

Place des CTA dans la prise en charge du paludisme

Ministère de l'Enseignement

République du Mali

Supérieur et de la Recherche

Un Peuple – Un But – Une Foi



UNIVERSITÉ DE BAMAKO



FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE : 2010-2011

PLACE DES CTA DANS LA PRISE EN CHARGE
DU PALUDISME AU CSCOM DE BANCONI,
EN COMMUNE I DU DISTRICT DE BAMAKO

Thèse présentée et soutenue publiquement le/...../2011

Devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Par Mr Mahamadou Mané DIAKITE

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine (DIPLOME D'ETAT)

Jury

Président : Pr Ousmane KOITA

Membre : Dr Lansana SANGARE

Co-Directeur : Dr Issa DIALLO

Place des CTA dans la prise en charge du paludisme

Directeur :

Pr Mamadou KONE

Dedicaces

DEDICACES

A toi seigneur

Eternel, tu es l'espérance, la joie, l'appui de toute chose, merci d'avoir été présent du début jusqu'à la fin de ce travail. Merci pour ton amour infini.

Fait de moi un serviteur qui respecte tes lois et celles des hommes, un médecin soucieux et **conscient de son métier**.

Cette œuvre est la tienne, nous la remettons entre tes mains.

Au Mali et à son peuple

Merci pour les moyens mis à ma disposition dans le cadre de ma formation.

A mon père Feu Mané dit Dougoutigui Diakité:

« L'arbre suit sa racine »

Toi qui m'as tout facilité dans cette vie pour que je sois ce que je suis aujourd'hui ; tu étais pour moi l'ami le plus fidèle et le modèle de la combativité et la persévérance.

Tu as toujours donné le meilleur de toi pour le bonheur de ta famille.

Ce travail est le tien ; puisse cela combler l'une de tes attentes.

Je prie constamment pour ton repos éternel, dors en paix père.

A ma mère Feue Sayon Diakité

« Il n'y a plus cher au monde qu'une mère »

Pour ton amour que tu n'avais jamais cessé de manifester envers tes enfants.

Merci pour tout ce que tu as enduré pour me faire grandir.

Place des CTA dans la prise en charge du paludisme

J'aurais voulu que ce travail soit réalisé à ta présence pour que tu m'en soies frère une fois de plus. Mais l'homme propose Dieu dispose. Ton esprit restera toujours avec moi et je ne t'oublierai jamais Mère.

Que la terre te soit légère.

Au guide spirituel des Ançars Aséid Chérif Ousmane Madani Haïdara

C'est à travers toi que j'ai compris la religion musulmane dans ses lois et ses principes. Que Dieu réalise tous tes vœux. Je te dis merci infiniment pour tout ce que tu as fait pour la religion.

A mes frères et sœurs : Diby, Yacouba, Moussa, Bintou, Sénta, Haby, Mossokoura, Sali, Konsira et Mariam DIAKITE

Ensemble vous m'avez appuyé par vos conseils, biens matériels, et moyens financiers pour que ce travail puisse être réalisé sans soucis ni de difficultés. Ce rêve a pu être concrétisé aujourd'hui grâce à vos prières inlassables. Je pense que ce travail sera une fierté commune.

Je vous remercie tous que Dieu vous accompagne dans vos différentes entreprises.

A mon épouse Maman Tougan et ses deux filles (Aïcha et Coumba)

Vous avez beaucoup souffert en acceptant cette situation financière si difficile et compliquée. Vous m'avez beaucoup manqué durant toute la durée de la formation. Merci de m'avoir soutenu dans les moments les plus difficiles de mon parcours, pour cela je n'oublierai jamais. Que ce travail soit une fierté pour vous.

A mon ami Moro Diakité et son épouse Safi Diarra : Vous m'avez accompagné durant tout long de ce travail, j'espère que nous partagerons tous ceux dont nous aurons dans ce monde.

Place des CTA dans la prise en charge du paludisme

A ma tante Tonko Diakité : Vous êtes la seule vision pour moi après le décès de ma mère. Vos conseils et bénédictions me font grimper avec une vitesse inestimable. Avec toi tante, je ne sens vraiment pas que ma maman est décédée. Que Dieu t'accorde une longue vie pleine de santé, de succès et de bonheur. Que ce travail te glorifie davantage.

Remerciements

Remerciement

A mon frère Sékou Diakité et aux membres de sa famille

Tes soutiens matériels m'ont beaucoup aidé à surmonter les obstacles que je pouvais être confronté. J'en serais reconnaissant et merci une fois de plus.

A toutes les familles DIAKITE de Bamako-Kita – Sébékoro - Guénikoro

C'était une volonté réelle pour vous de me voir évoluer dans le domaine de la santé, car cela pourrait être un espoir social pour tout le monde. Je suis comblé de votre initiative.

