

QUININE INJECTABLE DILUÉE EN INTRAMUSCULAIRE ET EN INTRARECTAL : EFFICACITÉ ET TOLÉRANCE COMPAREES DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME DE L'ENFANT

J.K. ASSIMADI, A.D. GBADDOE, O. AGBODJAN-DJOSSOU, S.E. LARSEN, K. KUSIAKU, K. LAWSON-EVI, D. RÉDAH, A. ADJOGBLÉ, A. GAYIBOR

Med Trop 2002; **62** : 158-162

RESUME • Le but de cette étude était de comparer l'efficacité et la tolérance de la quinine injectable diluée administrée en intramusculaire (IM) et en intrarectale (IR) dans les indications pour lesquelles un traitement par voie IM est souvent utilisé dans les unités de soins périphériques au Togo. Nous avons conduit un essai thérapeutique randomisé ayant inclus 64 enfants âgés de 8 mois à 15 ans (32 pour chaque voie d'administration) et présentant des signes de paludisme simple avec vomissements (30 patients), une convulsion non répétée avec coma post-critique de durée brève (25 patients), ou un état de prostration sans signes neurologiques (9 patients). Le Quinimax® injectable (mélange de 4 alcaloïdes du quinquina) était administré diluée à une concentration de 60 mg de quinine base/ml en IM sur la cuisse, et de 30 mg/mL en IR. Les doses de quinine étaient de 12,5 mg/kg de quinine base en IM et 15 mg/kg en IR toutes les 12 heures pendant 72 heures. L'examen de la muqueuse anale et rectale basse a été fait avant et après traitement à l'aide d'une valve anale pour les patients du groupe IR. L'efficacité clinique (courbe des températures moyennes) a été similaire pour les deux voies d'administration, l'apyrexie étant obtenue 33 heures et 39 heures respectivement pour la voie IR et IM (différence non significative). L'évolution de la parasitémie a été également similaire avec une négativation de la parasitémie chez tous les patients à la 72^e heure. Aucune lésion de la muqueuse ano-rectale n'a été signalée. Les principaux effets secondaires ont été un rejet précoce du produit après administration IR chez 25 % des patients, nécessitant une seconde dose, et une douleur résiduelle au point d'injection chez 12,5 % des patients pour la voie IM. La quinine injectable diluée en IR est une alternative intéressante et tolérée, et pourrait être recommandée en traitement pré-référentiel des cas graves, ou dans des manifestations de paludisme qu'on pourrait qualifier de «gravité intermédiaire» comme les cas d'hyperthermie élevée, d'hyperparasitémie, de convulsion non répétée, ou de vomissements importants.

MOTS-CLES • Quinine injectable diluée - Voie intrarectale - Voie intramusculaire - Tolérance - Paludisme - Enfant.

COMPARATIVE EFFICACY AND TOLERANCE OF DILUTED INJECTABLE QUININE ADMINISTERED BY THE INTRAMUSCULAR VERSUS INTRARECTAL ROUTE FOR TREATMENT OF MALARIA IN CHILDREN

