hémorragies spontanées sont rares à la fois chez l'enfant et l'adulte. Quand elles se produisent, elles sont la conséquence d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

### **3.3.4.2. Manifestation clinique du paludisme grave**

#### **a) L'accès perniciosus**

##### **❖ Mode de début**

La survenue est brutale. Parfois on décrit une phase de pré perniciosus avec une augmentation du syndrome algique et apparition de trouble neuropsychique. Habituellement le premier signe est la fièvre (37,5-41°C) ; suivie par un refus de nourriture et de boisson. Les vomissements et la toux sont fréquents. La diarrhée est rare.

Les convulsions surviennent fréquemment avant ou après le début du coma [42]. L'état de conscience est évalué selon le score de Blantyre (11.2 annexes.1).

##### **❖ Terrain**

Il atteint principalement le sujet non immun (enfants, femmes enceintes, sujets neufs) ou après des accès simples à répétition.

##### **❖ Symptomatologie**

C'est typiquement une encéphalopathie aiguë fébrile : la température variant entre 36 et 40°C ou plus, comportant typiquement un coma profond. Les signes d'accompagnement sont les convulsions qui peuvent être de type tonico-clonique, avec une topographie généralisée ou une raideur modérée de la nuque.

##### **❖ L'examen du malade peut révéler**

- une sudation importante ;
- la majorité des malades présente une respiration stertoreuse ou ample suggérant alors une acidose ;
- parfois un encombrement trachéo-bronchique ;
- un examen cardiaque habituellement normal avec parfois des signes de défaillance cardiaque. La pression artérielle systolique est habituellement normale avec une augmentation de la différentielle ;
- une hépatosplénomégalie habituelle dès le début ou en cours d'évolution
- au point de vue neurologique on retrouve une hypotonie ou une hypertonicité généralisée avec aréflexie, l'absence de signe de déficit focalisé ;
- dans certains cas des troubles posturaux à type de décortication, décérébration ou d'opisthotonos ;
- parfois on observe une forte contracture des mâchoires et des grincements des dents (bruxisme) [41] ;



- les réflexes pupillaires à la lumière sont habituellement maintenus, il n'y a pas d'œdème papillaire ;
- l'examen ophtalmologique peut retrouver une hémorragie rétinienne, un œdème de la rétine [38], des troubles de la convergence, une déviation conjuguée des yeux vers un côté ou une divergence oculaire
- les hémorragies spontanées cutanées ou du tractus gastro-duodéal sont rares [41] ;
- les formes non comateuses sont essentiellement psychiques : confusionnelles ou ébrieuses mais toujours fébrile.
- la forme algique avec hypothermie modérée et état de choc est rare.

#### ❖ **Complications**

Elle sont nombreuses : hémorragie avec CIVD, insuffisance rénale aiguë, œdème aigu des poumons, infections surtout broncho-pulmonaires, collapsus, choc hypovolémique.

#### **b) L'anémie sévère**

L'anémie est une forme de présentation fréquente du paludisme chez les enfants. L'enfant sévèrement anémié présente les signes suivants :

- Une pâleur cutanée et conjonctivale très marquée, souvent un ictère qui peut être franc ou modéré ;
- Des manifestations cérébrales : confusion, agitation, coma ;
- Des manifestations cardiologiques : rythme de galop, souffle systolique, tachycardie, insuffisance cardiaque ;
- Des manifestations pulmonaires ; polypnée, tirage sous et intercostal, œdème pulmonaire
- Des manifestations ophtalmiques à type d'hémorragie rétinienne ;
- Une hépatomégalie et/ou splénomégalie [41].

#### **c) L'insuffisance rénale**

En tant que complication du paludisme, l'insuffisance rénale ne touche pratiquement que l'adulte. On observe une augmentation de la créatinine et de l'urée sérique, une oligurie, et finalement une anurie due à une nécrose tubulaire aiguë. L'insuffisance rénale est en général de type oligurique mais peut prendre une forme polyurique [41].

#### **d) L'œdème pulmonaire**

C'est la complication du paludisme grave la plus redoutable et qui dans son sillage est responsable d'une létalité très élevée (plus de 50 %). L'œdème pulmonaire peut apparaître plusieurs jours après le traitement, à un moment où l'état général du patient s'améliore et où la parasitémie périphérique diminue. Il doit être distingué de l'œdème pulmonaire iatrogène résultant d'une surcharge volémique.

Le premier signe de l'imminence de l'œdème pulmonaire est une augmentation du rythme respiratoire qui précède l'apparition des autres signes :

Détresse respiratoire avec à l'auscultation de râles diffus en marée montante associée à une expectoration mousseuse souvent teintée de sang.

En plus, l'hypoxie peut entraîner les convulsions, une détérioration de l'état de conscience et le patient peut mourir en quelques heures [34].

#### **e) L'hypoglycémie**

On s'accorde de plus en plus à reconnaître que l'hypoglycémie est une manifestation du paludisme à *Plasmodium falciparum*. Elle survient principalement chez 3 groupes de patients :

- les cas graves, en particulier chez les enfants âgés de moins de 3 ans.
- les cas traités aux sels de quinine, à la suite de l'hyper insulinémie quininique.
- les femmes enceintes.

Chez le patient conscient, le tableau clinique comporte les symptômes classiques d'anxiété, sueurs profuses, dilatation des pupilles, dyspnée, oligurie, sensation de froid, tachycardie, et de sensation ébrieuse. Ce tableau peut évoluer vers la détérioration de la conscience et l'apparition des convulsions généralisées, la posture en extension, le choc et le coma.

Cliniquement l'hypoglycémie peut passer inaperçue dans la mesure où ces manifestations sont semblables à celle du paludisme cérébral.

#### **f) Le collapsus cardiovasculaire**

Ces patients sont admis en état d'effondrement cardiovasculaire avec une tension artérielle systolique < 80 mmHg (adulte), et 50 mmHg (enfant). Cliniquement la peau devient froide, moite et cyanosée ; les veines périphériques sont encollées, le pouls est rapide et dans certains cas non perceptible

#### **g) Les hémorragies spontanées et la coagulation intra vasculaire disséminée**

On observe des hémorragies gingivales, des épistaxis, des pétéchies et des hémorragies sous conjonctivales. La CIVD est un phénomène rare et s'accompagne d'hématémèse ou de méléna. La thrombopénie est fréquente et sans lien avec les autres paramètres de la coagulation ni avec la concentration plasmatique en fibrinogène et la plus part du temps, elle ne s'accompagne pas d'hémorragie. La numération plaquettaire devient en générale normale suite au traitement antipaludique correct.

#### **h) La déshydratation et les troubles acido basiques**

Se manifestent par des signes d'hypovolémie, avec pression veineuse jugulaire basse, hypotension orthostatique et oligurie avec densité élevée des urines ; des signes de déshydratation avec diminution de la circulation périphérique, la respiration profonde, le turgor cutané diminué, le pli cutané persistant, l'urémie augmentée ( $> 6.5\text{mmol/l}$ ), la soif, la perte de 3 à 4 % de la masse corporelle totale, les signes d'acidose métaboliques.

#### **i) L'hyperparasitémie**

En règle générale, et plus particulièrement chez le sujet non immun, les densités parasitaires élevées (supérieures à 5 %) et la schizontémie périphérique sont associées à une gravité majeure. Toutefois, en zone de forte endémie l'enfant peut tolérer de fortes parasitémies souvent cliniquement muettes [41].

#### **j) L'hyperpyrexie**

La fièvre élevée est un signe habituel des accès graves de paludisme à *Plasmodium falciparum*, Les fièvres au dessus de  $39.5^{\circ}\text{C}$  sont associées à une augmentation de la fréquence des convulsions, les fièvres entre  $39.5^{\circ}\text{C}$  et  $42^{\circ}\text{C}$  à un délire et au delà à un coma.

Ces hyperthermies peuvent être la cause de séquelles neurologiques graves et permanentes. Chez la femme enceinte elles sont responsables de souffrance fœtale.

#### **k) La fièvre bilieuse hémoglobinurique**

Elle survient chez les adultes autochtones ou expatriés en zone d'endémie de *P. falciparum*, ayant des antécédents d'accès palustres, prenant irrégulièrement de la quinine ou d'autres amino-alcools (halofantrine, méfloquine). Une nouvelle prise de l'antipaludique déclenche chez le patient sensibilisé une hémolyse aiguë avec fièvre, choc, anémie et hémoglobinurie (urines brunes). La parasitémie est faible ou nulle.

Elle est à différencier de l'hémolyse provoquée par les amino-8-quinoléines (primaquine), les sulfamides ou les sulfones chez les déficitaires en G6PD. Elle est également à différencier de l'hémolyse aiguë, associée à une forte parasitémie qui est un signe de paludisme grave.

#### **l) Évolution**

Elle se fait rapidement vers la mort en l'absence de traitement. Après un traitement bien conduit l'évolution peut se faire vers une guérison avec ou sans séquelles. Les séquelles surviennent particulièrement dans les cas compliqués par une hypoglycémie. Elles peuvent être : une hémiplégie, une cécité corticale, une ataxie une

spasticité généralisée, une aphasie, des troubles de comportement et d'autres atteintes neurologiques focalisées.

Un certain nombre d'enfant (5-10 % environ) qui survivent au paludisme cérébral gardent des séquelles neurologiques à long terme [41].

### **3.4. Diagnostic biologique [2, 3, 20]**

#### **3.4.1. Eléments d'orientation**

##### **3.4.1.1. Argument épidémiologique**

Dans les pays non endémiques, la notion de séjour en zone endémique ou de voyage en zone tropicale permet d'orienter le diagnostic devant une symptomatologie évocatrice.

Au Mali et en Afrique au sud du Sahara on considère l'âge, la grossesse (surtout la primigeste), la saison de transmission, la résidence urbaine ou rurale.

##### **3.4.1.2. Arguments biologiques de présomption**

L'hémogramme révèle une anémie normochrome, plus intense dans le cas de *P. falciparum*, une formule leucocytaire normale dans la plupart des cas, parfois une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles observée chez l'enfant et dans l'accès pernicieux, ou d'autres fois, une leucopénie plus souvent observée dans les accès de réviviscence schizogoniques et au cours du paludisme viscéral évolutif, une thrombopénie inférieure ou égale à 100000/ $\mu$ l d'apparition précoce.

Le bilan hépatique montre une augmentation du taux de la lactate déshydrogénase (LDH) et de la glutamate pyruvate transaminase (GPT), une baisse du rapport albumine/globuline, une baisse de cholestérol et une augmentation de taux des triglycérides dans les premiers jours d'un accès aigu.

#### **3.4.2. Diagnostic parasitologique**

C'est un diagnostic d'urgence. Il consiste à mettre en évidence le parasite présent dans le sang permettant de faire un diagnostic de certitude de l'infestation palustre. Il est fait essentiellement par l'examen microscopique d'étalements de sang mince (frottis sanguins) ou épais (goutte épaisse) colorés.

##### **3.4.2.1. Examen microscopique**

Le sang capillaire (1-2 gouttes) est prélevé après piqûre au doigt ou chez l'enfant au lobe de l'oreille ou au talon. On confectionne un frottis et/ou une goutte épaisse qui seront colorés. L'examen microscopique consiste à rechercher, identifier l'espèce plasmodiale et ses formes évolutives et à faire la numération des parasites.

### **a Le frottis Mince (FM) :**

Le frottis mince est utilisé dans le diagnostic d'urgence du paludisme. Une goutte de sang prélevée au bout du 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> doigt est déposée à l'extrémité d'une lame porte-objet, une deuxième lame qu'on incline à environ 45° est amenée au contact de cette goutte de sang, puis dans un mouvement régulier et ininterrompu, la lame inclinée entraîne derrière elle le sang qui s'étale en une couche fine. La préparation est d'abord fixée au méthanol absolu pendant quelques secondes avant d'être colorée au Giemsa. Ce frottis montre des parasites dont le cytoplasme est bleu et le noyau rouge.

La lecture est faite au microscope optique à immersion à l'objectif 100X. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'hématies parasitées.

Les avantages de cette technique sont sa rapidité et la mise en évidence de l'espèce plasmodiale en cause. Cependant, le frottis mince ne permet pas de détecter les faibles parasitémies (moins de 200 parasites/ $\mu$ l)

### **b la Goutte épaisse (GE) :**

C'est une technique de microconcentration sur lame. Une petite goutte de sang, prélevée au troisième ou au quatrième doigt est déposée au milieu d'une lame porte-objet. Avec le bout d'une seconde lame, la goutte est uniformément étalée sur une surface de 1 à 1,5 cm de diamètre. Elle est colorée après séchage à la température ambiante au Giemsa dilué à 3% pendant 30 mn et lue au microscope à l'objectif 100X. Elle doit être effectuée par un technicien spécialisé. Son principal avantage est le diagnostic de la maladie dans les cas de faibles parasitémies (10 à 20 parasites/ $\mu$ l de sang) et de permettre de quantifier la parasitémie. Les résultats sont exprimés en nombre de parasites/ $\mu$ l de sang. La GE permet de calculer les indices épidémiologiques (l'indice plasmodique et l'indice gamétocytaire).

### **c Test QBC (Quantitative Buffy-Coat) :**

C'est une méthode d'immunofluorescence directe. Le principe consiste à mettre en évidence les parasites colorés à l'acridine orange. La méthode consiste à concentrer une petite quantité de sang par centrifugation dans un micro tube à hématocrite. Les globules rouges parasités se trouvent à la surface de la couche de globules rouges, à l'interface entre les leucocytes et les hématies saines. L'acridine orange, agent intercalant spécifique des acides nucléiques, contenu dans les noyaux fait apparaître le parasite avec une fluorescence vert ou jaune-orangée à l'intérieure de l'hématie.

Le QBC a une sensibilité supérieure à celle de la goutte épaisse. Elle est intéressante dans les formes pauci parasitaires, dans la surveillance de l'évolution de l'infection.

Ses inconvénients sont : la difficulté du diagnostic d'espèce ; la nécessité d'avoir un équipement coûteux, le microscope à fluorescence.

#### **3.4.2.2. Tests rapides de détection d'antigènes du plasmodium**

Des bandelettes de nitrocellulose sont utilisées pour réaliser la détection de la protéine (pfHPR2) pour le test de Parasight F® ou d'enzymes parasitaires (pLDH) pour le test d'OptiMAL-IT®. Ces tests ne nécessitent qu'un minimum de matériel et une formation minimale. Leur interprétation est simple.

##### **a) Le Parasight F®**

Son principe consiste à mettre en évidence dans le sang total, la protéine II riche en histidine de *P. falciparum* (HPRII=*P. falciparum* Histidine rich protein2).

La protéine pfHPR2 est relativement spécifique de ce parasite. L'utilisation de bandelettes sur lesquelles ont été fixés des anticorps anti-pfHPR2 donne une idée exacte de la présence ou non de parasite dans l'échantillon.

Ce test a l'avantage d'être manuel et rapide pour le diagnostic du paludisme à *P. falciparum*. Le kit est transportable partout, et de manipulation facile. Cependant, il n'apporte pas de données quantitatives. D'autre part, ce test reste positif de nombreux jours après la disparition des parasites.

