

EFFICACITE DE LA QUININE INJECTABLE DILUEE EN INTRA-RECTAL DANS LE PALUDISME DE L'ENFANT ET EXCRETION URINAIRE DE LA QUININE

H. BARENNES¹, M. RENOUIL³, F. MACAIGNE⁴, V. RAOSETA², Y. RAOELINA²

RESUME

La quinine injectable par voie intrarectale (QIR) est utilisée régulièrement depuis plus de cinq ans dans le service de pédiatrie de l'hôpital de Morondava chez les enfants présentant soit un paludisme sévère, avec risque d'évolution vers un neuropaludisme, soit des vomissements. La QIR présente des avantages certains par rapport à la quinine intramusculaire (I.M.) : indolore, d'utilisation simple adaptée à des conditions sanitaires souvent sommaires et peu d'effets secondaires. 64 enfants impaludés à Plasmodium Falciparum ont reçu en intra-rectal du Bichlorhydrate de quinine dilué à la dose de 20 mg/kg, deux fois par jour pendant 3 jours. Le dosage des quininuries, réalisé chez 29 enfants, a permis de montrer la bonne absorption de la quinine. L'efficacité d'ensemble a été bonne avec peu d'effets secondaires, permettant de préconiser l'emploi du Q.I.R. comme méthode particulièrement adaptée aux pays tropicaux.

Mots-Clés : Paludisme, Enfant, Quinine intra-rectale, quininurie

SUMMARY

**Injectable quinine can be effectively injected
intra rectally in children with malaria.
Urinary excretion of quinine**

Quinine has been used in intra-rectal injection for the past five years in the pediatric ward of Morondava Hospital (Madagascar). Indications were in children suffering either from severe malaria (potentially developing cerebral malaria), or presenting gastric intolerance. Intra-rectal injection of quinine presents numerous advantages and few side effects. Sixty-four children suffering from severe malaria (Plasmodium falciparum) were given intra-rectal injections of diluted

quinine at a dose of 20 mg/kg. twice a day for 3 days. The determination of the quininuria could only be performed in 29 children and showed that quinine was effectively absorbed when injected intra rectally. The effectiveness was comparable to that of intra muscular quinine. Few side effects were noticed. Thus we recommend the intra rectal use of quinine as a simple, rapid and effective method of treatment of severe malaria, well adapted to a tropical context.

Key-Words : Malaria, Child, Intra-Rectal, Quinine, Quininuria

INTRODUCTION

Le paludisme représente à Madagascar la première cause alléguée de décès et d'hospitalisation, constituant un réel problème de santé publique (5). L'apparition de la chloroquino-résistance a aggravé les difficultés de prise en charge thérapeutique (10). La quinine est le seul traitement disponible pour les paludismes sévères, étant donné la pénurie en médicaments et solutés des Centres de Santé à Madagascar. La quinine est excessivement pratiquée en intramusculaire chez l'enfant (9, 16, 18) et provoque des incidents fréquents : abcès, nécrose, déficit des membres inférieurs (2, 11, 14, 24).

A cela, s'ajoutent les complications propres de l'injection intra-musculaire réalisée dans de mauvaises conditions (24).

L'association entre injection I.M. et paralysie, mise en évidence pour la première fois à Madagascar en 1930 (12, 13), a été confirmée par d'autres études dans divers pays (15, 18, 21, 24).

Dans l'étude de Wyatt (34, 37, 38), l'injection de quinine I.M. serait responsable de 45% des cas de paralysie. Plusieurs mécanismes sont suspectés : réactivation d'un poliovirus par l'injection I.M., action directe sclérosante de la quinine sur les rameaux du sciatique (particulièrement sensibles chez le nourrisson), rôle éventuel d'une trop grande

1 - Ex médecin Chef du Service de Pédiatrie de Morondava - B.P. 792 Niamey - Niger, ou 43, rue des Pins francs - 33200 Bordeaux

2 - Service de pédiatrie, B.P. 110, Morondava, Madagascar

3 - Service de Pédiatrie, Centre Hospitalier de Saint-Pierre-Le Tampon, 97448 Saint-Pierre Cedex - La Réunion

4 - Laboratoire de Parasitologie Tropicale, Université de Bordeaux

concentration de quinine (2, 11, 37).

Pour toutes ces raisons, nous avons entrepris l'étude de la technique du QIR, en usage quotidien depuis plus de 5 ans dans le service de pédiatrie de Morondava (Madagascar).