ABSTRACT • The intramuscular (IM) route is generally used for treatment of childhood falciparum malaria in outlying health care units in Togo. The purpose of this randomized therapeutic trial was to compare the efficacy and tolerance of diluted injectable quinine administered by the IM versus intrarectal (IR) route. A total of 64 children ranging in age from 8 months to 15 years were treated, i.e. 32 for each administration route. All children presented uncomplicated falciparum malaria in association with vomiting in 30 cases, a single unrecurring seizure with postictal coma lasting less than 30 minutes in 25 patients, or prostration without neurological manifestations in 9. Injectable quinimax® (an association of cinchona alkaloids) was diluted to a concentration of 60 mg base/ml for IM injection into the thigh and 30 mg base/ml for use by the IR route. Administration was performed every 12 hours for 72 hours at a dose of 12.5 mg/kg for patients in the IM group or at a dose of 15 mg/kg in the IR group. The anus and lower rectal mucosa were examined using an anal valve before and after treatment using the IR route. Analysis of mean temperature curves demonstrated no significant difference between the clinical effectiveness of quinimax administered by the IM versus IR route ($p > 0.05$). Similar effect were also observed on parasitemia which disappeared completely in all patients by the end of the 72-hour treatment. The main problems were insufficient product retention requiring re-administration in 25% of patients in IR group and residual pain at the injection site in 12.5% of patients in the IM group. Endoscopic examination revealed no evidence of ulceration or necrosis of the anorectal mucosa. These findings indicate that administration of diluted injectable quinine by IR route is an effective, well-tolerated alternative for treatment of childhood falciparum malaria. It should be used preferentially in outlying health care units in patients presenting severe malaria pending transfer to an hospital, or signs of «intermediate severity» such as hyperpyrexia, hyperparasitemia, unrepeated seizure, or intensive vomiting.

KEY WORDS • Injectable diluted quinine - Intra rectal route - Intra muscular route - Safety - Falciparum malaria - Children - Anorectal tolerance.

• Travail du Département de pédiatrie (J.K.A., Professeur, Chef de service; A.D.G., Maître-assistant; O.A.D., K.L.E., Assistants-chefs de clinique; S.E.L., Interne; K.K., Pédiatre;), du Service de gastro-entérologie et endoscopie digestive, Département de Médecine Interne (S.E.L., Interne; D.R., Professeur, Chef de service) de l'Université de Lomé, BP 4657, Lomé (Togo) et du Programme National de Lutte contre le Paludisme (A.A., Chef de service; A.G., Ancien Chef de service), Lomé (Togo)

• Correspondance : J.K. ASSIMADI, Département de Pédiatrie, Université de Lomé, BP 4657, Lomé-Togo • Fax : +228 221 36 75 • e-mail : assi-madi@tg.refer.org •

• Article reçu le 8/01/2002, définitivement accepté le 15/04/2002.

La quinine est un antipaludéen exclusivement recommandé par l'OMS dans les cas de paludisme grave. Sa meilleure voie d'administration est la perfusion intraveineuse, mais celle-ci nécessite l'hospitalisation du malade et une certaine expérience. Bien que non recommandée par l'OMS, l'administration de la quinine en IM dans le paludisme simple reste très répandue en Afrique (1). Au Togo, elle est également très courante. Au cours des formations en cours d'emploi initiées depuis 1996 par l'OMS sur le paludisme, une

enquête réalisée auprès des infirmiers chefs de poste des unités de soins périphériques nous a révélé que la quinine était le plus souvent utilisée en IM dans les indications suivantes : paludisme simple avec vomissements, convulsion non répétée avec coma post-critique de durée brève inférieure à 30 minutes, prostration sans signes neurologiques (données non publiées). L'administration intramusculaire (IM) de quinine est malheureusement douloureuse et entraîne parfois des complications : paralysie sciatique, abcès, transmission d'infections (tétanos, hépatite B, VIH). L'administration intrarectale (IR) de quinine s'est avérée donc une alternative intéressante. Après l'échec de la mise sur le marché des suppositoires de bichlorhydrate de quinine-résorcine pour des raisons de faible biodisponibilité, Barennes et al. ont introduit à partir de 1989, l'administration en IR de la quinine injectable diluée dans le traitement du paludisme chez l'enfant avec des résultats encourageants sur le plan de l'efficacité et de la tolérance (2). Cette pratique, bien que non encore recommandée par l'OMS, devient de plus en plus courante au Togo surtout en pédiatrie de ville, avec une certaine efficacité, selon les prescripteurs. Mais l'innocuité du produit sur la muqueuse ano-rectale n'a jamais été réellement élucidée. Le but de cette étude était de comparer l'efficacité clinique et parasitologique de la quinine injectable diluée administrée en IM et en IR, dans les indications pour lesquelles un traitement par voie IM est souvent utilisé dans les unités de soins périphériques au Togo, et d'évaluer objectivement les effets de cette administration IR sur la muqueuse ano-rectale.