##### **b) L'OptiMAL-IT**

Le principe de ce test est de détecter une enzyme métabolique intracellulaire abondante produite par les plasmodies dans le sang. Cette enzyme, la lactate déshydrogénase plasmodiale (pLDH), est produite par les formes asexuées (trophozoïtes) et sexuées (gamétocytes) du parasite et elle est rapidement détectée par une série d'anticorps monoclonaux dirigés contre des isoformes de l'enzyme permettant de faire une différenciation entre les espèces plasmodiales. Il n'y a aucune réaction croisée avec la LDH humaine. Des bandelettes de nitrocellulose sont utilisées pour réaliser la détection de la pLDH.

Ce test est plus performant que le précédent et mieux adapté au diagnostic de l'infection aïgue, car l'enzyme est détectée quand le parasite a un métabolisme actif.

Malgré le confort et les qualités de ces tests, ils ne peuvent remplacer à 100% à ce jour, l'observation microscopique d'un frottis mince et d'une goutte épaisse.

### **3.5. Les médicaments antipaludiques (15, 16, 17, 25)**

#### **3.5.1. Les schizontocides naturels :**

##### **3.5.1.1. Les alcaloïdes du Quinquina :**

La quinine est la plus ancienne (découverte depuis le 18<sup>ème</sup> siècle) et la plus utilisée des alcaloïdes du quinquina. Ses propriétés pharmacologiques et en particulier la possibilité de l'administrer par voie intra veineuse ou intra rectale en ont fait le médicament de choix dans le traitement du paludisme grave. La résistance à la quinine est rare et confinée à certaines zones en Asie du Sud-Est. La quinine est donnée à la posologie de 24 mg/kg/j (quinine base) en 3 administrations à 8 heures d'intervalle.

- **Les effets secondaires :** les plus fréquent rencontrés suite à la prise de la quinine sont : (i) le cinchonisme, qui est une atteinte cochléo-vestibulaire avec bourdonnements d'oreilles, hypoacousie, vertiges et tremblements ; (ii) l'hypoglycémie lors du traitement par voie parentérale, en particulier chez la femme enceinte et l'enfant ; corrigé par l'administration de la quinine dans du sérum glucosé à 10% ;
- (iii) le risque d'atteinte du nerf sciatique lors des injections par voie intra musculaire et la possibilité de nécrose et d'abcédation au point d'injection.

Les surdosages entraînent rapidement des troubles cardiaques graves avec collapsus cardio-vasculaire, trouble de la conduction intra ventriculaire et auriculo-ventriculaire.

La voie intramusculaire doit être évitée si possible compte tenu du risque important de nécrose locale et de paralysie sciatique, ainsi que du manque d'efficacité observé dans le traitement des formes déjà évoluées. Les essais concluants de l'administration par voie intra rectale de ce produit devraient pallier ces inconvénients dans un futur proche [9,10].

La quinine n'est pas tératogène, ni abortive à dose thérapeutique et n'est pas contre indiquée pendant la grossesse. Elle peut accélérer un travail en cours du fait d'une faible activité ocytotique. La quinine n'est pas contre indiquée que chez les sujets allergiques et chez les patients ayant un risque de survenue d'une fièvre bilieuse hémoglobinurique.

- **Le mécanisme d'action :** la quinine est un schizonticide avec une action préférentielle sur les formes jeunes. Elle agit essentiellement sur les formes érythrocytaires asexuées de toutes les espèces de *plasmodium*. La quinine se fixe sur



l'ADN parasite et inhibe la formation de l'hémozoïne par fixation sur la protoporphyrine IX.

La quinine est rapidement absorbée par la muqueuse gastro intestinale. La concentration sanguine maximale est obtenue 1 à 2 heures après l'absorption. Elle se lie aux protéines plasmatiques et traverse la barrière placentaire ; une petite quantité passe dans le liquide céphalo-rachidien. Elle est excrétée rapidement dans les urines sous forme hydroxyde.

L'excrétion commence 15 mn après l'absorption, devient maximale 4 heures après et est complète en 24 heures. Cette cinétique rend nécessaire, de répéter la dose journalière.

La quinine a une action rapide mais est également rapidement éliminée. Les doses généralement préconisées sont de 1,50 à 2g par 24h, soit 24mg/kg/j. de quinine base répartie en 3 administrations de 8 mg/kg pendant 5 à 7 jours. Elle peut être administrée par voie orale ou par voie parentérale. Les injections intra musculaires doivent être effectuées selon un mode opératoire normalisé et dans les conditions d'asepsie rigoureuse. La quinine peut être utilisée en perfusion intraveineuse lente dans le sérum glucosé hypertonique.

La quinidine est utilisée en perfusion intra veineuse à la dose de 30 à 35mg/kg/24 heures.

Les formulations en suppositoires n'existent plus, car leurs excipients retardent la diffusion. En plus ils sont relativement agressifs pour la muqueuse rectale et ne permettent pas une bonne bio disponibilité de la quinine.

C'est ce qui conduit à étudier l'administration de la forme intra rectale compte tenu aussi de la rapidité d'action du Quinimax par voie intra rectale.

### 3.5.1.2. L'artémisinine et ses dérivés

L'artémisinine ou Quighaosu est le principe actif isolé d'une plante chinoise *Artemisia annua* utilisée en traitement traditionnel du paludisme en Chine. Les dérivés semi synthétiques plus actifs ont été développés pour le traitement des infections à *P. falciparum* multi-résistantes. Il s'agit de :

- **l'arthémether** : dérivé liposoluble (Paluther®) solution à 8 %, administrée en injection intramusculaire à la dose de 3,6 mg/kg le premier jour, puis 1,8 mg/kg/j. les 4 jours suivants.
- **l'artésunate** (Arsumax®) dérivé hydrosoluble présenté en comprimés de 50 mg, et administré à la dose de 4 mg/kg le 1<sup>er</sup> jour en 2 prises orales, puis 2mg/kg les 4 jours suivants en 1 prise orale. Parmi les antipaludiques l'artémisinine et ses dérivés possèdent

la plus grande rapidité d'action (24 à 48 heures) mais leur très courte demi-vie (4heures) entraîne, lorsqu'ils sont administrés seuls, des rechutes à court terme à l'arrêt du traitement.

### 3.5.2. Les Schizontocides de synthèse

#### 3.5.2.1. Les Amino-4-quinoléines

- **La chloroquine** (*Nivaquine*®) du fait de la résistance des souches de *P. falciparum* à la chloroquine, ce produit a perdu son rang d'antipaludique de première intention dans le traitement du paludisme.
- **L'amodiaquine** (*Flavoquine*®, *Camoquine*®), molécule proche de la chloroquine, reste active sur les souches modérément chloroquinorésistantes. Elle est administrée par voie orale à la dose de 30 mg/kg en 3 jours. Elle est formellement déconseillée en prophylaxie, en prise répétée, en raison d'une éventuelle toxicité hépatique ou hématologique.

#### 3.5.2.2. Les Amino-alcools

- **L'halofantrine** (*Halfan*®), utilisé en traitement curatif uniquement est déconseillée pendant la grossesse. Présenté en comprimés dosés à 250 mg et en suspension buvable, elle est administrée en 3 doses de 25 mg/kg espacées de 6 heures.
- **La méfloquine** (*Méphaquin*®, *Lariam*®), réservée au traitement ou à la prophylaxie du paludisme simple à *P. falciparum* multi-résistants, n'est pas conseillée aux doses curatives en début de grossesse. Elle est commercialisée en comprimés dosés à 50mg (*Méphaquin*®), ou 250 mg base (*Lariam*®). La posologie est de 25 mg/kg en 2 ou 3 prises à 8 heures d'intervalles sur 24 heures.

#### 3.5.2.3. Les Associations avec la Pyriméthamine :

- **La sulfadoxine-pyriméthamine (SP)** (*Fansidar*®), réservée aujourd'hui au traitement intermittent à visée préventive (TPI) du paludisme pendant la grossesse. Se présente en comprimés dosés à 500mg de sulfadoxine et 25mg de pyriméthamine et en ampoule injectable par voie IM (400mg de sulfadoxine et 20mg de pyriméthamine). La posologie est de 3 comprimés ou de 2 ampoules en injectable en une prise chez l'adulte.

### 3.5.3 Les nouvelles combinaisons thérapeutiques

Elles sont préconisées dans le but d'améliorer l'efficacité du traitement et de prévenir la chimiorésistance.

#### 3.5.3.1. Les combinaisons thérapeutiques fixes

- **Artémether (20 mg) + Luméfantrine (120 mg)** (*Coartem*®, *Riamet*®). Cette association combine l'action puissante et brève de l'Artémether à celle plus lente mais plus prolongée de la Luméfantrine. Elle est indiquée dans le traitement des accès non compliqués dus à *P. falciparum*. Chez l'adulte la posologie est de 4 comprimés suivis

de 4 autres comprimés 8 heures, 24, 36, 48 et 72 heures plus tard, la dose totale étant de 24 comprimés. Chez l'enfant, la prise est fractionnée selon le poids corporel : de 10 à 14 kilos : 1 comprimé par prise ; de 15 à 24 kilos : 2 comprimés par prise ; de 24 à 34 kilos : 3 comprimés par prise ; >34 kilos : 4 comprimés par prise ; et 6 prises pendant 3 jours.

D'autres combinaisons thérapeutiques intéressantes à base d'artémisinine pour le traitement du paludisme simple, comprennent : la combinaison Artésunate+Amodiaquine (Arsucam®), Artésunate+Sulfadoxine-Pyriméthamine, et Chloproguanil+ Dapsone + Artésunate (Lapdap plus). Certaines de ces combinaisons sont en cours d'évaluation dans les essais cliniques.

- *Atovaquone + Proguanil (Malarone®)* présentée en comprimés dosés à 250 mg d'Atovaquone et 100 mg de Proguanil à usage pour les adultes. Indiquée dans le traitement des infections à *P. falciparum* multi-résistants, à la posologie de 4 comprimés par jour pendant 3 jours.
- *Chloproguanil + Dapsone (Lapdap)* : combinaison en cours d'évaluation.

#### **3.5.3.2. Les combinaisons thérapeutiques libres**

- *Méfloquine + Artésunate* pour le traitement des accès non compliqués à *P. falciparum* résistant à la chloroquine et à la SP.
- Quinine + Tétracycline ou Doxycycline
- Clindamycine + Quinine

#### **3.5.4. Médicaments retenus par le PNLP au Mali**

Le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) du Mali avait retenu en 1993, la chloroquine en traitement de première intention des accès simples et pour la prophylaxie chez les femmes enceintes ; la sulfadoxine-pyriméthamine en traitement de deuxième intention (en cas d'intolérance ou d'échec thérapeutique à la Chloroquine) ; et les sels de quinine pour la prise en charge des cas graves et compliqués.

Actuellement les recommandations du PNLP ont changé du fait de la propagation de la résistance des parasites à la chloroquine et du potentiel de la sulfadoxine-pyriméthamine dans le traitement intermittent chez la femme enceinte. La politique de prise en charge du PNLP recommande l'artémether-luméfantine (Coartem®) ou l'artésunate-amodiaquine dans le traitement du paludisme simple ; le traitement présomptif intermittent (TPI) par la SP dans la prévention du paludisme au cours de la grossesse ; le traitement du paludisme grave par les sels de quinine ; le traitement du paludisme chez la femme enceinte par les sels de quinine, comme dans les cas graves. En plus le PNLP recommande une utilisation massive des moustiquaires imprégnés

d'insecticides pour la prévention du paludisme dans les groupes cibles : enfants et femmes enceintes.

### **3.5.5. Les erreurs fréquentes dans la prise en charge du paludisme grave et compliqué chez l'enfant**

- Temps prolongé de la prise en charge (diagnostic et traitement)
- Manque d'anamnèse concernant les voyages et déplacements du patient
- Sous estimation de la gravité
- Problèmes techniques (frottis mal fait, microscope défectueux, lame sale)
- Manque de diagnostic des complications et des affections associées
- Erreurs dans l'administration des liquides et électrolytes
- Complications iatrogènes (risque de pneumonie par aspiration si patient n'est pas couché sur le côté et escarre si le changement de côté n'est pas effectué toutes les 2 heures ;
- Erreurs dans le traitement spécifique anti paludique : retard de mise en route, abstention injustifiée, mauvais dosage, utilisation inappropriée de la dose initiale, voie d'administration dangereuse, arrêt injustifié du traitement, absence de contrôle du débit de perfusion, absence de prise en compte de l'effet cumulatif des anti paludiques
- Non reconnaissance d'une détresse respiratoire
- Négligence des convulsions
- Anémie grave non reconnue ou non traitée

## **3.6. RAPPEL SUR LA VOIE D'ADMINISTRATION INTRA RECTALE**

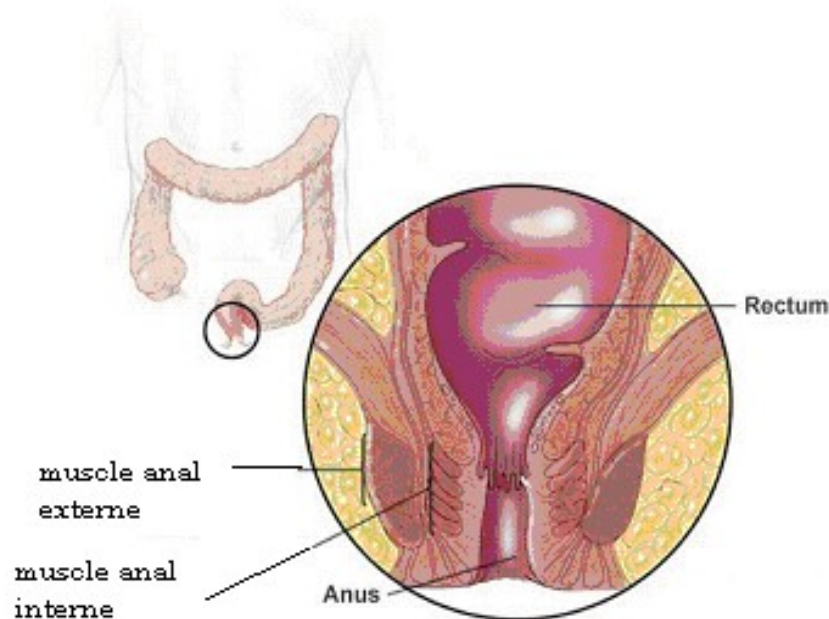
### **3.6.1 Anatomie du rectum [26]**

Le rectum est la portion terminale du gros intestin. De forme rectiligne, située entre le côlon sigmoïde et le canal anal, et il se termine par l'anus. La jonction rectosigmoïdienne est arbitrairement située au niveau de la partie moyenne du sacrum et peut être marqué par un rétrécissement. Le rectum ne peut être mieux délimité du colon sigmoïde, en passant de l'un à l'autre les changements de structures sont très graduels. La limite inférieure du rectum est située à la face supérieure du diaphragme pelvien. La jonction ano-rectale est marquée par le muscle pubo-rectal qui le cravate par derrière.

Le rectum mesure environ 15cm de long. Il est plus étroit à sa jonction avec le côlon sigmoïde. Sa partie la plus large, l'ampoule rectale, est située juste au dessus du diaphragme pelvien : elle peut subir une distension considérable.