MATERIEL ET METHODES

De septembre 1987 à avril 1989, 64 enfants âgés de 15 mois à 10 ans, présentant un paludisme sévère à *Plasmodium falciparum*, ont reçu le Bichlorhydrate de quinine, dilué avec 2 ml d'eau à la dose de 20 mg/kg deux fois par jour pendant 3 jours en intra-rectal à l'aide d'une seringue à laquelle on avait adapté un petit embout de tubulure. Une pression manuelle sur les fesses de l'enfant évitait le rejet précoce réflexe du liquide et les enfants étaient surveillés pour vérifier l'absence de rejet. Les enfants inclus présentaient les signes cliniques décrits au tableau I. Etaient exclus les enfants présentant une forte diarrhée, ainsi que ceux qui avaient déjà reçu chloroquine ou quinine. Un prélèvement d'urine était réalisé pour contrôle avant la 1ère intra-rectale. Pendant les trois jours du protocole, les urines de 29 enfants seulement ont pu être recueillies par des poches à urine et représentent 123 échantillons d'urine. Conservées au réfrigérateur après addition d'antiseptique, les urines ont été analysées par l'un de nous (6) ****.

Il n'a pas été possible d'analyser les prélèvements de sérum pour quininémie pour des raisons de conservation et de transport.

RESULTATS

L'évolution clinique et la densité parasitaire moyenne des 64 enfants sont résumées sur les tableaux I et II, l'évolution moyenne des quininuries tableau III.

Tableau I : Evolution clinique des enfants sous quinine intra-rectale

Signes cliniques	Entrée	J2	J3	J4		
Convulsions	28	0	0	0		
Coma profond	2	2	1			
Coma Vigil	20	1	0	0	0	0
Signes méningés	8	6	0	0		
Autres signes neuro	6	3	2	2	0	0
T° > 39°	49	10	2	0	0	0
38° < T < 39°	13	29				
Vomissements	9	0	0			
Diarrhée	2	3	4	0	0	0

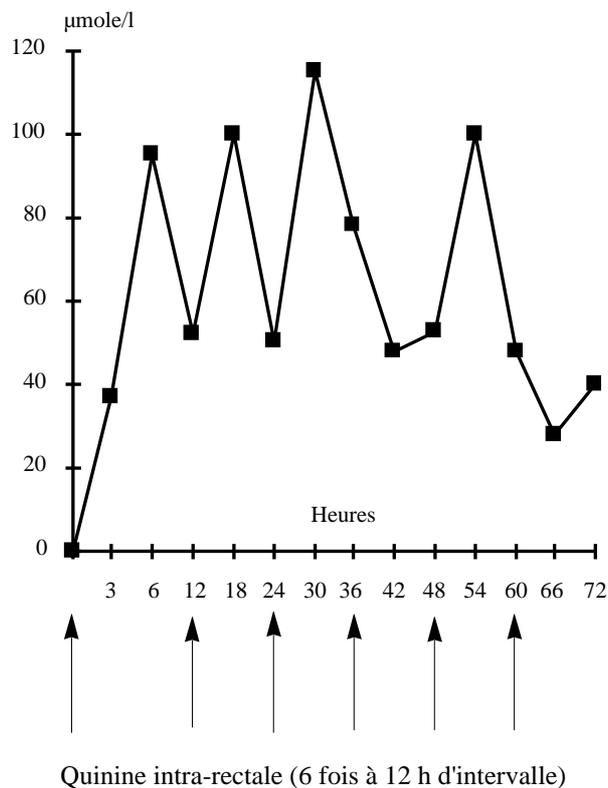
14 enfants présentaient une anémie, 2 un ictère, 36 avaient une splénomégalie et 14 une hépatomégalie. Un enfant présenta une diarrhée glairo-sanglante qui céda à l'arrêt du traitement, mais une épidémie de salmonellose sévissait à la même époque. Deux enfants décédèrent, l'un de septicémie au 3° jour et l'autre de méningite décapitée. Les autres enfants récupérèrent sans complication. Il n'a pas été noté de signes d'intoxication.

Tableau II : Densité moyenne des hématies / mm³ parasitées par Plasmodium Falciparum (Extrêmes entre parenthèses).

A l'entrée	24° heure	48° heure	72° heure
6600 (500-14600)	4660 (0-13000)	110 (0-1200)	0

25 enfants ont présenté une ascension temporaire des parasitemies à la 24° heure et 5 à la 48° heure.

Tableau III : Quininurie moyenne après quinine intra-rectale



123 échantillons d'urine ont été collectés réalisant 4,2 prélèvements par enfant. La quinurie moyenne est de 103+/-17.3 mmol/l. Les échantillons d'urine collectés avant traitement chez 4 enfants étaient négatifs. La quinurie (tableau III) atteint un pic à la 6^e heure (entre la 3^e et la 6^e). Les quinuries réalisées moins de 3 heures après le premier Q.I.R. sont significativement plus souvent inférieures à 50 mmol/l que celles réalisées entre 3 et 6 heures après le premier Q.I.R., ($P < 0,02$). Celles réalisées entre 3 et 6 heures après les trois premiers Q.I.R. sont aussi plus souvent supérieures à 50 mmol/l que celles réalisées entre 9 et 12 heures après ($p < 0,05$).