PATIENTS ET METHODES

L'étude s'est déroulée sur une période de 10 mois (novembre 1998 à août 1999). Nous avons inclus 64 enfants âgés de 0 à 15 ans présentant une goutte épaisse positive à *Plasmodium falciparum* et l'un des critères suivants : paludisme simple avec vomissements (30 patients), convulsion non répétée avec coma post-critique de durée brève inférieure à 30 minutes (25 patients), état de prostration sans signes neurologiques (9 patients). Les enfants présentant une diarrhée, toute anomalie ano-rectale ou ayant reçu de la quinine au cours de la semaine précédente ont été exclus de l'étude.

Les 64 enfants ont été randomisés en deux groupes de 32 pour chaque voie d'administration après un consentement éclairé des parents. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital (CHU de Lomé-Tokoin).

Protocoles thérapeutiques.

Nous avons utilisé la nouvelle formulation du Quinimax® qui est une combinaison d'alcaloïdes de quinquina : chlorhydrate de quinine, chlorhydrate de quinidine, chlorhydrate de cinchonine et chlorhydrate de cinchonidine. Elle se présente en ampoules de 125 mg (1 ml), de 250 mg (2 ml) et de 500 mg (4 ml) d'alcaloïdes de quinquina base. Elle a été utilisée diluée à raison de 60 mg/ml (eau distillée) pour la voie IM et de 30 mg/ml (eau du robinet) pour la voie IR, selon les posologies suivantes :

- pour la voie IM : 12,5 mg / kg toutes les 12 heures pendant 72 heures, sur la face antéro-externe d'une cuisse ;
- pour la voie IR : une posologie plus élevée, 15 mg/kg toutes les 12 heures à l'aide d'une canule pendant 72 heures, à cause

d'une moindre disponibilité déjà prouvée de cette voie d'administration (3). En cas de rejet précoce du produit (dans les 30 premières minutes), une seconde dose similaire a été administrée.

Paramètres étudiés.

La température rectale a été prise toutes les 3 heures pendant 72 heures, à l'aide d'un thermomètre à mercure. Le délai moyen d'obtention de l'apyrexie était le temps au bout duquel la température corporelle s'est maintenue à une valeur inférieure ou égale à 37° 5 C.

La densité parasitaire a été étudiée à l'entrée puis toutes les 6 heures jusqu'à obtention d'au moins trois résultats négatifs. Elle a été établie à partir de la goutte épaisse par le calcul du nombre de parasites par mm³ de sang après examen d'un minimum de 20 champs microscopiques. On arrête de compter lorsqu'on atteint 500 parasites ou 1 000 leucocytes. La densité parasitaire est alors dénombrée sur la base de 8 000 leucocytes/mm³. Le délai moyen de disparition de la parasitémie a été défini comme le temps au bout duquel la densité parasitaire s'est annulée pour trois prélèvements successifs.

Etude de la tolérance.

Elle a été évaluée comme suit :

• Pour la voie IM

- surveillance quotidienne des points d'injection jusqu'au 3^e jour (J3) puis à J7, à la recherche d'une tuméfaction douloureuse, d'un abcès, ou d'une douleur résiduelle au point d'injection ;
- recherche de troubles de la marche.

• Pour la voie IR

- recherche d'un rejet précoce (dans les 30 premières minutes) du produit après l'injection.
- surveillance quotidienne jusqu'à J3 à la recherche d'émission de selles molles ou de survenue d'une diarrhée (plus de 3 selles liquides par jour), d'une dysentérie (émission de selles diarrhéiques accompagnées de filets sanglants) ;
- examen de la muqueuse anale et rectale basse réalisé à J1 avant traitement et à J3 à la fin du traitement, à l'aide d'une valve anale (Fig. 1) pour évaluer la tolérance locale de la quinine en IR.