Quand le rectum est vide, ses parois antérieure et postérieure sont en contact. La forme du rectum dépend de sa plénitude ou de sa vacuité. Elle varie aussi avec l'individu. Le rectum est beaucoup plus étroit et relativement plus gros chez l'enfant que chez l'adulte.

Le rectum sert de réservoir aux selles (excréments, matières fécales) et, grâce à l'appareil sphinctérien de l'anus permet le contrôle de la continence anale et de la défécation



<http://images.google.fr/images?>

[q=+rectum&svnum=10&hl=fr&lr=&start=20&sa=N](http://images.google.fr/images?q=+rectum&svnum=10&hl=fr&lr=&start=20&sa=N)

[www.massgeneral.org](http://www.massgeneral.org)

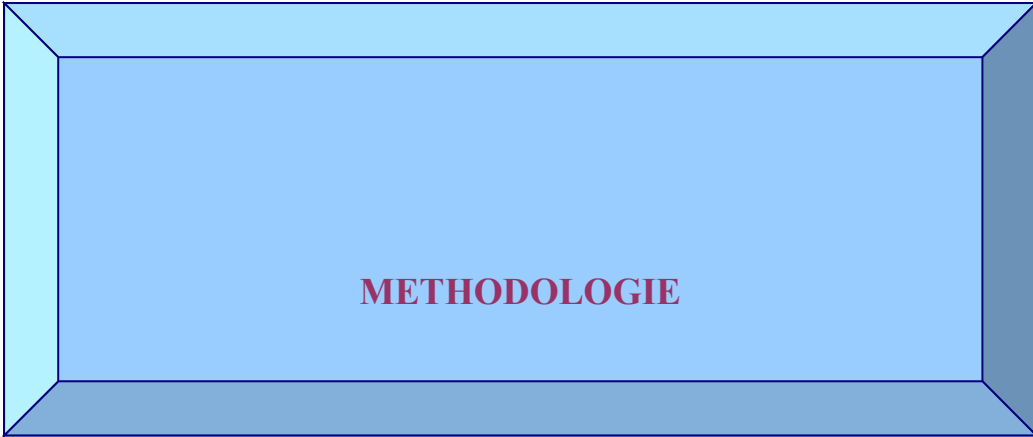
### **3.6.2. Administration par la voie intra rectale**

Les indications de la voie rectale en médecine moderne ont été revalorisées sur des bases pharmacologiques rigoureuses pour l'utilisation des anti-convulsivants, des analgésiques et anesthésiques, des antibiotiques, anti-émétiques, anti-inflammatoires, des sédatifs et des antiasthmatiques [32]

En effet la configuration anatomique du drainage veineux de la muqueuse du rectum, permet que les drogues insérées dans le bas rectum sont directement drainées vers la circulation générale, tandis que celles administrées dans le haut rectum passent par le foie et y sont métabolisées. Plusieurs facteurs semblent moduler ce phénomène : les

variations anatomiques physiologiques inter-individuelles et la présence de nombreuses anastomoses existant entre les deux systèmes veineux, le niveau de diffusion de la substance, la forme galénique et la nature même de la substance [32,]. L'intérêt de ce mode d'administration pour la quinine, réside dans sa simplicité d'utilisation et dans l'obtention d'une amélioration rapide de la symptomatologie clinique [14].





## IV. METHODOLOGIE

### 4.1. CADRE DE L'ETUDE

#### 4.1.1. La région de Mopti

Mopti est la cinquième région administrative du Mali. Elle est située dans la zone sahélienne du Mali, qui va de l'hysohyète 700 mm à l'hysohyète 200 mm correspondant sur la carte à une zone d'étranglement entre les républiques sœurs de Mauritanie au Nord-ouest et du Burkina Faso au sud-est.

❖ **Elle est limitée :**

Au Nord : par la région de Tombouctou ;

A l'Est : par la région de Tombouctou et la république du Burkina Faso ;

Au sud : par les limites nord de Burkina Faso ;

A l'Ouest : par les limites Nord et Est de la région de Ségou.

Elle compte une superficie de 79 017 Km<sup>2</sup> soit 6,33% du territoire national. Elle compte 8 cercles, 55 arrondissements, 2038 villages repartis en communes.

La région est divisée en deux zones bien distinctes :

Une zone inondée : qui est la zone des bourgoutières, des rizières, de la pêche ;

Une zone exondée : qui est caractérisée par le grand plateau Dogon, les chaînes de montagnes (monts de Boni, d'Hombori) et les dunes de sables du Sénou.

❖ **Le climat** est de type sahélien avec une pluviométrie aléatoire de 350 mm à 750 mm.

La région connaît deux saisons :

- une saison sèche allant de septembre à mai avec une période fraîche de novembre à janvier ;

- une saison des pluies de juin à septembre.

❖ **Le relief** se compose de :

Des formations rocheuses dont le sommet le plus culminant est le mont Hombori (1.150 m d'altitude) ;

- le manteau sableux mourant en bordure des lacs (Kozientzé, Béma, Kogoundo, Niamgaye) et du fleuve Niger.

- Le sol de type argileux hydromorphe dans la zone inondée et il devient sableux, limoneux et graviomanes dans la zone exondée.

- La végétation est constituée d'un tapis herbacé est riche et varié.

- Les cours d'eau suivants arrosent la région : le Niger et son affluent le Diaka, le Bani, le Koli-Koli, le Bara issa, le Souron et les marigots (yames en dogon).

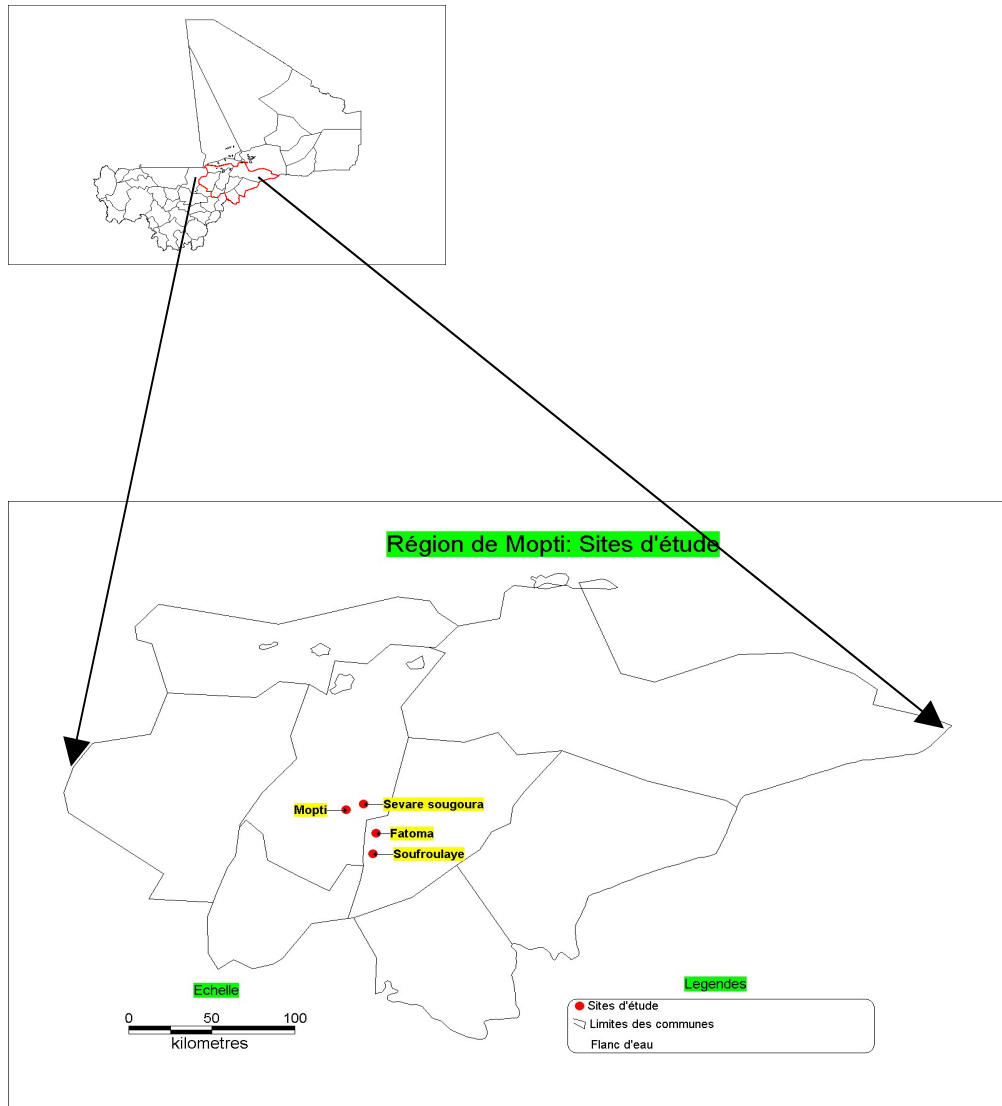


Figure : n°3 Carte du cercle de Mopti

Source : unité GIS/GPS MRTC

- ❖ **Du point de vue économique**, la région de Mopti est à vocation agro-sylvo-pastorale. Elle est la première région du Mali en élevage et elle abrite un énorme potentiel agricole, à travers les vastes plaines inondées constituées par le delta intérieur du fleuve Niger. La population de l'ordre de 2 millions d'habitants est jeune : 50% ont moins de 15 ans. Mopti est une région très cosmopolite. La population essentiellement rurale, est répartie entre les trois principales activités qui engendrent chacun un mode de vie. C'est ainsi que le peulh est éleveur, le Bambara et le Dogon agriculteurs, le Bozo et le Somono pêcheurs. Le potentiel touristique est important constitué par les

sites pittoresques du plateau Dogon, du delta du Niger, les villes et vestiges historiques.

- La ville de Mopti comporte un système de distribution d'eau potable, et des forages équipés de pompe hydraulique.
- Les infrastructures socio sanitaires de la ville de Mopti comprennent un hôpital régional, des centres de santé de référence, des centres de santé communautaires, des cabinets médicaux privés, une pharmacie nationale d'approvisionnement, de nombreuses officines de pharmacie, des laboratoires d'analyse médicale, un service d'hygiène.

#### **4.1.2. Choix de Mopti**

Cette zone a été choisie pour y conduire notre étude, car il s'agit d'une zone méso-endémique à transmission saisonnière (juin novembre) avec le pic des formes graves de paludisme survenant en fin de saison de transmission. D'après des études paludométriques conduites en 1993-94, le paludisme représentait la première cause de morbidité chez les enfants de moins de 10 ans : la prévalence du portage de *P. falciparum*, variant entre 40-80% selon les zones ; le paludisme était aussi la première cause de mortalité infantile, dans près de 30% des décès d'enfant de moins de 5 ans [22]

Le taux de fréquentation des services de santé était faible à Mopti : 0,3 nouveaux contacts par habitant et par an en 1995. Dans le but d'augmenter le nombre cas de paludisme grave notre étude a eu lieu dans plusieurs centres de santé.

#### **4.1.3. Centres de santé de l'étude**

L'étude a eu lieu au niveau de six centres de santé communautaire (CSCOM) dans cercle de Mopti, à l'hôpital régional de Mopti (HRM) et au centre de santé de référence de Sévaré.

Les CSCOM suivants ont servi de centres de recrutement des cas de paludisme grave :

- Le CSCOM de Médina-coura est situé dans la banlieue de Mopti.
- Le CSAR de Soufroulaye est situé à 24 km de Mopti (environ 12 km de Sévaré)
- Le CSAR de Fatoma est situé à 19 km de Mopti.
- Le CSCOM de Sokoura situé à 12 km de Mopti
- L'association de santé communautaire de Taikiri, Mossinkoré et Bougoufié (ASCOTAMB) est situé dans la ville de Mopti.
- Le centre de santé de référence de Mopti est situé au centre-ville de Mopti.

Tous les six CSCOM étaient dirigés par des infirmiers d'état et fournissent à la population des services de consultations médicales, de consultations prénatales d'accouchement, de soins infirmiers, de vaccination et de dépôt de médicament.

L'HRM et le CSREF de Sévaré ont servi de centres de référence pour les cas recrutés à la périphérie, au niveau des CSCOM :

- ◆ L'hôpital Sominé Dolo de Mopti, créé en 1956, est la 2<sup>ème</sup> référence médico-chirurgicale de la région, avec une capacité de 8 lits. Il est dirigé par un médecin directeur avec un personnel médical comprenant : 2 chirurgiens, 1 gynécologue, 1 stomatologue, 1 pédiatre, 1 généraliste, 1 ophtalmologue, 2 pharmaciens le personnel infirmier et biologiste dans chaque spécialité. Les services techniques sont : la pédiatrie, la médecine, la gynéco-obstétrique, l'odontostomatologie, l'ophtalmologie, la kinésithérapie, la chirurgie, le laboratoire d'analyses biologiques et la pharmacie.
- ◆ Le CSREF de Sévaré est tenu par un médecin, son personnel infirmier avec un laboratoire et une salle d'observation dotée de 6 lits. Il fournit à la population un service de consultation médicale, de consultation prénatale, d'accouchement, de vaccination, de soins infirmiers et de dépôt de médicament

## **4.2. MALADES ET METHODES**

### **4.2.1. Population d'étude**

Tous les enfants ayant un poids entre 5 et 25 kg se présentant aux centres de recrutement sélectionnés à la recherche de soins, ont été inclus dans l'étude s'ils souffraient de paludisme nécessitant un traitement par voie parentérale après que leur parent ou accompagnant ait donné un consentement éclairé.

#### **4.2.1.1 Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Enfant de poids compris entre 5 et 25 kg
- Patient présentant une suspicion d'accès palustre grave défini par les critères de l'OMS [40] ou ne pouvant recevoir un traitement per os.
- Obtention du consentement de l'adulte responsable du patient.

#### **4.2.1.2 Critères de non inclusion**

Ne pouvait être inclus dans cette étude les enfants présentant l'une des caractéristiques suivantes :

- Refus des parents
- Diarrhée
- Contre indication à l'administration de la quinine

- Pathologie anale préexistante, (rectite, fissures, anites, diarrhée chronique, prolapsus)
- Accès palustre simple pouvant être traité par voie orale selon les directives du PLNP.

#### **4.2.2. Type d'étude**

Il s'agissait d'une étude d'intervention clinique, un essai ouvert d'administration de deux doses de quinine par voie intra rectale par le personnel infirmier et médical des centres de santé du cercle de Mopti et de l'hôpital régional de Mopti, à des enfants souffrant de paludisme NPO.

#### **4.2.3. Période d'étude**

L'étude s'est déroulée du 18 août 2003 au 20 janvier 2004.

#### **4.2.4. Taille d'échantillon**

Notre échantillonnage a été exhaustif, incluant tous les enfants répondants aux critères d'inclusion sans présenter de critères d'exclusion.

#### **4.2.5. Personnel d'étude**

Le personnel de l'étude comprenait les agents de santé des centres de recrutement et de référence et les chercheurs de l'équipe du MRTC/DEAP.

- Les agents de santé suivants ont récolté les données : le médecin traitant des centres de santé de référence (HRM et CSREF Sévaré), le pharmacien de l'HRM, les 6 infirmiers chefs de poste médical (ICPM) des six centres de recrutement.
- Le personnel du MRTC/DEAP était constitué par un pharmacien superviseur chargé du suivi quotidien de l'étude, un thésard en médecine, basé à l'HRM et chargé d'aider le médecin dans la prise en charge des cas graves et le pharmacien dans la réalisation des analyses biologiques pour le diagnostic des cas et un chauffeur.