L'élévation rapide des quinuries dans les premières heures montre une absorption intra-rectale rapide suivie d'élimination urinaire. Les variations de quinurie semblent correspondre aux variations de diurèse quotidienne.

DISCUSSION

L'utilisation de la quinine intra-musculaire chez le jeune enfant, souvent sans prescription, avec des indications excessives à la moindre fièvre est habituelle à Madagascar et dans la plupart des pays africains. Les effets secondaires sont fréquents et handicapent souvent à vie. Les suppositoires ne sont pas adaptés aux pays chauds, ont une absorption irrégulière et sont rarement disponibles.

La dose utilisée dans notre protocole, 40 mg/kg/j est supérieure à la dose généralement préconisée (25 à 30 mg/kg/j). Elle est conseillée comme dose de charge par certains auteurs en intra-musculaire (30) et tient compte d'une éventuelle déperdition lors de l'administration. La fréquence de l'administration, 2 fois par jour, n'est pas en concordance avec les données de la pharmacocinétique de la quinine étudiée à partir des autres voies d'administration (per os, nasogastrique, intra-musculaire, intra-veineuse) (27, 28, 30, 32) qui suggèrent l'administration toutes les

8 heures. Cependant, cette fréquence tient compte de la disponibilité du personnel et des difficultés pratiques d'administration des traitements dans les conditions d'exercice d'un grand nombre d'hôpitaux et de dispensaires africains.

En général, l'évolution clinique a été très favorable avec peu d'effets secondaires. Avec plus de 5 ans d'expérience de cette pratique quotidienne, nous avons observé l'amélioration rapide des enfants sous ce traitement. Dans la plupart des cas, le passage se fait rapidement à la chloroquine per os.

En cas de diarrhée, les enfants doivent être surveillés de près et une diarrhée sévère contre-indique le QIR. De même, l'absence d'évolution favorable ne doit pas retarder la mise en route d'un traitement intra-veineux, si les conditions le permettent, dans l'état actuel de nos connaissances. Une étude des quininémies permettrait de préciser la pharmacocinétique de la QIR et d'en modifier le rythme ou la posologie.

Les injections intra-musculaires sont souvent réclamées par les parents qui leur attribuent des vertus curatives propres. Le personnel de santé n'est pas toujours en mesure de refuser. La pratique de la QIR dans ces conditions permettrait d'effectuer le geste thérapeutique réclamé sans les inconvénients des intra-musculaires.

Les auteurs suggèrent l'utilisation de la quinine diluée en intra-rectale pour traiter les enfants présentant un paludisme grave, lorsque l'administration IV ne peut être choisie, ou des vomissements et dans les cas de chloroquino-résistance. C'est une méthode adaptée aux conditions souvent sommaires des Centres de Santé et des Hôpitaux des pays tropicaux.

Nous remercions les Docteurs Alain Prual et Jean Julvez pour leurs conseils.

BIBLIOGRAPHIE

1 -ADELUSI
Kinetic of the uptake and the elimination of chloroquine in children with malaria
Brit. J. Clin. Ph., 1982, 14, 443-482
2 -P. AMBROISE-THOMAS, P. CARNEVALE, H. FELIX, J. MOUCHET
Traitement du paludisme
E.M.C., 1984, 8089 A 20, 1-17
3 -BADOUAL, KANGH
Traitement du neuropaludisme de l'enfant par le Quinimax en perfusion intraveineuse

Med. Afr. Noire, 1972, 19, (6), 551-555
4 -H. BARENNE
Contribution à la lutte anti-paludisme : essai clinique du Quinimax injectable en intra-rectal dans le Service de Pédiatrie de Morondava (Mémoire de C.E.S. de Santé Publique. Université de Bordeaux II, 1989, 55 p.
5 -H. BARENNE
Essai clinique de Quinimax injectable en intra-rectal
Med. Digest, 1989, 3
6 -BERGQVIST
Determination of chloroquine and its metabolites in urine : a field method