Figure 1 - Valve anale en place pour l'examen de la muqueuse ano-rectale.

Analyse des données.

Les données ont été analysées statistiquement à l'aide du logiciel Epi-info 6.1. Le test du Khi2 de Mantel-Haenszel et le test de Fischer ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives selon la taille des échantillons. Le test de Student a été utilisé pour la comparaison des moyennes en cas de distribution normale des variables. Pour les parasitémies dont la distribution n'est pas gaussienne, nous avons réalisé une transformation logarithmique des moyennes arithmétiques et comparer les moyennes géométriques à l'aide du test de Wilcoxon. Les valeurs de p (seuil de signification) inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

RESULTATS

Les deux groupes de patients étaient statistiquement homogènes pour l'âge, le sexe, le délai de consultation, la température et la parasitémie à l'admission.

L'efficacité clinique a été jugée sur l'évolution des températures moyennes (Fig. 2). Jusqu'à la 33^e heure (H33), les températures moyennes ont été plus basses chez les patients recevant la quinine en IR par rapport à la voie IM ($p < 0,05$). A partir de la 36^e heure, les températures moyennes étaient comparables pour les deux voies d'administration. L'apyrexie a été obtenue à la 33^e heure et à la 39^e heure, respectivement chez les patients traités par voie IR et par voie IM (différence non significative).

L'efficacité biologique a été jugée sur le pourcentage des patients ayant négativé leur parasitémie au fil des heures (Fig. 3) et sur l'évolution des densités parasitaires moyennes (moyennes géométriques). Le nombre de patients ayant négativé leur parasitémie a régulièrement augmenté sans différence significative dans les deux groupes jusqu'à la 42^e heure. A la 48^e heure, 100 % des patients du groupe IM ont négativé leur parasitémie contre 81,25 % pour les patients du groupe IR (différence significative, $p = 0,02$). Mais, dès la 54^e heure et jusqu'à H72, aucune différence n'était plus notée

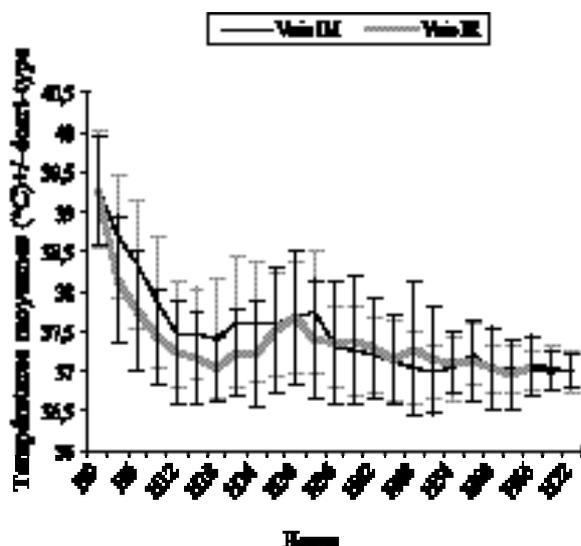


Figure 2 - Evolution de la température pour chaque voie d'administration en fonction des heures.

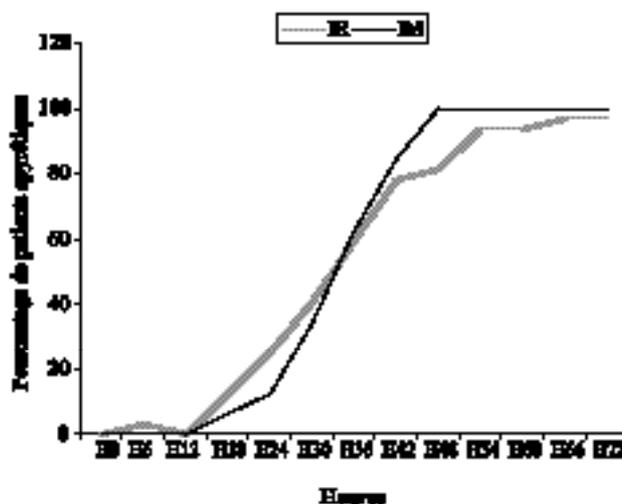


Figure 3 - Pourcentage des patients ayant négativé leur parasitémie pour chaque voie d'administration en fonction des heures.