#### **4.2.6. Organisation pratique du travail**

Au début de l'étude, les infirmiers et médecins des centres de santé participant à l'étude ont été formés sur la reconnaissance d'un accès grave, la prise en charge thérapeutique initiale avant le transfert à l'hôpital et sur le bon usage du kit d'urgence pédiatrique de Quinimax® intra rectal.

Cette formation a été organisée en collaboration avec le PNLP. Les infirmiers des centres de recrutement ont été également formés à la confection des gouttes épaisses.

Au niveau des centres de recrutement, les cas ont été recrutés parmi les enfants venant en consultation régulière. Les cas répondants aux critères d'inclusion et de non inclusion étaient admis dans l'étude. L'ICPM a fait une évaluation clinique de l'enfant, a

confectionné une goutte épaisse pour lecture ultérieure au centre de référence et a administré une dose de Quinimax® par voie intra rectale. Il a également rempli un cahier d'observation (CRF CSCOM) pour chaque enfant. Ce cahier portait un numéro d'identité unique pour chaque enfant et contenait les données de l'examen clinique complet et le traitement administré.

Une fiche de consentement éclairé signée et une fiche de liaison indiquant les coordonnées de l'enfant ont été remises pour chaque enfant à l'adulte responsable et l'enfant a été ensuite référé vers le centre de santé de référence.

Les cas recrutés à l'ASCOTAMB, au CSCOM de Médina Coura et au Centre de Santé de Mopti ont été référés à l'Hôpital Sominé Dolo de Mopti. Ceux des CSCOMs de Fatoma, de Socoura et de Soufroulaye ont été référés au Centre de Santé de Sévaré.

Le transfert des enfants inclus vers les centres de référence a été assuré soit par les parents soit par l'équipe de recherche. L'enfant une fois au centre de référence, a été examiné à nouveau par le médecin qui remplissait à son tour un autre cahier d'observation (CRF Hôpital). Ce CRF Hôpital avait le même numéro d'identification unique que celui porté sur le CRF CSCOM. Une seconde goutte épaisse a été confectionnée. Le biologiste du laboratoire de l'HRM a aussi mesuré la glycémie et le taux d'hémoglobine.

A ce niveau les enfants au diagnostic confirmé de paludisme ont été repartis en deux groupes : les cas sans signes de gravité classés comme paludisme non per os ont reçu une seconde dose de Quinimax® par voie intra rectale. Les cas de paludisme grave confirmé étaient traités par le Quinimax® par voie intraveineuse. Tous les enfants ont été suivis et le CRF Hôpital complété jusqu'à ce que le relais par la voie orale soit devenu possible.

#### **4.2.7. Techniques d'étude**

##### **4.2.7.1. Examen Clinique**

###### **❖ Matériel**

- Registre de consultation ;
- Cahier de suivi clinique (CRF CSCOM et CRF Hôpital) ;
- Fiche de consentement éclairé ;
- Ecritoire (crayons, stylos)
- Stéthoscope ;
- Appareil à tension ;

- Thermomètre électronique ;
- Pèse-personne ;
- Montre électronique ;
- Mètre ruban ;
- Stock de médicaments.

#### ❖ Description du kit pédiatrique

Le kit pédiatrique d'urgence contient une ampoule de Quinimax® à diluer extemporanément dans un flacon d'eau purifiée pour préparation injectable (eau ppi), ainsi qu'une seringue canule pour administration intra rectale de la solution diluée selon le poids de l'enfant. La seringue canule est graduée en kg (11.3 annexe. 3 Schéma du kit pédiatrique)

- L'ampoule de Quinimax® de 4ml contient 770,25mg de gluconate de quinine (correspondant à 480mg de quinine base) ; 21,18mg de gluconate de quinidine (correspondant à 13,20mg de quinidine base) ; 4,24mg de chlorhydrate de cinchonine (correspondant à 3,40mg de cinchonine base) ; 4,03mg de chlorhydrate de cinchonidine (correspondant à 3,40mg de cinchonidine base) ; soit une quantité totale en alcaloïdes base de 500mg pour 4ml. L'ampoule contient comme excipients du glycérol et de l'acide chlorhydrique concentré (qsp pH 4,5).

- Le flacon d'eau contient 13,5ml d'eau purifiée pour injection.

Le contenu de l'ampoule a été entièrement dilué dans le flacon d'eau, donnant une dilution finale de 28,6mg/ml. Puis à l'aide de la seringue canule, on a retiré la quantité de solution correspondante à la dose à administrer.

#### ❖ Pesée

Les enfants ont été pesés à l'aide d'une balance convenablement étalonnée, en double pesée (mère et enfant). Le poids était exprimé en kg.

#### ❖ Prise de température

Elle était prise à l'aide d'un thermomètre électronique, placé dans le creux axillaire ;

#### ❖ Examen de la marge anale :

Cet examen a été effectué avant l'inclusion au CSCOM puis repris au centre de référence à la recherche d'une pathologie anale (rectite, anites, fissures, prolapsus).



#### 4.7.2.2. Examen Parasitologie :

##### ❖ Matériel

- Microscope optique binoculaire ;
- Glucomètre ;
- Hemoglobinomètre (Hemocue®) ;
- Coton hydrophile ;
- Papier hygiénique ;
- Alcool à 70°C ;
- Lames porte objets à bords dépolis ;
- Vaccinostyles stériles à usage unique ;
- Boite de type OMS pour la collection des lames ;
- Giemsa pur ;
- Bac de coloration ;
- Eau distillée tamponnée ;
- Compteur manuel ;
- Huile d'immersion ;
- Gants en polyvinyles ;
- Râtelier pour le séchage des lames ;
- Minuterie pour le temps de coloration (chronomètre) ;
- Calculatrice ;
- Poubelle.
- Eprouvette graduée
- Cantine pour collecte du matériel
- Registre
- Crayon/marqueur indélébile
- Blouse

##### ❖ Mode opératoire

Un doigt de la main gauche (3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup>) a été désinfecté avec un tampon d'alcool puis séché avec un coton sec. A l'aide d'un vaccinostyle à usage unique, une ponction capillaire était faite sur la pulpe du doigt. La première goutte de sang était éliminée avec du coton sec. La seconde goutte était déposée au centre d'une lame porte objet. Sur la

lame était notée le numéro d'identification unique de l'enfant, le jour d'étude, et la date du prélèvement.

Le coin d'une seconde lame était placé au centre de la goutte, puis des mouvements circulaires partant du centre vers l'extérieur, étaient imprimés à la lame, de manière à étaler le sang en un cercle d'environ 1cm de diamètre. Cet étalement de la goutte réalisait aussi la défibrination mécanique. Les gouttes épaisses ainsi confectionnées étaient placées dans les boîtes de collection type OMS pour séchage et protection contre les mouches et la poussière.

#### ❖ **Technique de coloration**

Les lames, après séchage étaient colorées dans un bac de coloration avec du Giemsa à 10% (10 ml de Giemsa pur pour 90 ml d'eau tamponnée à pH 7,2) pendant 15 minutes. Les lames étaient ensuite délicatement rincées avec de l'eau du robinet et séchées à l'air ambiant sur le râtelier.

#### ❖ **Lecture et détermination de la parasitémie**

La lecture s'est effectuée à l'objectif x100 à immersion d'un microscope optique, réalisant un grossissement de 1000. La charge parasitaire a été établie en comptant le nombre de parasites sur 300 leucocytes, en assumant le nombre de leucocytes égal à 7500 par microlitre de sang.

Soit P la parasitémie par microlitre de sang, X le nombre de parasites, et Y le nombre de leucocytes comptés. P est donnée par la formule suivante :

$$P=X*(7500/Y)$$

Toutes les gouttes épaisses ont été colorées et lues sur place par le biologiste de l'HRM. Les résultats parasitologiques étaient portés dans le registre de parasitologie et dans les CRFs. Une seconde lecture ultérieure systématique était effectuée par le personnel du DEAP pour le contrôle de qualité.

### **4.2.8. Traitements administrés au cours de l'étude**

#### **4.2.8.1. Modalités d'administration du Quinimax®**

La dose de Quinimax® administrée correspondait à la quantité de solution diluée dans la seringue canule. Les enfants ont été pesés puis la seringue canule a été remplie jusqu'à la graduation correspondant au poids de l'enfant pour obtenir la dose appropriée à administrer.

Pour chaque participant, le Quinimax®, à la dose de 20 mg/kg, a été administré par voie intra rectale (11.2 annexes 2 la procédure normalisée d'administration à l'aide du kit pédiatrique) ; puis l'enfant a été observé. Dans les cas de rejet précoce (< ½ heure), une demi-dose a été ré-administrée et l'enfant a été acheminé vers le centre de référence pour la poursuite de la prise en charge.

A ce niveau, si le paludisme grave était confirmé l'enfant recevait, 12 heures après la première dose, une seconde dose de QIR, à raison de 20mg/kg, (+/- réadministration d'une demi dose si rejet précoce). Devant tout signe d'aggravation, la prise en charge du paludisme grave conforme aux recommandations du Programme National de Lutte contre le Paludisme du Mali (PNLP) était appliquée. Si une autre affection était diagnostiquée,

sa prise en charge conforme aux normes thérapeutiques en vigueur au Mali était mise en œuvre.

#### **4.2.8.2. Traitements symptomatiques associés**

En cas de convulsions répétées, les enfants ont reçu du diazépam (0,5mg/kg) par voie IV ou du phénobarbital (0,5cg/kg) par voie IM. La fièvre a été traitée par l'acide acétylsalicylique si la température dépassait 39,5°C ou par une ventilation et des enveloppements humides si la température était inférieure à 39,5° C. En cas d'hypoglycémie, les enfants recevaient du sérum glucosé à 10% en perfusion. En cas de signe de décompensation de l'anémie ou d'hémoglobinémie inférieure à 5g/dl, une transfusion sanguine de 20ml/kg était réalisée au service de pédiatrie de L'HRM.

#### **4.2.9. Gestion et analyse des données.**

Les données ont été codées, saisies doublement, nettoyées en utilisant le logiciel Microsoft Access. Le contrôle de qualité de la saisie a été fait par le statisticien de l'étude sur 10% des dossiers saisies. L'analyse a été faite en utilisant SPSS 11.1, (Chicago, Illinois).

L'analyse a été essentiellement descriptive, basée sur les caractéristiques sociodémographiques et les critères de jugement. Les proportions ont été calculées avec un intervalle de confiance à 95%.

Le test du Khi-2 de Pearson a été utilisé pour comparer les proportions avec la correction de Yates et le test exact de Fischer dans le cas des petits échantillons. Le Khi-2 de Mc Nemar a été utilisé pour les analyses appariées. Les moyennes ont été comparées par le test t de Student avec ajustement dans le cas des séries appariées. L'analyse de la variance a été utilisée pour comparer les moyennes supérieures à deux. Les différences ont été considérées significatives si *p* était inférieur ou égal à 5%.

#### **4.2.10. Mesure des critères de jugement**

##### **4.2.10.1. Les critères de jugements principaux**

Les critères de jugement principaux étaient :

- ◆ L'acceptabilité de l'enfant, la tolérance locale et générale à court terme :
  - La réaction de l'enfant pendant l'administration : douleur exprimée (pleurs importants au moment de l'administration du produit, verbalisation).

Cette réaction a été déterminée à chaque administration du QIR par observation directe de l'enfant. Puis la réaction de l'enfant a été notée dans le cahier d'observation par le personnel investigateur du CSCOM/CSAR ou de l'HRM.

- La réaction de l'enfant après administration (pendant la demi-heure suivante) : prurit local, douleur, ténésmes, dans le cas des grands enfants)/ pleurs importants chez le petit enfant ; émission de selles molles, émission de selles avec du sang ; rougeur marge anale ; syncope.

Ces réactions ont été déterminées après chaque administration du QIR par le personnel investigateur du CSCOM/CSAR, ou de l'HRM. Ce personnel récoltait l'information par observation directe et inspection des selles émises et de la marge anale, puis remplissait la partie correspondante du cahier d'observation.

- ◆ L'acceptabilité de l'adulte responsable : a été déterminée par l'investigateur du CSCOM/CSAR et de l'HRM, en posant la question à l'adulte, après avoir vu le geste de l'administration intra rectale, quelle serait sa réaction par rapport à un nouveau traitement par voie IR. La réponse de l'adulte accompagnant l'enfant a été reportée dans la partie appropriée du cahier d'observation.

- ◆ L'acceptabilité de l'investigateur CSCOM : a été notée par l'investigateur CSCOM après chaque administration du QIR, en remplissant la partie appropriée du cahier d'observation en se prononçant sur les points suivants :

- Préparation de la solution : facile, difficile, commentaires éventuels
- Lecture des graduations : facile, difficile, commentaires éventuels
- Administration : facile, difficile, commentaires éventuels
- Ré-administration (au besoin nécessaire) : facile, difficile, commentaires éventuels

#### **4.2.10.2. Les critères de jugement secondaires**

La détermination de l'efficacité du QIR n'était pas l'objet de l'étude. L'efficacité a été mesurée par les critères de jugement suivants :

- Le temps de reprise de la voie orale
- Le temps de clairance des signes cliniques (fièvre, état général)

Ces critères de jugement ont été mesurés par l'examen clinique au niveau de l'HRM durant les 7 jours (au maximum) du suivi de chaque enfant. Les paramètres biologiques telle la parasitémie, la glycémie et le taux de l'hémoglobine ont également été déterminés pour le diagnostic du paludisme grave et son évolution sous traitement.

#### **4.2.11. Définitions opérationnelles**

Le paludisme simple a été défini comme une température axillaire  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  ou un antécédent de fièvre dans les 48 heures, associé à une parasitémie à *P. falciparum*, en l'absence de tout autre signe clinique évident pouvant expliquer la fièvre.

Le paludisme non per os a été défini comme un accès de paludisme simple associé à des vomissements importants qui rendent impossible l'administration de médicaments par voie orale

Le paludisme grave ou compliqué sévère a été défini selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 1990, avec des modifications locales dues à des contraintes de laboratoire : Présence de forme asexuée de *P. falciparum* dans le sang, (goutte épaisse positive) et d'une ou plusieurs des 10 manifestations majeures suivantes :

- Neuropaludisme (coma stade II de Blantyre ou moins)
- Crises convulsives généralisées répétées (plus de 2 par 24 heures)
- Anémie grave (hémoglobine  $< 5\text{g/dl}$  et hémocrite  $< 15\%$ )
- --Insuffisance rénale (diurèse  $< 400\text{ml}$  ou  $12\text{ml/kg/24}$ , créatininémie  $> 265\mu\text{ml/l}$ )
- Oedème pulmonaire (ou syndrome de détresse respiratoire)
- - Hypoglycémie ( $< 2\mu\text{mol/l}$  ou  $< 0,4\text{g/l}$ )
- Collapsus circulatoire
- Hémorragie diffuse (ou CIVD)
- Hémoglobinurie massive
- Acidose sanguine (pH artériel  $< 7,25$  ou bicarbonates  $< 15\text{mmol/l}$ )

Autres manifestations contingentes ne suffisant pas à elles seules à définir l'accès grave.