A Mme Diakité Mariétou Sangaré : votre souci était certes la bonne marche de ce travail. Je vous remercie pour votre accompagnement.

A Mme Diakité Badiallo Fofana: Vos conseils

A mes amis et collègues d'étude (Ballo L, Kanté S, Coulibaly S, Sanogo S et Diarra F)

Nous avons partagé des moments très agréables ensemble merci pour vos conseils.

A mes cousines Youma Cissé et Assa Diakité

Vos conseils m'ont beaucoup émerveillé pour que je puisse mener bien ce travail à terme. Je vous prie de me soutenir pour les étapes de la vie car l'homme cherche à grimper toujours d'une manière positive.

A Modibo Diallo et aux membres de sa famille

Vous avez été toujours à mes côtés pour me guider dans mes mouvements socioculturels et religieux. Ce geste me va droit au cœur, c'est pourquoi vous resterez toujours plus qu'un grand-frère pour moi. Que ce travail renforce d'avantage notre lien fraternel.

Aux personnels de l'ASACOBA :

Place des CTA dans la prise en charge du paludisme

Mes remerciements vont à l'endroit de **docteur Mariko Awa Diakité** qui n'a ménagé aucun effort pour la réalisation de ce document. Certes vous avez été comme une maman pour moi en me donnant votre connaissance scientifique d'une part et d'autre part en m'appuyant financièrement et vos modestes conseils. Docteur merci pour votre soutien inoubliable.

A vos autres collaborateurs médecins, sages-femmes, infirmières, les techniciennes de laboratoire et administrateurs du service. J'ai été satisfait de votre accueil en mettant à ma disposition tous ceux dont j'ai eu besoin.

A tous les personnels du centre de santé chérifla de Dianguinebougou notamment au laborantin Mamadou Diallo et au Médecin chef Dr Moussa Diarra, vos apports m'ont beaucoup aidé à élaborer ce document. Je compte sur vos conseils et suggestions tout au long de mon parcours médical. Merci pour votre adhésion totale à ce travail. Qu'Allah vous agrée et que ce travail renforce mieux notre amitié.

A tous les personnels du cabinet SADIM à Baco Djicoroni ACI :

A la sage-femme Mme Dombia Sokona Niagaté, aux médecins et aux infirmières obstétriciennes, vous avez tous contribué pour l'élaboration de ce document par vos conseils que Dieu vous accompagne dans vos différentes entreprises.

A tous les personnels du cabinet Tata Sylla à Kalaban Coro Nèrèkoro :

A Dr Sanogo Awa Sangaré et tous ses collaborateurs, vous m'avez soutenu dans ce travail. Ce soutien sera gravé dans ma mémoire. Que Dieu vous assiste dans vos entreprises. J'espère que ce travail sera une fierté commune et un facteur de rapprochement.

NB :

Hommages au jury

A notre Maître et président du jury Professeur Ousmane KOÏTA

Pharmacien biologiste, PhD en Parasitologie moléculaire.

**Responsable du laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée à la
Faculté des Sciences et Techniques Bamako, Mali**

**Directeur Adjoint du programme de recherche NIAD/NIH/FMPOS sur
le SIDA et la tuberculose.**

**Chargé de cours de Biologie Moléculaire Appliquée à la FAST et de
Biologie animale à la FMPOS.**

**Honorable Maître, c'est un grand honneur et un réel plaisir que vous
nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples
occupations. Vous nous avez profondément marqué par votre
personnalité, votre générosité et votre simplicité. Votre apport et
vos conseils durant notre séjour au LBMA ont été pour nous une
grande aide inestimable. La qualité de vos enseignements, votre
savoir faire et votre rigueur scientifique font de vous un maître
admiré de tous.**

**En ce jour solennel, nous profitons pour vous signifier toute notre
reconnaissance et gratitude.**

A notre Maître et Juge Docteur Lansana SANGARE

Assistant en parasitologie médicale à la FAST

Chef de l'unité de parasitologie au LBMA/FAST

Responsable du site de recherche de Dioro pour l'ICEMR

Chère Maître,

Homme aux multiples qualités scientifiques et humaines, votre courage, et votre rigueur scientifique font de vous un enseignant émérite ;

Permettez cher maître de vous réitérer toute notre reconnaissance et veuillez trouver ici notre profond respect et nos sincères remerciements

A notre Maître et Co-Directeur : Docteur Issa Diallo

Conseiller gouvernemental local de l'ONG « les voix du Mali » projet de plaidoyer pour la lutte contre le paludisme.

Trésorier général du collège Malien de la réflexion sur la médecine du sport

Professeur d'état de karaté do-shotokan

Membre fondateur et 1^{er} président du comité universitaire pour la coordination des Arts martiaux à la faculté de médecine (CUCAM/FMPOS).