entre les deux voies IR et IM ($p = 0,49, 0,49, 1$ et 1 pour H54, H60, H66 et H72 respectivement). L'évolution des densités parasitaires moyennes a été similaire pour les deux groupes de patients ($p > 0,05$), avec une régression des charges parasitaires à 50 % à la 12^e heure et une négativation de la parasitémie chez 100 % des patients des deux groupes à la 72^e heure.

Aucun cas de décès ou de complication grave n'a été observé dans les deux groupes de patients, en l'occurrence pas d'abcès ni de trouble de la marche pour la voie IM, pas de lésion d'ulcération ni de nécrose ano-rectale pour la voie IR. Néanmoins, certains effets secondaires ont été observés. Il s'agit :

- pour la voie IR : d'un rejet précoce du produit chez 25 % des patients, nécessitant l'administration d'une 2^e dose qui n'a pas été suivie d'un second rejet, et de la survenue de selles molles chez 12,5 % des patients.

- pour la voie IM : d'une tuméfaction douloureuse chez 9,3 % des patients, ayant régressé avant J7, et d'une douleur résiduelle à J7 chez 12,5 % des patients, au niveau des points d'injection.

DISCUSSION

L'OMS définit le paludisme grave comme l'association à une goutte épaisse positive à *Plasmodium falciparum* (formes asexuées) à l'une au moins des manifestations suivantes : altération de la conscience ou coma, convulsions répétées, hypoglycémie sévère (inférieure à 2,2 mmol/L), acidose, détresse respiratoire ou oedème pulmonaire, insuffisance rénale aiguë, anémie sévère (taux d'hémoglobine < 5 g/dl), hyperparasitémie, collapsus cardio-vasculaire, hémoglobinurie macroscopique, ictère, hémorragies diffuses, prostration (faiblesse intense) (4). Les malades symptomatiques (malaise général, fièvre, frissons, myalgies, anorexie...) avec goutte épaisse positive mais ne présentant aucune des

manifestations de gravité ci-dessus énumérées sont considérés comme souffrant d'un paludisme simple. Les directives nationales de la politique médicamenteuse antipaludique sont uniformes pour les pays de la Région africaine de l'OMS qui pratiquent une politique de médicaments essentiels en nom générique dans le cadre de l'Initiative de Bamako. Dans le paludisme simple, le médicament de première intention recommandé reste la chloroquine malgré des résistances signalées mais n'atteignant pas 25 %. En deuxième intention, en cas de contre-indication ou d'échec thérapeutique à la chloroquine, la sulfadoxine-pyriméthamine est proposée par voie orale, la présentation injectable n'étant pas disponible en générique. Dans le paludisme grave, la quinine est recommandée en perfusion lente (4 heures au moins) dans du dextrose à 5 %, et le relai est pris soit par de la quinine par voie orale dès que le patient peut avaler, pour une durée totale de 7 jours, soit par de la sulfadoxine-pyriméthamine à condition que le malade ait reçu au moins trois jours de quinine. La voie IM peut être utilisée en cas de difficulté à trouver une bonne voie d'abord intraveineuse. Il est alors recommandé de diluer les sels de quinine à une concentration comprise entre 60 et 100 mg/ml et de répartir les injections sur les faces antéro-externes des deux cuisses. Ces mesures contribueraient à minimiser les effets indésirables (douleurs aux points d'injection, paralysies sciatiques, abcès) et à optimiser la biodisponibilité du produit en augmentant la surface d'absorption (4). L'efficacité serait alors très proche de celle obtenue avec la voie intraveineuse (5). Bien que non homologuée par l'OMS, l'administration de la quinine en IM dans le paludisme simple reste très répandue en Afrique pour des raisons multiples dont les plus évidentes nous semblent sa facilité, l'assurance d'efficacité qu'elle procure au praticien, et la possibilité qu'elle offre pour un traitement en ambulatoire. C'est par rapport à cette pratique trop courante que Barennes et al. ont proposé l'alternative de la quinine injectable diluée en IR. Il nous a paru important de comparer ces deux voies d'administration sur le plan de l'efficacité et de la tolérance.