- Obnubilation ou prostration (coma stade I)
- Parasitémie élevée ( $> 5\%$  chez un sujet immun)
- Ictère clinique
- Hyperthermie ( $\geq 41^{\circ}\text{C}$ ) ou hypothermie ( $\leq 36^{\circ}\text{C}$ )

#### **4.2.12. Aspects éthiques**

##### **4.2.12.1. Le comité d'éthique de la FMPOS**

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique institutionnel de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie de Bamako. Ce comité d'éthique détient une assurance générale (FWA No 00001769) de l'Office Américain de la protection de l'homme en recherche clinique (OHRP).

La FWA assure que le comité d'éthique de la FMPOS est constitué et fonctionne conformément aux exigences des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) de la Conférence Internationale de l'Harmonisation (CIH) et de l'Agence Américaine des Aliments et des Médicaments (Food and Drug Administration ou FDA).

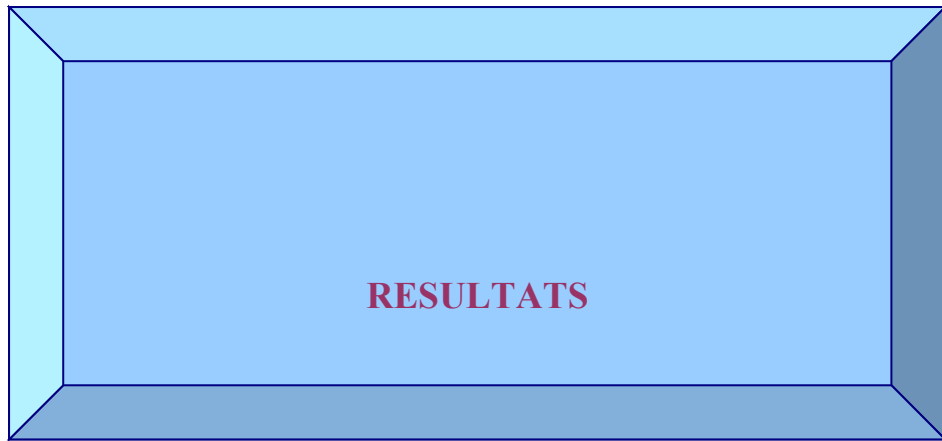
#### **4.2.12.2. La conduite éthique de l'étude**

L'étude a été conduite conformément aux principes des Bonnes Pratiques Cliniques, dans le respect de la Déclaration d'Helsinki et des lois et règlements applicables au Mali.

#### **4.2.12.3. Information et consentement éclairé des patients**

Une notice d'information a servi pour expliquer les modalités de l'étude aux parents des enfants, avant de demander leur consentement. Le contenu de la notice d'information est conforme aux stipulations des BPC. Le processus d'obtention du consentement éclairé des participants a respecté les indications du chapitre 4.8 des BPC, notamment la soumission à l'approbation du comité d'éthique de la FMPOS.





## V- RESULTATS

### 5.1. Résultats démographiques et biologiques à l'inclusion.

La dynamique d'inclusion des cas a été comme décrite dans le tableau I. Tous les patients inclus ont reçu au moins une dose de QIR au niveau du CSCOM et il n'y a eu aucun retrait de l'étude. L'analyse de l'acceptabilité, de la tolérance porte sur les 134 patients inclus.

**Tableau I :** Evolution mensuelle des cas inclus

Mois	Ni	Fi (%)	Fi cum (%)
Août	7	0.05	0.05
Septembre	50	0.37	0.42
Octobre	34	0.25	0.67
Novembre	16	0.12	0.79
Décembre	19	0.14	0.93
Janvier	8	0.06	0.99
<b>Total</b>	<b>134</b>		

Nb : Ni= effectif absolu par classe ; Fi=effectif relatif par classe ; Fi cum=effectif cumulée

**Tableau II:** Répartition de l'échantillon selon la positivité de la goutte épaisse

Goutte épaisse	Effectif	%
Positive	97	72,9
Négative	36	27,1
<b>Total</b>	<b>133</b>	<b>100</b>

Le diagnostic biologique de paludisme a été posé chez 97 patients, soit 72,9% avec une goutte épaisse positive pour *P. falciparum*.

Les tableaux suivants donnent les caractéristiques socio-démographiques de l'échantillon total et des cas de paludisme confirmé (GE+) :

**Tableau III** : Répartition de l'échantillon par centre de recrutement (CSCOM/CSAR)

<b>Site de recrutement</b>	<b>Cas avec GE+</b>	<b>%</b>	<b>Effectif Total</b>	<b>%</b>
Socoura	26	26,8	31	23,1
Fatoma	25	25,8	39	29,1
Médina Coura	18	18,6	30	22,4
CSRef Mopti	13	13,4	17	12,7
Soufroulaye	11	11,3	12	9,0
ASCOTAMB	4	4,1	5	3,7
<b>Total</b>	<b>97</b>	<b>100</b>	<b>134</b>	<b>100</b>

Les patients avec goutte épaisse positive venaient surtout de Socoura 26,8% contre 4,1% recrutés à l'ASCOTAMB qui est situé dans la ville de Mopti. 29,1% des patients recrutés sur la base du diagnostic clinique (Centre de recrutement) l'ont été à Fatoma contre 3,7% à l'ASCOTAMB.

**Tableau IV** : Répartition de l'échantillon par classe d'âge

<b>Classes d'âges en années</b>	<b>Cas avec GE+</b>	<b>%</b>	<b>Effectif Total</b>	<b>%</b>
< 1an	3	3,1	10	7,5
1 – 2 ans	34	35,1	52	38,8
3 – 4 ans	43	44,3	48	35,8
5 ans et plus	17	17,5	24	17,9
<b>Total</b>	<b>97</b>	<b>100</b>	<b>134</b>	<b>100</b>

Les enfants de moins de 5 ans représentaient 82,5% parmi les cas avec goutte épaisse positive et 82,1% pour l'échantillon total inclus.

**Tableau V:** Répartition de l'échantillon par classe de poids

<b>Classes de poids en kg</b>	<b>Cas avec GE+</b>	<b>%</b>	<b>Effectif Total</b>	<b>%</b>
5-9	12	12,4	32	23,9
10-14	63	64,9	72	53,7
15-19	19	19,6	25	18,7
20-24	3	3,1	5	3,7
<b>Total</b>	<b>97</b>	<b>100</b>	<b>134</b>	<b>100</b>

Les enfants ayant un poids entre 10 et 14 kg étaient les plus représentés.

**Tableau VI :** Répartition de la moyenne du poids par tranche d'âge observé sur l'échantillon total et du poids théorique prévu sur la seringue canule d'administration du QIR.

<b>Age</b>	<b>Poids théorique (Kg)</b>	<b>N</b>	<b>Poids moyen (Kg)</b>	<b>Intervalle de confiance à 95%</b>		<b>Min</b>	<b>Max</b>
				<i>Limite inférieure</i>	<i>Limite Supérieure</i>		
				<i>e</i>	<i>e</i>		
<1 an	5	10	6,9	5,8	7,9	5,0	10,0
1 an	10	5	8,2	7,2	9,2	7,0	9,0
>1 et <2ans		11	8,9	7,7	10,1	6,0	12,0
2-4 ans	15	84	11,9	11,3	12,5	6,0	20,0
>4 et <5ans		0					
5-7 ans	20	21	15,6	13,9	17,2	7,0	23,0
>7 et <8ans		0					
8-9 ans	25	0					
> 9 ans		3	16,7	-4,5	37,8	7,0	23,0
<b>Total</b>		<b>134</b>	<b>11,8</b>	<b>11,2</b>	<b>12,5</b>	<b>5,0</b>	<b>23,0</b>

NB : ET=écart-type ; Poids théorique=poids sur la seringue QIR ; N=effectif par catégorie ; Moyenne=poids moyen en Kg par catégorie ; Min=Poids minimum par catégorie ; Max=Poids maximum par catégorie

Ce tableau indique que le poids théorique inscrit sur la seringue du kit pédiatrique surestime le poids réel des enfants dans la population d'étude. Dans la tranche d'âge de 2-4 ans où l'effectif est le plus important (n=84), 95% des enfants avaient un poids observé

inférieur ou égal à 12,5kg, soit 2,5kg de moins que le poids théorique porté sur la seringue.

**Tableau VII** : Distribution de l'échantillon selon l'âge, le poids et la taille moyenne des patients à l'inclusion.

Variables		Effectif Total (N=134)	Cas avec GE+ (N=97)
Age (Mois)	Moyenne±ET	36,9± 24,2	37,9 ±19,4
	Minimum	1	5
	Maximum	144	120
Poids (Kg)	Moyenne±ET	11,8±3,7	12,4 ±3,3
	Minimum	5	6
	Maximum	23	23
Taille (cm)	Moyenne±ET	83,9±14,9	86,3 ±13,9
	Minimum	50	58
	Maximum	136	136

*NB ; ET= écart-type*

L'âge, le poids et la taille moyenne étaient respectivement de 37,9 mois, 12,4 kg et de 86,3 cm chez les enfants avec goutte épaisse positive.

**Tableau VIII** : Répartition de l'échantillon selon le sexe à l'inclusion.

Sexe	Cas avec GE+	%	Effectif Total	%
Féminin	49	50,5	63	47,0
Masculin	48	49,5	71	53,0
<b>Total</b>	<b>97</b>	<b>100</b>	<b>134</b>	<b>100</b>

Le sexe ratio était de 1 pour l'échantillon des enfants avec goutte épaisse positive.

**Tableau IX** : Répartition de l'échantillon selon le nombre de doses de Quinimax® intra rectal reçus.

	Cas avec GE+ (N=97)	%	Echantillon Total (N=134)	%
1 dose QIR	97	100	134	100
2 doses QIR	35	36,1	47	35,1

Parmi les 134 enfants ayant reçu la première dose de QIR 35,1% ont reçu la deuxième dose.

### 5.1.2. Distribution des paramètres biologiques dans l'échantillon

**Tableau X** : Valeurs moyennes de la parasitémie, de la glycémie et du taux d'hémoglobine (Hb) à l'inclusion.

	Effectif	Moyenne±ET	Maximum	Minimum
Moyenne géométrique de la parasitémie (Trophozoïtes/µl de sang)	97	5,3±0,9	6,3	2,4
Glycémie (mg/dl)	130	99,1±32,1	264	30
Hb (mg/dl)	130	7,6±2,4	13,9	2

*NB : ET-écart type*

La moyenne géométrique de la parasitémie après transformation logarithmique était de 5,3±0,9 trophozoïtes/µl de sang avec un maximum de 6,3 et un minimum de 2,4.

**Tableau XI** : Fréquence des gouttes épaisses réalisées au cours du suivi à l'HRM/CSREF

<i>Jours de suivi</i>	<b>Effectif Total</b> (N=134)	<b>Pourcentage</b> (%)
<i>J0</i>	134	100
J1	50	37,3
J2	20	14,9
J3	9	6,7
J4	6	4,5
J5	3	2,2
J6	1	0,7

La goutte épaisse a été reprise chez 37,3% des patients à J1 et chez seulement 0,7% à J6.

**Tableau XII** : Répartition de l'échantillon selon les classes de densité parasitaire à l'inclusion.

<b>Densité parasitaire</b>	<b>Effectif</b>	<b>%</b>
Nulle	36	27,1
1-1000	11	8,3
1001-2000	2	1,5
2001-100000	74	55,6
100001-200000	9	6,8
≥200001	1	0,8
<b>Total</b>	<b>133</b>	<b>100</b>

Au total, 7,6% des enfants avaient une parasitémie supérieure à 100 000 trophozoïtes/mm<sup>3</sup> de sang.

**Tableau XIII** : Répartition de l'échantillon selon la fréquence de l'hypoglycémie.

<b>Hypoglycémie</b>	<b>Effectif</b>	<b>%</b>	<b>IC à 95%</b>	<b>Cas avec</b>	<b>%</b>	<b>IC à 95%</b>
	<b>Total</b>			<b>GE+</b>		
Oui	26	20,00	13,79-27,53	24	25,26	17,30-34,71
Non	104	80,00	72,47-86,21	71	74,74	65,29-82,70
<b>Total</b>	<b>130</b>	<b>100</b>		<b>95</b>	<b>100</b>	

L'hypoglycémie a été observée chez 20% des patients. Dans les cas de paludisme confirmé, une légère différence non significative toutefois est observée.

**Tableau XIV** : Répartition de l'échantillon selon la fréquence de l'anémie par degré de gravité.

Anémie	Effectif	%	Cas avec	%
	Total		GE+	
Sévère (Taux Hb entre 0 et 5g/dl)	22	16,9	16	16,8
Modérée (Taux Hb entre 5,1 et 10,9g/dl)	97	74,6	73	76,8
Absente (Taux Hb $\geq$ 11g/dl)	11	8,5	6	6,3
<b>Total</b>	<b>130</b>	<b>100</b>	<b>95</b>	<b>100</b>

L'anémie a été observée d'une manière générale dans 91,5%. Ce taux atteignait 93,6% chez les individus ayant un paludisme confirmé.



## 5.2. Résultats de l'acceptabilité et de la tolérance

### 5.2.1. Acceptabilité du Quinimax® par voie intra rectale

#### 5.2.1.1. Acceptabilité après la première administration du QIR

**Tableau XV** : Répartition de l'échantillon selon les réactions particulières (cris, gémissements, mouvements) de l'enfant et des parents à la suite de l'administration d'une dose de QIR.

	Effectif Total (N=134)		Cas avec GE+ (N=97)	
	%	IC à 95%	%	IC à 95%
Réaction particulière de l'enfant	32,8	25,29-41,12	34,0	25,12-43,86
Réaction particulière du parent	8,2	4,39-13,82	7,2	3.21-13.76
Autorisation de principe du parent pour un nouveau QIR	96,2	91,93-98,62	94,8	88.95-98.09

Des réactions particulières ont été observées chez 32,8% des enfants et 8,2% des parents à la suite de l'administration du QIR. Cette acceptabilité générale de la voie d'administration intra rectale est manifestée également dans les cas de paludisme confirmé.

### 5.2.1.2. Acceptabilité après la seconde administration du QIR

**Tableau XVI** : Répartition de l'échantillon selon la réaction particulière de l'enfant et des parents suite à l'administration d'une seconde dose de QIR

	Effectif Total (N=47)		Cas avec GE+ (N=35)	
	%	IC à 95%	%	IC à 95%
Réaction particulière de l'enfant	10,63	4,00-22,01	8,57	2,23-21,58
Réaction particulière du parent	2,13	0,11-10,02	2,85	0,14-13,29
Autorisation de principe du parent pour un nouveau QIR	97,87	89,95-99,89	97,14	86,71-99,86

A la seconde administration du QIR, 10,6% des enfants ont eu une réaction particulière sous forme de cri, de pincement des fesses au moment de l'administrer du produit et de gémissement. Par rapport à la réaction particulière post dose 1 (33%), moins du tiers des enfants ont eu une réaction particulière post dose 2. En général, le profil de réaction des enfants et des parents reste favorable à la voie intra rectale dans les cas de paludisme confirmé. Un seul parent a eu une réaction particulière à la seconde administration du QIR : il a pleuré.