- based on ion pair extraction
Bull. World Health Org. 1985, 63, (5), 893-898
- 7 - M.E. BOLAND, S.M.B. ROPER, J.A. HENRY
Complications of quinine poisoning
Lancet, 1985, 8425, 384-385
- 8 - BRECKENBRIDGE, WARD
Pharmacokinetics of antimalarial drugs. Modern design of antimalarial drugs
Ed. Wersdorffed. Geneve. 1982, 111-123
- 9 - T. CHONGSUPHAJASIDDHI, V. DAUTAG, V. PATCHARAKESSAKUL
Treatment of falciparum malaria with intramuscular quinine in a rural area of Thailand
Southeast Asian J. of Trop. Med. Pub. Health, 1988, 14, 357
- 10 - P. COULANGES, J. LE BRAS, P. DOLORON, J.A. RAMANAMIRIJA
Résistance de Plasmodium Falciparum aux amino-quinoléines ; une revue à propos de l'exemple malgache
Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar, 1987, 53 : 77-103
- 11 - DIOP MAR
Traitement du paludisme de l'enfant
Afrique Tropicale, 1978, 168
- 12 - FONTOYMONTE et RAHARIJAONA
La poliomyélite antérieure aiguë à Madagascar
Bull. Soc. Path. Exotique, Mad., 1930, 23, 554-556
- 13 - FONTOYMONTE et RAHARIJAONA
La poliomyélite antérieure aiguë à Madagascar
Bull. Soc. Path. Exotique, Mad., 1933
- 14 - M. GENTILLINI et B. DUFLO
Paludisme
Médecine Tropicale, Flammarion, Edit. Paris, 1986
- 15 - GUYER
Injections and paralytic poliomyelitis in tropical Africa
Bull. World Health Org., 1980, 58, 285-291
- 16 - A. HALL, D.A. WARRELL, N.J. WHITE
Dangers of high-dose quinine and overhydration in severe malaria
Lancet, 1985, 8443, 1453-1454
- 17 - HAQ
Etude de l'activité in vitro sur plasmodium falciparum du sérum de sujet ayant reçu 3 formes injectables de quinine administrée par voie intramusculaire
Ann. Pharm. Franç., 1986, 44, 2, 137-143
- 18 - LAMBERT
A yaws campaign and an epidemic of poliomyelitis in Western Samoa
J. Trop. Med. Hyg., 1936, 39, 41-46
- 19 - LE FAUCHEUR, ROLLIN
Note sur le traitement préventif et curatif du paludisme par le Quinimax
Rev. Gen. Mod. Chir. Afr. Nord, 1988, 403
- 20 - Ministère de la Santé Malgache
Rapports annuels 1985-87
- 21 - NICHOLAS
Is poliomyelitis a serious problem in developing countries ?
Brit. Med.J., 1977, 1, 1009-1012
- 22 - V. NWUGA
Some clinical characteristics of children with paralytic poliomyelitis referred for physiotherapy
J. Trop. Med. Hug., 1978, 81, 84-87
- 23 - A.E. PHILLIPS, S. LOOAREESUWAN, N.J. WHITE
Hypoglycaemia and antimalarial drugs : quinidine and release of insulin
Brit. Med. j., 1986, 292, 1319-1321
- 24 - PRICE
Inoculation and injection paralysis
Brit. Med. j., 1950, 1391
- 25 - S. RAHANINIVO, H. BARENNE
Déficits du membre inférieur de l'enfant après injection intra-musculaire
Thèse de Médecine 1991, Faculté de Médecine d'Antananarivo
- 26 - K. SANCHETTI
Clinical profiles of 3005 polio children in a rural population
Indian J. Ped., 1979, 46, 237, 25
- 27 - WALKER
Plasma chloroquine and desethylchloroquine in children during and after chloroquine treatment for malaria
Brit. j. Cli. Ph., 1983, 16, 701-715
- 28 - Y. WATTANOGON, A.E. PHILLIPS, D.A. WARRELL
Intramuscular loading dose of quinine for falciparum malaria, pharmacokinetics and toxicity
Brit. Med. j., 1986, 293, 11-13
- 29 - N.J. WHITE, S. LOOAREESUWAN, D.A. WARRELL
Quinine pharmacokinetics and toxicity in cerebral and uncomplicated falciparum malaria
Amer. J. Med., 73, (4), 564-572
- 30 - N.J. WHITE
Clinical pharmacokinetics of antimalarial drug
Clin. Pharmacokinetics, 1985, 10, 167-215
- 31 - N.J. WHITE
Quinine disposition kinetics
Brit. j. Cli. Ph., 1983, 16, 399-404
- 32 - H.V. WYATT
Is poliomyelitis in the tropics provoked by injections ?
Afr. J. Med. Sc. 1980, 173-80
- 33 - H.V. WYATT
Polio outbreak in Algeria
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 1989, 83, 143
- 34 - H.V. WYATT
Poliomyelitis in developing countries : lower limb in paralysis and injections
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 1989, 83, 545-549
- 35 - H.V. WYATT
Provocation poliomyelitis
Bull. Hist. Med. 1981, 55, 543-557
- 36 - H.V. WYATT
The popularity of injections in the third world : origins and consequences for poliomyelitis
Soc. Sc. Med., 1984, 19, (9), 911-915