La taille de l'échantillon est petite pour des raisons financières (coût de l'étude) et de faisabilité de l'examen anorectal qui est un geste assez invasif. Mais des enseignements importants ont pu être dégagés, facilités par la grande homogénéité des deux groupes de malades.

Dans cette étude, la quinine a été administrée par voie IR à l'aide d'une canule, mais Barennes et al. ne l'ont pas utilisé dans plusieurs de leurs travaux, avec néanmoins de bons résultats (3, 6, 7).

Cette étude confirme l'efficacité déjà prouvée par Barennes et al. de la quinine injectable diluée en IR dans la prise en charge du paludisme simple. Cette efficacité de la voie IR a été comparable à l'administration intramusculaire sous la condition d'une augmentation de la dose IR à cause de la faible biodisponibilité de la voie IR par rapport à la voie IM (elle serait de 40 % par rapport à la voie IM (3)).

La relative bonne tolérance de la voie intramusculaire retrouvée dans cette étude ne doit pas occulter les nombreuses complications connues de l'administration de la quinine par cette voie (paralysies sciatiques (8), abcès et nécrose (9), tétanos (10), VIH (11)). La répartition de la dose sur les deux

cuisses réduirait de beaucoup ces risques, mais ne pourrait être acceptée par les parents que chez un enfant comateux.

Cette étude est la première du genre à avoir évalué objectivement la tolérance ano-rectale de la quinine injectable diluée par un examen direct de la muqueuse avant et après traitement. Cet examen révèle l'innocuité du produit en n'objectivant aucune lésion ulcérée ou nécrotique. Le rejet précoce semble être l'inconvénient majeur de l'administration de la quinine en IR. Il a été également observé par Barennes et al., de même que les troubles du transit. Il devrait être corrigé par l'administration d'une deuxième dose, comme réalisée dans notre étude. Si un second rejet fait suite à cette seconde dose, il nous paraît préférable d'abandonner la voie IR.

La surveillance de rejets précoces et de troubles de transit éventuels, qui pourraient diminuer l'acceptabilité de la voie IR, devrait être signalée au préalable aux parents avant toute injection IR de quinine.