**Tableau XVII** : Réaction des investigateurs des CSCOM et de HRM/CSREF face à la manipulation du kit pédiatrique

	CSCOM (N=134)	IC à 95%	HRM/CSREF (N=47)	IC à 95%
Administration facile	85,07	78,27-90,37	97,87	89,95-99,89
Stockage du kit facile	100	-	100	-
Préparation du kit facile	100	-	100	-
Lecture des graduations facile	100	-	100	-

Les investigateurs des CSCOM ont tous trouvé le stockage, la préparation et la lecture des graduations du kit faciles. Toutefois l'administration du kit posait des problèmes dans 14,9% des cas. De la même manière, 2% des investigateurs de l'HRM/CSREF avaient eux-aussi rencontré des difficultés dans la manipulation du kit pédiatrique

### 5.2.2. Tolérance locale à court terme du QIR

**Tableau XVIII** : Répartition de l'échantillon selon le rejet du produit après administration intra rectale au CSCOM (1<sup>ère</sup> administration) et à l'HRM/CSREF (2<sup>nd</sup> administration).

	Echantillon Total			Cas avec GE+		
	CSCOM (N=134)	HRM/CSREF (N=47)	<i>p</i>	CSCOM (N=97)	HRM/CSREF (N=35)	<i>p</i>
% de rejet du QIR	23,1	40,4	0,02	21,6	45,7	0,00
			3			7

La fréquence de rejet précoce a augmenté de façon significative à l'HRM/CSREF au cours de la seconde dose de QIR ( $p=0,02$ ) La même tendance a été observée dans les cas de paludisme confirmé ( $p=0,007$ ). Mais tous les cas de rejet ont fait l'objet d'une seconde administration, sans danger.

**Tableau XIX** : Symptômes cliniques observés avant et après la première administration de la première dose de QIR.

	Avant (CSCOM)		Après (HRM/CSREF)		<i>p</i>
	N=130		N=130		
	Effectif	%	Effectif	%	
Pli cutané persistant	5	3,8	21	16,2	<0,01
Anomalie de la marge anale	3	2,3	4	3,1	<i>ns</i>
Présence de sang dans les selles	1	0,8	1	0,8	<i>ns</i>
	N=115		N=115		
Selles liquides/molles	29	25,2	87	75,7	<0,01

La proportion des enfants présentant des selles liquides ou molles était de 75,7% alors que 16,2% avaient un pli cutané persistant. Vingt et un enfants (71,4%) ayant un pli cutané persistant à l'HRM ont émis des selles molles ou liquides consécutives à l'administration du QIR au niveau du CSCOM. L'administration du QIR a entraîné une augmentation significative de l'émission de selles molles ( $p < 0,01$ ) ; Celle-ci était en outre significativement associée à la persistance du pli cutané ( $p < 0,01$ ). La présence des vomissements ne modifiait pas cette association.

Les anomalies de la marge anale ont été observées à l'HRM chez 4 enfants : 3 patients ont présenté une inflammation (rougeur) de la marge anale et le quatrième a présenté un début de prolapsus rectal.

**Tableau XX** : Symptômes cliniques observés avant et après la seconde administration de la première dose de QIR.

	QIR dose 1		QIR dose 2		<i>p</i>
	N=47		N=47		
	Effectif	%	Effectif	%	
Pli cutané persistant	2	4,3	3	6,4	<i>ns</i>
Anomalie de la marge anale	1	2,1	0	-	<i>ns</i>
Présence de sang dans les selles	1	0,8	1	0,8	<i>ns</i>
Selles liquides/molles	9	19,1	21	44,7	$< 0,01$

L'administration d'une seconde dose de QIR au niveau HRM/CSREF, n'a pas augmenté de façon significative les anomalies de la marge anale ( $p > 0,05$ ) ni la présence de sang dans les selles ( $p > 0,05$ ). Par contre une augmentation significative de la proportion d'enfants avec émission de selles molles ou liquides a été observée ( $p < 0,01$ ), toutefois cela n'était pas accompagné par une augmentation significative de la proportion d'enfants présentant un pli cutané persistant ( $p > 0,05$ ). L'émission de selles molles ou liquides a été mieux tolérée par les enfants après une seconde dose de QIR.

### 5.2.3. Décès observés dans la population d'étude.

**Tableau XXI** : Liste des enfants décédés selon le numéro d'étude, le score du coma par centre, la parasitémie, la glycémie et le taux de l'hémoglobine à l'inclusion.

Numéro d'étude	Score coma (CSCOM)	Score coma (HRM/CSREF)	Parasitémie	Glycémie	Hb
005	1	3	93330	102	8,1
015	2	3	66600	36	5,3
022	1	2	211300	45	8,1
036	2	0	52350	89	10,5
074	5	1	9700	131	5,0
102	1	2	0	48	5,3
101	0	-	97775	-	-
131	0	-	0	-	-
155	0	-	12375	-	-
021	2	-	-	-	-

NB : les tirets représentent des données manquantes.

Dix décès ont été observés, soit un taux de létalité général de 7,46% (10/134) (IC à 95% [3,85-13,89]). Le taux de létalité chez les cas de paludisme biologiquement confirmé était de 7,77% (7/97), (IC à 95% [3,46-14,77]).

### 5.3. Evaluation de l'efficacité

L'analyse de l'efficacité a d'abord porté sur l'ensemble de l'échantillon puisque tous les cas ont reçu au moins une dose de QIR. L'analyse de l'efficacité a ensuite été faite sur les 97 cas pour lesquels la goutte épaisse confectionnée au niveau des centres de recrutement (CSCOM/CSAR) était positive pour *P. falciparum*.

Les tableaux XXII -XXIII présentent les résultats de l'analyse de l'efficacité sur l'échantillon total. Les tableaux XXIV - XXV présentent les mêmes résultats limités aux cas de paludisme confirmé.

### 5.3.1. Analyse de l'efficacité sur l'échantillon total.

**Tableau XXII** : Répartition des cas selon la fréquence des signes et symptômes cliniques avant et après administration du Quinimax intrarectale.

Signes/Symptômes	Avant (CSCOM) N=130		Après (HRM/CSREF) N=130		p
	Effectif	%	Effectif	%	
Fièvre	103	79,2	91	70,0	ns
Convulsions	101	77,7	97	74,6	ns
Vomissements	93	71,5	74	56,9	0,05
Pâleur	88	67,7	40	30,8	<0,0
Agitation	83	63,8	52	40,0	$\frac{1}{<0,0}$
Hallucinations	75	57,7	11	8,5	$\frac{1}{<0,0}$
Coma score $\leq 3$	71	54,6	27	20,8	$\frac{1}{<0,0}$

NB : Application du Khi2 de Mc Nemar pour séries appariées, ce qui a nécessité de limiter l'analyse aux paires complètes ayant les données aux niveaux CSCOM et HRM.

A l'inclusion au niveau des CSCOM, les symptômes les plus fréquents étaient la fièvre (79,2% des cas), les convulsions (77,7%), les vomissements (71,5%) et la pâleur (67,7%). A l'HRM et au CSREF, les convulsions et la fièvre restaient les symptômes les plus fréquents. Suite à l'administration du QIR, une réduction de la proportion d'enfants présentant des vomissements a été observée (p=0,05). Une réduction hautement significative de la proportion d'enfants souffrant de coma profond (score du coma selon la classification de Blantyre inférieure ou égale à 3) a été observée (p<0,01). L'administration du QIR a été associée à une amélioration de l'état de santé des enfants entre le CSCOM et l'HRM/CSREF. Une réduction aussi significative de la proportion d'enfants avec hallucinations et pâleur a été observée (p<0,01).

**Tableau XXIII** : Temps moyen de la reprise de la voie orale et temps écoulé entre l'administration du Quinimax intra rectal et la consultation à l'HRM/CSREF

	<b>Effectif</b>	<b>Moyenne±ET</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
Temps de reprise de la voie orale (en jours)	124	1,8±1,3	1	7
Temps moyen entre l'administration QIR et la consultation à l'Hôpital (en minute)	132	91,7±46,8	19	240

*NB : ET=écart-type*

Les enfants décédés n'ont pas été inclus dans le calcul du temps moyen de la reprise de la voie orale. Les patients ont été suivis jusqu'à un maximum de 7 jours.

### 5.3.2. Analyse de l'efficacité chez les cas confirmés de paludisme.

**Tableau XXIV** : Répartition des cas selon la fréquence des signes et symptômes cliniques avant et après administration du Quinimax intra rectal (analyse appariée).

	<b>Avant (CSCOM) N=95</b>		<b>Après (HRM/CSREF) N=95</b>		<b>p</b>
	<b>Effectif</b>	<b>%</b>	<b>Effectif</b>	<b>%</b>	
Fièvre	83	87,4	70	73,7	<0,0 <i>I</i>
Convulsions	73	76,8	71	74,7	<i>ns</i>
Pâleur	68	71,6	33	34,7	<0,0 <i>I</i>
Vomissements	67	70,5	56	58,9	<i>ns</i>
Agitation	63	66,3	40	42,1	0,02
Hallucinations	55	57,9	9	9,5	<0,0 <i>I</i>
Coma score ≤ 3	56	58,9	22	23,2	<0,0 <i>I</i>

*NB* : Application du Khi-deux de Mc Nemar pour séries appariées, ce qui a nécessité de limiter l'analyse aux paires complètes ayant les données aux niveaux CSCOM et HRM.

A l'inclusion au CSCOM, la fièvre était le symptôme le plus fréquent 87,4% suivi par les convulsions 76,8%, la pâleur 71,6%, les vomissements 70,5%. Après une dose de QIR à l'HRM/CSREF, la fièvre avait significativement baissé ( $p < 0,01$ ), mais elle affectait encore 73,7% des patients. La proportion d'enfants présentant des vomissements et des convulsions n'a pas significativement baissé.

**Tableau XXV** : Temps moyen de la reprise de la voie orale et temps écoulé entre l'administration du Quinimax® intra rectal et la consultation à l'hôpital.

	Effectif	Moyenne±ET	Minimum	Maximum
Temps de reprise de la voie orale (en jour)	90	1,6±0,9	1	5
Temps moyen entre l'administration QIR et la consultation à l'Hôpital (en minute)	96	90,6±47,1	20	240

*NB : ET=écart-type*

Les enfants décédés n'ont pas été inclus dans le calcul du temps moyen de la reprise de la voie orale. Tous les cas confirmés de paludisme qui n'étaient pas décédés avaient eu la voie orale accessible avant le terme de 7 jours de la période de suivi.

### 5.3.2. Autres analyses de l'efficacité et analyse des sous-groupes.

**Tableau XXVI** : Comparaison de la moyenne du score de coma à l'inclusion selon le site.

	Effectif	Moyenne±ET	Minimum	Maximum
AM Mopti	17	2,9±1,3	1	5
ASCOTAMB	5	4±2,2	0	5
Médina Coura	30	2,6±0,8	1	4
Socoura	31	2,5±1,5	0	5
Fatoma	39	4,5±1,2	0	5
Soufroulaye	12	2,7±1,6	0	5
<b>Total</b>	<b>134</b>	<b>3,2±1,6</b>	<b>0</b>	<b>5</b>

*NB : ET=écart-type*



La répartition de la moyenne du score de coma entre les sites d'inclusion était différente de façon statistiquement significative ( $p < 0,001$ ). A Socoura et à Médina Coura, les enfants inclus avaient une forme neurologique plus grave.

**Tableau XXVII** : Comparaison de la moyenne du score de coma au CSCOM à celle de l'HRM/CSREF (Séries appariées)

	Effectif	Moyenne±ET	t	P
Score de coma CSCOM	95	3,2±1,5	-5,491	<0,001
Score de coma HRM/CSREF	95	4,0±1,1		

*NB : ET=écart-type*

Ce tableau confirme qu'il y avait une amélioration significative du score moyen du coma après une dose de QIR ( $p < 0,001$ ).

**Tableau XXVIII** : Comparaison de la moyenne du score de coma entre l'HRM et le CSREF.

	Effectif	Moyenne±ET	Minimum	Maximum	T	P
HRM	51	4,0±1,0	1	5	-0,445	0,657
CSREF	79	4,1±1,1	0	5		

*NB : ET=écart-type*

Il n'y a pas de différence significative entre la moyenne du score du coma des deux centres de référence.

**Tableau XXIX** : Répartition des scores de coma à l'HRM/CSREF en fonction des scores de coma au CSCOM (inclusion).

	<b>Coma score ≤3 (HRM/CSREF)</b>	<b>Coma score &gt;3 (HRM/CSREF)</b>	<b>Total</b>
Coma score ≤3 (CSCOM)	23	48	71
Coma score >3 (CSCOM)	4	55	59
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>103</b>	<b>130</b>

La fréquence des cas des coma grave avec un score de Blantyre égal à 0, 1, 2 ou 3 était de 54,6% (71/130) au CSCOM et de 20,8% (27/130) à l'HRM/CSREF, ( $p < 0,001$ )... Il y avait 4 cas dont le score du coma était 4 ou 5 au CSCOM et le coma est devenu plus profond aux centres de référence avec un score de 0, 1, 2 ou 3.

**Tableau XXX** : Répartition des décès selon les classes d'âge chez les cas de paludisme confirmé.

	<b>0-2 ans</b>	<b>3-4 ans</b>	<b>5 ans et +</b>	<b>Total</b>
Décédés	2	3	2	7
Vivants	35	40	15	90
Total	37	43	17	97
<i>Fréquence</i>	<i>5,4</i>	<i>6,9</i>	<i>11,8</i>	<i>7,2</i>
<i>(%)</i>				

Un effet de l'âge sur la distribution des décès n'apparaît pas, du fait probablement, des faibles effectifs. Le Khi-2 avec la correction de Yates :  $X^2 = 0.71$  et  $p=0.7$



## **VI. DISCUSSION**

### ***6.1. La méthodologie***

Notre étude s'est déroulée dans le cercle de Mopti, ville située à 640 km au nord de Bamako. Il est situé dans la zone sahélienne où la transmission du paludisme est méso-endémique avec un indice plasmodique inférieur à 40% [22]. Au cours de cette étude, nous avons évalué l'acceptabilité, la tolérance et l'efficacité du Quinimax® en solution intrarectale dans la prise en charge du paludisme grave. L'étude a inclus 134 patients. Cette taille d'échantillon était suffisante pour juger de la validité des résultats en rapport avec les critères d'acceptabilité de la voie d'administration intra rectale.

L'étude visait à évaluer si une voie d'administration efficace et tolérée, du Quinimax® par voie intra rectale pouvait être acceptée au Mali par le personnel de santé, les enfants et leurs parents. L'efficacité et la tolérance de la voie intra rectale a été montrée par diverses études [12, 13]. L'efficacité du Quinimax® dans le traitement du paludisme grave et compliqué a été montrée [8, 12]. Nous avons adopté une méthodologie axée sur une approche descriptive et d'observation des réactions du personnel des centres de santé, des enfants et de leurs parents, suite à l'administration du Quinimax® par voie intra rectale.

### ***6.2. L'acceptabilité et de la tolérance du QIR***

❖ Le kit QIR a été accepté par la majorité des parents et des enfants atteints de paludisme non per os ou de paludisme grave dans cette étude. Le personnel de santé a également trouvé facile la manipulation du kit. Environ un tiers des enfants avait manifesté une réaction particulière au moment de l'administration de la première dose de QIR. Ces réactions ont consisté pour plus de 80% en pleurs de l'enfant, expression de sa crainte devant cette voie d'administration. A la seconde administration du QIR, 10,6% (n=47) des enfants avaient une réaction particulière, consistant à pincer les fesses. Après la première expérience caractérisée par la réaction devant l'inconnu, les enfants acceptent plus facilement une ré administration du QIR. Le niveau d'acceptabilité du QIR par les adultes responsables des enfants était encore plus net. Sur l'ensemble de l'échantillon, 8,2% avaient réagi à la suite de la première administration, l'étonnement de découvrir la voie intra rectale constituant l'essentiel de cette réaction. A la seconde administration, un seul adulte a manifesté une réaction particulière.

Au Niger et à Madagascar [7, 10, 45, 46], les études ont montré que l'acceptabilité du QIR par les populations sub-sahariennes habituées à l'usage traditionnel de lavements (lavement quotidien pour prévenir que l'enfant au dos n'ait des selles inattendues, lavement des enfants atteints de fièvre ou de diarrhée) est en général bonne et a été confirmée en zone rurale au Sénégal [32]. Toutefois, il est possible que dans certaines régions, existent des interdits ou des tabous mettant en cause l'utilisation de cette voie thérapeutique. Il serait nécessaire de mener des études socio-anthropologiques d'acceptabilité dans différentes zones, afin de mieux adapter le message aux habitudes culturelles des populations. Tout le personnel de santé de l'étude avait trouvé le kit pédiatrique QIR était facile à préparer, à stocker et à lire. A la première administration, les agents de santé avaient éprouvé des difficultés à administrer le QIR chez 14,9% des enfants. Il s'agissait d'enfants particulièrement agités et difficiles à maintenir sur place. Ces difficultés étaient plus liées aux circonstances d'administration du kit plutôt qu'à une disposition intrinsèque dans la manipulation et l'administration du contenu du kit.

❖ La tolérance de la voie intra rectale a été bonne : aucun enfant n'avait présenté de complications locales. L'utilisation d'une dilution systématique de la quinine permet d'améliorer sa tolérance locale, la quinine étant potentiellement irritante. Le profil de réactions indésirables observées à la suite de l'administration du QIR était conforme aux attentes, et aux observations des études précédentes réalisées au Burkina Faso [13], à Madagascar, au Niger [7, 9, 10, 12] et au Sénégal [10, 7, 6, 32]. L'émission de selles molles chez 75,7% après une première dose de QIR a été l'évènement indésirable (EI) le plus fréquent attribuable au QIR. Cela a probablement contribué à la déshydratation traduite par le pli cutané persistant observé chez 16% des enfants. Toutefois les selles sont redevenues normales dans les 12-24 heures. En plus, une seconde administration du QIR a entraîné l'émission de selles molles/liquides dans 44,7% des 47 enfants retenus, et cela sans répercussion significative sur leur état d'hydratation. L'administration d'une seconde dose du QIR a été mieux tolérée et incite à explorer davantage la tolérance de l'administration répétée du QIR.

Une inflammation de la muqueuse anale a été observée chez 3 patients et un début de prolapsus chez un enfant. Au moment de leur sortie de l'HRM/CSREF, ces signes avaient disparu chez tous ces patients après la reprise de la voie orale.

Les rares cas d'anomalie de la marge annale rapportée, l'ont été chez des enfants qui avaient souffert de plusieurs épisodes de diarrhée avant de venir aux centres de recrutement. Cela souligne l'importance de respecter les limites de la voie d'administration intra rectale et de proposer comme contre-indication, la présence de diarrhée en antécédent dans les 48 dernières heures.

Après une seconde administration, la proportion de rejet précoce avait doublé pour dépasser 40%. Dans tous les cas de rejet précoce, l'enfant et sa famille avaient accepté une seconde administration. L'administration de la quinine en solution intra rectale a connu une bonne tolérance au cours de notre étude. Cette observation avait été déjà faite par d'autres au cours d'études de tolérance immédiate et au long cours de 1988 à 1996 à Madagascar et au Niger [7, 10, 45, 46].

### **6.3. L'efficacité.**

L'évaluation de l'efficacité était un objectif secondaire de l'étude. Une amélioration de la proportion de patients souffrant de coma après une première administration du QIR a été observée. Au niveau du CSCOM, 54,6% des enfants ayant un paludisme confirmé souffraient d'un coma de score de Blantyre inférieur à 3 (tableau XXII). Cette proportion a été réduite à 20,8% après une première dose de QIR. Le temps moyen de la reprise de la voie était de  $1,6 \pm 0,9$  jours avec un maximum de 5 jours et un minimum de 1 jour pour les cas de paludisme confirmé. Dans ce groupe, le taux de létalité observé était de 7,2% IC à 95% [3,46-14,77].

Ce taux de létalité était proche des taux observés par certains auteurs notamment au Niger [8, 12, 14] et au Burkina Faso après le traitement par le QIR. Le décès en cas de paludisme grave est une issue à forte probabilité de réalisation. Toutefois le taux de létalité observé est inférieur aux taux de létalité observés habituellement dans les services de pédiatrie des hôpitaux en Afrique, de l'ordre de 15-40% [28, 37].

Dans 7 cas sur 10, le décès était associé à des signes de détresse respiratoire. Pour les 6 cas où les paramètres biologiques ont été déterminés, 3 cas avaient une glycémie inférieure à 80mg/dl et un taux d'hémoglobine autour de 5g/dl. Si l'hypoglycémie était présente chez un tiers des décès, 20% des enfants avaient une hypoglycémie à l'inclusion. Plus de 90% des enfants présentaient une anémie à l'inclusion et dans 16% des cas il s'agissait d'une anémie grave.

## **VII. CONCLUSION**

Au terme de notre étude, il ressort que l'administration intra rectale du Quinimax® a été acceptée aussi bien par les enfants, les adultes que par le personnel de santé en périphérie dans la région de Mopti. Ce traitement s'est montré efficace dans la prise en charge du paludisme grave. Le kit pédiatrique a été jugé d'utilisation très facile, faite de gestes simples et accessibles à tous les agents de santé. Le caractère indolore de la voie IR a probablement favorisé son acceptation par l'enfant, ce qui a rendu l'administration plus aisée et l'observance meilleure. Le QIR revêt tout son intérêt dans le traitement des accès palustres accompagnés de nausées ou vomissements, signes fréquemment retrouvés et en cas d'accès graves quand il y a des difficultés dans la prise d'une voie veineuse. La quinine intra rectale permettra ainsi d'assurer le traitement d'urgence dans l'attente d'une évacuation sécurisée vers un centre spécialisé. Au regard de ces résultats, nous pouvons affirmer que la voie d'administration intra rectale était acceptée et efficace dans le traitement du paludisme grave au Mali. Toutefois notre étude indique que si une administration répétée du QIR était envisageable, il faudrait en évaluer la tolérance sur un échantillon beaucoup plus important.

## **VIII. RECOMMANDATIONS**

A l'issue de notre étude, nous formulons à l'endroit du personnel de santé et des autorités sanitaires les recommandations suivantes :

- Sensibiliser les agents de santé et les parents sur les indications et l'utilisation du Quinimax® par la voie intra rectale, comme une alternative à la voie intra musculaire et devant l'impossibilité d'une voie intra veineuse.
- Promouvoir l'utilisation du QIR, dans le traitement du paludisme grave en périphérie avant le transfert des patients.
- Evaluer la tolérance, l'efficacité et l'acceptabilité de l'administration répétée, particulièrement en zone rurale et périphérique.





**BIBLIOGRAPHIE**

## **IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

### **1. Alonso et al, 1994**

A trial of the synthetic malaria vaccine SPf66 in Tanzania rationale and design  
Vaccine 1994 Feb; 12 (2) 181-186

### **2. Ambroise – Thomas P., Pinel C., Pelloux H., Picot S.**

Le diagnostic du paludisme : actualité et perspectives  
Cahiers de santé 1993 ; 3 ; 280 – 284

### **3. Anofel**

Parasitologie Mycologie 6<sup>ème</sup> édition  
Collection Références, Roissy-en-Brie, 1998

### **4. Ann O'Fel**

Parasitologie Mycologie. Ed. Collection Références, Saint-Maur.  
Association française des enseignants de parasitologie (1996-1997)

### **5. Barennes H.**

Essai clinique du Quinimax ampoule en intra rectal.  
Med Digest 1989 ; 3 :1-4.

### **6. Barennes H**

Evaluation du Quinimax® intra rectal, en alternative aux administrations parentérales de quinine lors du traitement du paludisme a Plasmodium falciparum chez l'enfant africain. [Santé Publique et Pays en développement]. Paris VI : Université Paris, 1996. 247 p.

### **7. Barennes H.**

Les injections intramusculaires chez l'enfant en Afrique subsaharienne, a propos d'une pathologie souvent méconnue : les complications liées aux injections intramusculaires de quinine.  
Bull Soc Pathol. Exot 1999; 92:33-37

### **8. Barennes H, Kahiatani F, Pussard E, Clavier F, Meynard D, Njifountawouo S, Verdier F.**

Intra rectal Quinimax for the treatment of plasmodium falciparum malaria in children in Niger: efficacy and pharmacokinetics.  
Trans. R Soc Trop Med Hyg 1995; 89:418-421.

### **9. Barennes H, Kailou D, Pussard E, Munjakazi JM, et al.**

Administration intra rectal de la quinine: un traitement précoce du paludisme grave de l'enfant ?  
Cahier de Santé 2001 :11 :145-53.

**10. Barennes H, Mahaman Sani A, Clavier F, Soumana M, Sanda A, Verdier F.** La quinine diluée par voie intrarectale : une solution face au dangers des intramusculaires de quinine chez le jeune enfant ? Bilan des études cliniques et pharmacologiques et impact en santé publique.  
Dev Santé 1996 ; 126 :21-26.

- 11. Barennes H, Mahaman. Sani A, KAHIA. Tani, H. Meda. A, Khenine.**  
Tolérance de la quinine administrée en solution intra rectale chez l'enfant en Afrique francophone.
- 12. Barennes H, Munjakazi JM, Verdier F, Clavier F, Pussard E.**  
An open randomized clinical study of intrarectal versus infused Quinimax for the treatment of childhood cerebral malaria in Niger  
Trans R Soc Trop Med Hyg 1998; 92:437-440.
- 13. Barennes H, Pussard E, Mahaman SA, et al.**  
Intra rectal Quinine administered through a new galenic formulation falciparum malaria children in Niger,  
British Journal of Clinical Pharmacology, (1996); 41,389-395.
- 14. Barennes H, Pussard E, Mahaman SA, Clavier F, Henzel D, Kahiatani F, Granic G, Ravinet L, Verdier F.**  
Intra rectal Quinimax® (a combination of Cinchona alkaloids) administered at 3 different dosage to children with plasmodium falciparum malaria in Niger. Clin Drug Invest 1996; 11(3): 154-158.
- 15. Bloland P. B.**  
Drug resistance in malaria  
WHO / CDS / CRS / DRS / 2001.4
- 16. Danis. M.**  
Médicaments antipaludiques. In : « DANIS M. et MOUCHET. J. eds. Paludisme. Ellipses/ AUPELF, Paris ; 1997 : 131 – 145
- 17. Danis. M.**  
Avancées thérapeutiques contre le paludisme en 2003.  
Médecine Tropicale. 2003 ; **63** : 267 – 270
- 18 Diani. F**  
Evaluation de l'état sanitaire au Mali  
Thèse de Pharmacie Bamako, 1985, 145p N° 85 P 19
- 19 Diawara. F**  
Contribution à l'étude des convulsions fébriles de l'enfant et du nourrisson à l'hôpital Gabriel Touré  
Thèse de Médecine. Bamako, 1991, 121p N° 91 M 07
- 20. Deluol A.M., Levillaryer H., Poirot J.L.**  
Diagnostic du paludisme  
Développement et santé, 1988, n 138  
[http: // documentation. Ledamed. Org.](http://documentation.Ledamed.Org)
- 21. Dembele. G**  
Place du paludisme dans les hospitalisations pédiatriques de l'hôpital Gabriel Touré  
Thèse de Médecine. Bamako, 1991. N°31

**22. Dicko, A.**

Epidémiologie du paludisme dans la région de Mopti en vue de l'élaboration d'un programme régional de lutte. (Mali).

Thèse de Médecine., Bamako, 1995

**23. Doumbo, O.**

Epidémiologie du paludisme au Mali. Etude de la chloroquinorésistance. Essai de stratégie de contrôle basée sur l'utilisation des rideaux imprégnés de perméthrine associée au traitement systématique des accès fébriles.

Thèse de Doctorat sciences biologiques (Parasitologie, Pathologie, Ecologie) Montpellier, 1992.

**24. Doumbo O., Ouattara N I., Koita O., Maharou A., Touré Y., Traoré S F. et Quilici M.**

Approche éco -géographique du paludisme en milieu urbain: Ville de Bamako au Mali. Ecol. Hum., 1989 ., 8(3) :3-15.

**25. E. Pichard, D. Richard-Lenoble, P. Brasseur, M Danis, O ; Doumbo, F. Louis Palutrop : Prise en charge du paludisme en Afrique ; Manuel du prescripteur**

**26. E. Gardner, D. J. Gray, R. O'Rohilly**

Anatomie: Rectum et Canal anal Vol 2 P 460

**27. Gentilini M.**

Médecine Tropicale. Ed. Flammarion, Médecine et sciences.1993

**28. Keita M.**

Prise en charge des formes grave et compliquée du paludisme a l'hôpital Gabriel Toure : clinique, évolution, coût

Thèse de Médecine., Bamako 2002 : 02-M-7.

**29. Lariviere M.**

Parasitologie Tropicale

Faucher, Paris 1978, 225 p

**30. Mazier. D.**

Cycle et Biologie des Plasmodiums. In : « DANIS M. et MOUCHET. J. eds. Paludisme ». Ellipses/AUPELF, Paris, 1991 : 25 – 32

**31. Miller Louis H., Baruch Dror I., Marsh Kevin and Doumbo Ogobara K.**

The pathogenic basis of malaria, Nature, Vol. 415, p. 673-79; 7 Feb 02

**32. Ndiaye J-L. , Ndao C. T, Pussard E, Verdier F., Daff B. Gaye O. et Le Hesran J-Y.**

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

**33. O M S**

Faire reculer le paludisme  
Aide mémoire octobre 1998 n 203

**34. O M S**

Vade mecum pour la prise en charge du paludisme grave et compliqué;  
OMS 1991.

**35. O M S - U N I C E F**

Le prescripteur janvier 2000; n 18, 1-3.

**36. Pene P., Delmont J.**

Exposé de synthèse sur l'épidémie et le traitement de la femme enceinte et de l'enfant en  
Afrique sud saharienne  
Bull.Soc. Path. Ex., 1991 ; (84) : 492-496.