L'efficacité et la tolérance de la quinine injectable diluée en IR étant très proches de celles de la quinine en injection IM, cette nouvelle voie d'administration est une alternative intéressante qui viendra augmenter les possibilités de prise en charge du paludisme, surtout dans les unités de soins périphériques où la politique des médicaments essentiels limite le choix des antipaludéens à trois molécules (chloroquine, sulfadoxine-pyriméthamine et quinine). Il reste à lui trouver des indications adéquates. L'on devrait exclure de ces indications les cas de haute sévérité comme les formes avec troubles neurologiques, hypoglycémie, acidose, ou collapsus, malgré les bons résultats publiés par Barennes et al. sur la quinine administrée par voie intrarectale dans le paludisme cérébral de l'enfant (6). Il en est de même des cas classiques de paludisme simple ne nécessitant pas le recours à un traitement parentéral. Il reste les manifestations cliniques qui ont toujours posé des difficultés de classification à cause de leur valeur pronostique non toujours péjorative. Ces signes sont ceux qui avaient été regroupés en 1990 dans la deuxième édition du manuel de l'OMS sur les formes graves et compliquées du paludisme dans la rubrique «Autres manifestations du paludisme grave». Il s'agissait des états d'obnubilation, de prostration (faiblesse importante), d'hyperparasitémie, d'ictère et d'hyperthermie élevée (12). En 1995, dans le manuel élaboré par l'OMS pour les différentes formations sur le paludisme grave dans le cadre de la stratégie accélérée de la lutte antipaludique en Afrique (13), l'hyperparasitémie et l'hyperthermie ont été exclues des signes de gravité. Récemment, dans la troisième édition du manuel sur le paludisme grave (an 2000), l'hyperparasitémie a été considérée à nouveau comme une manifestation sévère (4). Un médecin peut facilement comprendre et accepter ces changements dans la définition. Mais un infirmier isolé dans une unité de soins périphérique, souvent amené à prendre seul en charge des cas de paludisme grave (par pénurie de médecins), peut être désorienté par la «labilité» de cette définition surtout que les indications thérapeutiques dépendent étroitement de la classification du cas. Ces difficultés de classification de certaines manifestations cliniques sont le fruit d'une certaine

rigidité de la définition du paludisme où l'on passe trop rapidement du simple au grave. Il nous semble plus commode que les signes ci-dessus énumérés qui posent problème soient considérés comme des signes de «gravité intermédiaire», au même titre que les convulsions isolées qui ne sont pas pris en compte ni par la définition actuelle du paludisme simple, ni par celle du paludisme grave qui ne considère que les convulsions répétées. L'on pourrait également y inclure les cas de paludisme simple avec vomissements importants imposant une voie parentérale. C'est pour certains de ces signes que la quinine en injection IM est souvent prescrite au Togo. La quinine injectable diluée en IR pourrait être indiquée pour ces cas de «gravité intermédiaire» qui ne nécessitent le plus souvent pas une hospitalisation, mais pour lesquels un traitement oral n'est pas sécurisant. Elle pourrait également être indiquée en traitement pré-référentiel des cas graves qui ne peuvent être hospitalisés dans une unité de soins périphérique.

CONCLUSION

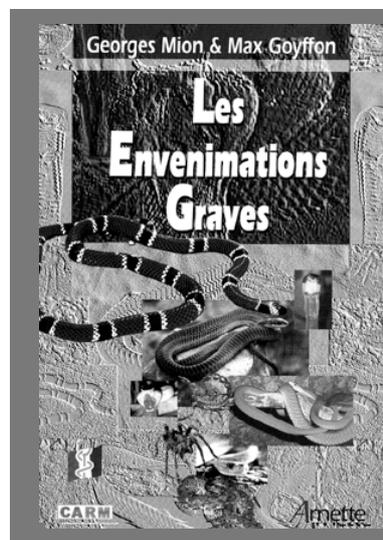
L'efficacité de la quinine injectable diluée en injection IM et IR a été similaire pour les deux voies d'administration du point de vue clinique et parasitologique. Aucun effet secondaire grave n'a été notifié pour les deux voies, en particulier aucune lésion ulcérateuse ou nécrotique de la muqueuse ano-rectale.

La quinine injectable diluée en IR est une alternative efficace et bien tolérée à la quinine en IM (dont les effets secondaires graves sont maintenant connus) à condition de respecter les contre-indications (diarrhée essentiellement) et d'administrer une seconde dose en cas de rejet précoce. Elle pourrait être indiquée en traitement pré-référentiel des cas graves ou dans des cas de paludisme qu'on pourrait qualifier de «gravité intermédiaire» comme les cas d'hypertension élevée, d'hyperparasitémie isolée en zone d'endémicité palustre, de convulsions non répétées, ou de vomissements importants ■

• Cette étude a reçu le soutien financier de l'OMS.