**37 Poudiougou, B**

Epidémiologie du paludisme grave au Mali : Intérêt des anticorps anti-traps  
Trombospondin related anonymous protein  
Thèse de Médecine. Bamako, 1995. 92p N°95 M 28

**38 Schemann JF, Doumbo O, Malvy D, Traoré L, Kone A, Sidibé T, Keita M.**

Ocular lesions associated with malaria children in Mali  
Am. J. Trop. Med. Hyg., 67(1), 2002, pp. 61-63

**39 Traore, A.M**

Analyse de la situation du paludisme au Mali et les stratégies de prise en charge des  
formes graves et compliquées dans le service de pédiatrie de l'H G T  
Thèse de Médecine. Bamako, 2001, 83p N° 01 M 121

**40. Warrell D A.**

Pathophysiologie du paludisme grave.  
Cahier de santé 1993. (3) 276-279.

**41. Warrell D A., Molyneux M E. and Beales P F.**

Severe and complicated malaria  
Second édition. Trans. R. Soc. Trop. Med. and hyg. ; Vol. 84, supplément 2, 1990.

**42. White, N.J., Miller K D., Marsh K. et al.**

Hypoglycemia in Africa children with severe malaria  
Lancet 1987; 339: 317-321.

**43 W H O/C D S/S M T/2000,4 Rev 1 Partie 1**

Diagnostic et prise en charge du paludisme grave: guide du stagiaire

**44. [www.impact-malaria.com/ malaria-paludisme/symptome-paludisme.htm](http://www.impact-malaria.com/malaria-paludisme/symptome-paludisme.htm)**

**45. Wyatt HV.**

Is poliomyelitis in the tropics provoked by injection?  
East Afr J Med 1980; 9:73-80.

**46. Wyatt HV. Mothers.**

Injection and poliomyelitis  
Soc Sci Med 1992; 35: 795-798.

## X. FICHE SIGNALITIQUE

**Nom** : TRAORE

**Prénom** : Oumar Bila

**Titre de la Thèse** : Acceptabilité du Quinimax® en solution intrarectale dans la prise en charge du paludisme grave chez l'enfant de 5 à 25 kg au Mali

**Date de la soutenance** : Vendredi le 05 Mai 2006

**Ville de Soutenance** : Bamako

**Pays d'origine** : République du Mali

**Lieu de dépôt** : Bibliothèque de la faculté de médecine de pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de Bamako

**Secteur d'intérêt** : Pédiatrie, Santé publique

### Résumé :

Nous avons effectué d'août 2003 à janvier 2004, une étude d'intervention clinique, sur l'acceptabilité du Quinimax® en solution intrarectale dans la prise en charge du paludisme grave par les enfants, leurs parents et le personnel de santé

Tous les enfants de 5 à 25 kg consultant pour paludisme NPO ou grave ont été inclus et traité avec du QIR.

A la 1<sup>ère</sup> dose 32,8% des enfants ont manifesté une réaction particulière, consistant en pleurs pour 80% de ces enfants. A la seconde dose du QIR, cette proportion était de 10,6% (n=47) ; et l'essentiel des réactions post seconde dose a consisté en pincements des fesses. Après une première expérience caractérisée par la réaction devant l'inconnu, les enfants acceptent plus facilement une ré administration du QIR. Chez les parents l'acceptabilité était encore plus nette ; 8,2% avaient réagi suite à la 1<sup>ère</sup> dose, l'étonnement de découvrir la voie intrarectale. A la 2<sup>ème</sup> administration un seul parent a réagi. Tout le personnel de santé de l'étude a trouvé la manipulation du kit pédiatrique QIR facile.

La tolérance de la voie intrarectale a été bonne. L'utilisation d'une dilution systématique de la quinine permet d'améliorer la tolérance locale, la quinine étant potentiellement irritante. Aucun enfant n'avait présentée de complications locales. L'émission de selles molles chez 75,7% après la 1<sup>ère</sup> dose de QIR a été l'évènement indésirable (EI) le plus fréquent attribuable au QIR. La seconde administration a entraîné l'émission de selles molles/liquides dans 44,7% des cas. Toutefois les selles sont redevenues normales dans les 12-24 heures. Après une seconde administration la proportion de rejet précoce a doublé pour dépasser 40%. Dans tous les cas de rejet précoce, l'enfant et sa famille on accepté la ré administration.

Nous avons observé une amélioration de la proportion de patient souffrant de coma soit 54,6% avant QIR au CSCOM et 20,8% après la 1<sup>ère</sup> dose. La durée moyenne de la reprise de la voie orale était de  $1,6 \pm 0,9$  jour. Le taux de létalité observé était de 7.2%.

Ces données indiquent que le Quinimax® en solution intrarectale a été accepté et est efficace dans la prise en charge du paludisme grave à la périphérie du système de soins au Mali.

Le kit QIR permettra ainsi d'assurer le traitement d'urgence dans l'attente d'une évacuation sécurisée vers un centre spécialisé.

**Mots clés** : Paludisme grave ; enfant ; acceptabilité ; Quinimax en solution intrarectale (QIR)



**Last name:** TRAORE  
**First name:** Oumar Bila

**Place of defence:** Bamako  
**Country:** Republic of Mali

**Date of defence:** Friday, May, 05 2006

**Place of depot:** The library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Dentistry of Bamako.

**Relevant areas of interest:** Severe malaria treatment, Paediatric, Public health

### **Summary**

From August 2003 to January 2004 we assessed the acceptability of intra rectal Quinimax® diluted solution by children diagnosed with severe malaria, their parents and health care personnel at the level of peripheral health care services in the region of Mopti, Mali.

Children were included if they had weight between 5 and 25 kg, and were diagnosed as Non per Os malaria or severe malaria, based on clinical evidence.

After the first administration, 32.8% of the children had a particular reaction, most of them (80%) being child crying. After the second QIR shot 10.6% (n=47) of children had specific reaction; they mainly grasp their buttocks. After a first experience characterized by fear for unknown, children accepted most easily a re administration of QIR.

Parents' acceptability was very good: 8.2% of them had reaction at the first administration. They were surprised to discover the intra rectal route. After second administration only one parent had a specific reaction.

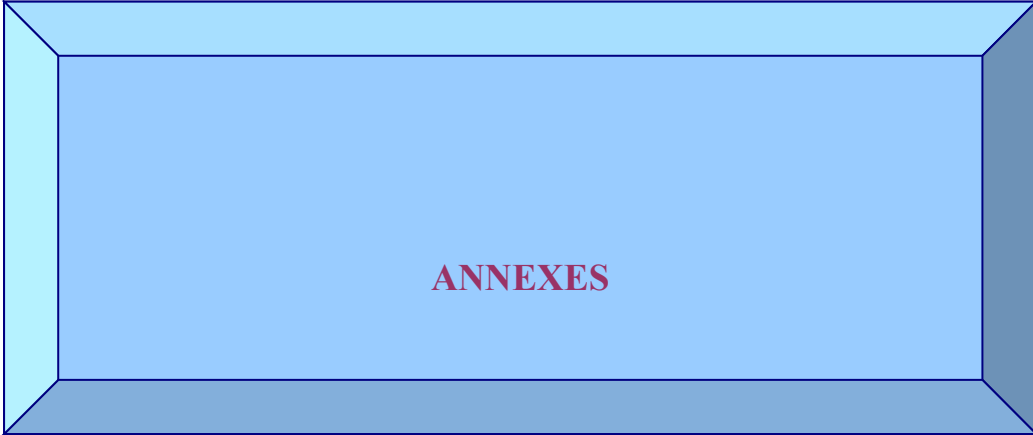
The health care personnel found the kit very easy to handle and use.

No local complication was observed after intra rectal Quinimax®. The most frequent adverse event attributed to QIR was the emission of liquid or semi liquid stools. This occurred after first administration in 75.7% of cases. After the second administration semi liquid or liquid stools were observed in 44.7% of children. However stools became normal in 12-24 hours. After the second administration the proportion of early rejection was 40%. In all cases of early rejection, the child and his family accepted re administration.

We observed an improved evolution of coma: 54.6% has coma score Blantyre equal to or less than 3 before QIR at the CSCOM. After the first shot, at the referral health care centre only 20.8% had such low coma scores. The average time to availability of oral route was  $1.6 \pm 0.9$  day. The observed case fatality rate was 7.2%.

Therefore the intra rectal Quinimax® diluted solution was well accepted and effective in the treatment of severe malaria at peripheral health care level in Mali.

**Key words:** Severe malaria, Children, Acceptability, Intra rectal Quinimax® solution.



## XI ANNEXES

### 11.1. Annexe 1 : Echelle de Blantyre pour évaluer le coma.

Eléments à évaluer	Modalités d'évaluation	Score
<b>Mouvement des yeux</b>		
	<b>Adapté (suit le visage maternel)</b>	<b>1</b>
	<b>Inadapté</b>	<b>0</b>
<b>Meilleure réponse verbale</b>		
	<b>Cri approprié</b>	<b>2</b>
	<b>Cri inadapté</b>	<b>1</b>
	<b>Gasp ou pas de réponse</b>	<b>0</b>
<b>Meilleure réponse motrice</b>		
	<b>Localise la douleur</b>	<b>2</b>
	<b>Retire le membre</b>	<b>1</b>
	<b>Pas de réponse</b>	<b>0</b>

#### **Interprétation :**

Blantyre score : est la somme des scores par item. Le score maximum est 5 et le minimum est 0.

Blantyre score 5 = absence de coma

Blantyre score 4 = coma stade 1

Blantyre score 3 = coma stade 2

Blantyre score 2 et 1 = coma stade 3

Blantyre score 0 = coma stade 4

## 11.2. Annexe 2 : Procédure standard de l'administration du kit QIR

MRTC/DEAP/FMPOS/ MON-QIR-05	La préparation et l'administration du kit pédiatrique (QIR)	Original
--------------------------------	--	----------

**Objectif :** Standardiser la procédure de préparation et d'administration du QIR chez les enfants de 5 à 25 kg.

### Domaine d'application

Les Cliniciens et les investigateurs

### Historique

Indice	Objet de la révision	Date d'application
1.0	Création du document	23 août 2003
2.0	Révision du document	28 octobre 2004

**Documents de références :** Protocole, Notice d'instruction du fabricant

### Identification du rédacteur et de la personne qui valide

	Nom	Fonction	Signature	Date
Rédacteur :	Falaye Keita	Investigateur associé		28 octobre 2004
Approbateur :	Mahamadou Théra	Investigateur principal		28 octobre 2004

### I- Principe

NA

### II- Matériels

Registre, Cahier d'observations, pèse-personne, tables, chaises, plateau, bics, papiers, marqueurs, gants, blouses, tampon d'alcool à 70°C, coton, poubelle, Kit pédiatrique QIR (contenant une seringue graduée en kg poids, et équipée d'une canule pour administration rectale, une ampoule autocassable de Quinimax® non diluée (500mg/4ml), un flacon d'eau purifiée pour diluer).

### III- Procédures

#### ➤ Préparation de la solution diluée de QIR :

- Vérifier le numéro d'étude du participant.
- Ouvrir l'ampoule autocassable de Quinimax®
- Introduire la canule de la seringue au fond de l'ampoule et aspirer, en tirant sur le piston de la seringue tout le contenu de l'ampoule.

- Oter la capsule et le bouchon du flacon d'eau purifiée et vider le contenu de la seringue dans le flacon en poussant sur le piston de la seringue
- Refermer le flacon à l'aide du bouchon et le retourner plusieurs fois. On obtient ainsi une solution de Quinimax® diluée à 28,6mg/ml, prête à l'emploi.
- Prélever dans la seringue la quantité de solution diluée de Quinimax®, en fonction du poids de l'enfant représenté par les petites graduations sombres de la seringue. Cette quantité de Quinimax® correspond à une posologie de 20mg/kg d'alcaloïdes base de quinquina.
- Chasser les bulles d'air de la seringue en prenant garde de ne pas rejeter une partie de la solution à administrer de sorte à avoir dans la seringue la quantité exacte de la solution.
- Placer la seringue dans la poubelle après administration

➤ **Administration de la solution diluée de QIR**

- Installer confortablement le participant sur une table (ou un matelas) et le rassurer
- Nettoyer la région anale, à l'aide d'un tampon d'eau si besoin.
- Informer le participant que le QIR va lui être administrée
- Immobiliser l'enfant sur le dos, les jambes fléchies sur l'abdomen (cf. Notice d'utilisation du kit) et introduire la canule dans l'anus, jusqu'au trait qui délimite la zone rugueuse, (environ 1/3 de la longueur de la canule).
- Injecter doucement tout le contenu de la seringue
- Retirer la canule et maintenir une pression ferme sur les fesses pendant 10 minutes afin d'éviter le rejet précoce du produit. Ce maintien des fesses pourrait être fait par le parent de l'enfant.
- Jeter la seringue et la canule dans une poubelle.
- Conserver le flacon vide de Quinimax® dilué pour la comptabilité du produit
- Observer le participant pendant au moins 30 minutes avant le transfert
- Si l'enfant rejette le produit dans les 30 premières minutes, ré-administrer la demi dose
- Si le rejet du produit s'accompagne d'un filet de sang dans les selles, alors ne plus administrer le Quinimax® par voie intra rectale. Référer l'enfant l'HRM/CSREF.
- En cas de second rejet, ne plus re-administrer de dose par voie intra rectale. Dans ce cas l'AR réfère l'enfant au CSCOM/CSAR. Au niveau CSCOM/CSAR, en cas de double rejet, de façon exceptionnelle, essayer la voie intraveineuse. Si l'état clinique de l'enfant se détériore, le référer à l'HRM/CSREF.

- Remplir les documents sources

#### **IV- Formation**

Le personnel suivant a été formé à l'application de la présente procédure et en a montré une grande maîtrise.

<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Signature</b>	<b>Date</b>
Keita	Falaye		28 octobre 2004
Traoré	Oumar B		
Sissoko	Mahamadou S.		

11.3. Annexe 3 : Image du Kit pédiatrique et mode d'administration

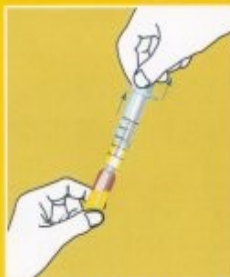
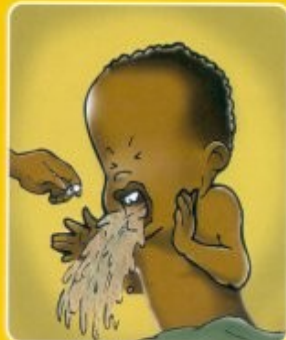
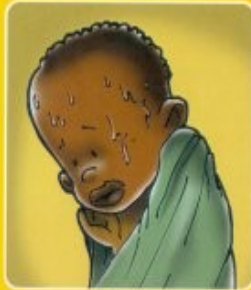






# Le kit d'urgence pédiatrique

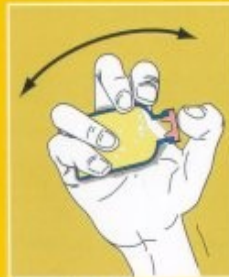
## Quinimax(r) intrarectal en résumé



Prélever



Réinjecter



Mélanger



Prélever en fonction

de l'âge	du poids
- de 1 an	5 kg
1 an	10 kg
2-4 ans	15 kg
5-7 ans	20 kg
8-9 ans	25 kg



**11.4 Annexe 4** : Exemple du cahier d'observation CRF CSOM.

## SERMENT D' HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'HIPPOCRATE, je promets et jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerais mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

Je ne permettrai pas que les considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction 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 !

Je le jure.