REFERENCES

- 1 - BARENNE H - Les injections intramusculaires chez l'enfant en Afrique subsaharienne, à propos d'une pathologie méconnue : les complications liées aux injections intramusculaires de quinine. *Bull Soc Pathol Exot* 1999; **92** : 33-37.
- 2 - BARENNE H - Essai clinique du Quinimax® ampoules par voie intrarectale dans le service de Pédiatrie de l'Hôpital de Morondava à Madagascar. *Med Digest* 1989; **15** : 1-4.
- 3 - BARENNE H, KAHATANI F, PUSSARD E *et Coll* - Intrarectal Quinimax (an association of cinchona alkaloids) for the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in children in Niger : efficacy and pharmacokinetics. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; **89** : 418-421.
- 4 - WHO - Severe falciparum malaria, 3rd edition. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; **94 Suppl 1** : 1-90.
- 5 - SHAPIRA A, SALOMON T, JULIEN M *et Coll* - Comparison of intramuscular and intravenous quinine for the treatment of severe and complicated malaria in children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; **87** : 299-302.
- 6 - BARENNE H, MUNJAKASI J, VERDIER F *et Coll* - 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.
- 7 - BARENNE H, PUSSARD E, MAHAMAN SANI A *et Coll* - Intrarectal Quinimax (a combination of cinchona alkaloids) administered at 3 different dosages to children with *Plasmodium falciparum* malaria in Niger. *Clin Drug Invest* 1996; **11** : 154-158.
- 8 - BOURREL P, SOUVESTRE R - Les lésions du nerf sciatique par injections intrafessières de quinine. *Med Trop* 1982; **42** : 209-213.
- 9 - BOURGEADE A, RIVE J, KADIO A, BOPPE JL - Le paludisme, la fièvre et la quinine. A propos d'une enquête menée dans 33 dispensaires ruraux de Côte d'Ivoire. *Med Afr Noire* 1975; **22** : 791-795.
- 10 - YEN LM, DAO LM, DAY NPJ *et Coll* - Role of quinine in the high mortality of intramuscular injection tetanus. *Lancet* 1994; **ii** : 786-787.
- 11 - HOELSCHER M, RIEDNER G, HEMED Y *et Coll* - Estimating the number of HIV transmissions through reused syringes and needles in the Mbeya Region, Tanzania. *AIDS* 1994; **8** : 1609-1615.
- 12 - WHO - Severe and complicated malaria, 2nd edition. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; **84 Suppl 2** : 1-65.
- 13 - WHO - The diagnosis and management of severe and complicated falciparum malaria. Part I. Learner's Guide ed, Genève, 1995, pp 1-93.



Les Envenimations Graves

Un trop faible nombre d'études épidémiologiques explique la difficulté d'appréhender l'ampleur de la gravité des envenimations dans le monde. Dans la zone intertropicale, l'infrastructure sanitaire, la disponibilité en médicaments et la formation du personnel sont insuffisantes pour répondre à une demande sanitaire actuellement mal précisée. Il semble donc essentiel d'améliorer notre connaissance de l'épidémiologie et de la physiopathologie des envenimations, afin d'espérer réduire une mortalité qui reste inacceptable, compte tenu de l'efficacité des immunoglobulines antivenimeuses actuelles.

Ce livre rassemble les résultats des travaux de chercheurs qui se consacrent à l'étude fondamentale des mécanismes venimeux, ou des possibilités thérapeutiques qui en découlent, et les connaissances pratiques de médecins militaires, appelés à servir outremer, donc régulièrement confrontés à la prise en charge d'envenimations graves.

Nous espérons que cet ouvrage qui offre un panorama des principales envenimations, assouvi d'une part votre désir de connaissances fondamentales dans un domaine plutôt habituellement réservé aux chercheurs, et d'autre part vous permettra de trouver des solutions thérapeutiques à des situations cliniques auxquelles vous êtes rarement confrontés ■