Cher maître

Tout au long de notre cheminement vous nous avez montré l'intérêt ainsi que le sens de la précision et de la rigueur dans le travail. Nous avons été fascinés par votre patience, votre sens de la responsabilité, votre disponibilité, votre amour du travail bien fait. Chaque échange avec vous était une occasion d'enrichissements.

Soyez rassuré cher maître de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Directeur de thèse Professeur Mamadou KONE

Professeur de Médecine, médecin du sport, physiologiste à la FMPOS

Directeur adjoint du centre national des œuvres universitaires du Mali.

Membre du comité scientifique international de la revue Française de la médecine du sport (MEDISPORT).

Membre du groupement Latin et Méditerranéen de médecine du sport.

Nous vous remercions pour l'accueil spontané et affectueux que vous nous avez apporté.

Vos qualités humaines, scientifiques et votre simplicité à transmettre aux autres vos connaissances font de vous un maître apprécié et admiré.

Nous sommes fiers d'être compté parmi vos élèves et espérons être digne de la confiance que vous nous avez placées.

Soyez rassuré cher maître de notre profonde gratitude et notre attachement fidèle.

Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
OBJECTIFS	5
GENERALITES.....	7
METHODOLOGIE	57
RESULTATS	65
COMMENTAIRE ET DISCUSSION	75
CONCLUSION ET RECOMMANDATION	79
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	82
ANNEXES	88

Introduction

Introduction

Le paludisme est une protozoonose due à des hématozoaires du genre *Plasmodium* et transmis par un moustique anophèle femelle [1]. Le paludisme est endémique dans 109 pays, dont 45 situés dans la région africaine de l'organisation mondiale de la santé. Sur 3,3 milliards de personnes à risque, on estime à 247 millions le nombre de cas de paludisme, dont près d'un million de cas mortels, pour la plupart chez les enfants de moins de 5 ans.

La lutte antipaludique nécessite une approche intégrée comprenant la prévention, notamment la lutte anti vectorielle, et le traitement par des antipaludiques efficaces. La prise en charge de la maladie par un diagnostic précoce et un traitement prompt est capitale en matière de lutte antipaludique. La prise en charge efficace de la maladie nécessite des services sanitaires disponibles partout où le paludisme existe. Les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes, groupes pour lesquels dans la plupart des régions du monde, le paludisme a les effets les plus graves, doivent faire l'objet de mesures particulières. La découverte et la mise au point des dérivés de l'artémisinine en Chine et leur évaluation en Asie du sud-est et dans d'autres régions, ont fourni une nouvelle classe d'antipaludiques très efficaces. Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) sont désormais considérées comme le meilleur traitement du paludisme simple à *P. falciparum* [2].

L'utilisation des CTA a été imposée suite au niveau élevé de résistance aux antipaludiques antérieurement utilisés tels que la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) et l'augmentation parallèle de la morbidité et de la mortalité. Le Kwazulu natal a été le premier district à adopter les CTA comme traitement de première intention du paludisme simple en 2001 [3], et les CTA ont été adoptées par plus de 28 pays africains [4]. Au Mali, le ministère de la santé a changé de politique de traitement du paludisme en 2004, suivant les recommandations de l'OMS à

l'association artéméter-luméfantrine (Coartem[®]) et artésunate-amodiaquine (Coarsucam[®]) comme traitement de première intention du paludisme simple à partir de 2005 [4].

Les discussions sur l'introduction des CTA en Afrique ont surtout porté sur leur coût, leur durabilité. Leur efficacité n'a jamais été mise en doute. Cependant, des inquiétudes substantielles sur le traitement à base de CTA demeurent suite aux rapportages fréquents d'effets indésirables avec l'artésunate-amodiaquine et d'une mauvaise couverture médiatique sur la sécurité de cette association [5] ; [6]. Ces effets doivent être évalués chez les enfants et les femmes enceintes, les groupes cibles qui sont les plus infectés et reçoivent ainsi de nombreux traitements. L'apparition de la résistance et les stratégies pour la retarder constituent également une préoccupation (inévitable), [7]. Les données cliniques indiquent que l'échec thérapeutique aux CTA peut résulter de la résistance des parasites au médicament partenaire.

Justification de l'étude :

L'apparition de la résistance est la conséquence de la mauvaise utilisation des antipaludiques. En effet, un mauvais diagnostic du paludisme au niveau communautaire, a pour conséquence d'augmenter le niveau suspecté de chimiorésistance (fièvre peu sensible aux antipaludiques) aussi bien que le niveau réel de la chimiorésistance (induite par l'exposition des parasites à des doses subthérapeutiques d'antipaludiques). Alors que non seulement le secteur public sanitaire est incapable de délivrer correctement les antipaludiques efficaces et fiables, mais aussi la majorité des cas de paludisme sont traités en dehors des services officiels de santé [11].

En Afrique subsaharienne, plus de 80% des individus se traitent par automédication leur paludisme sans faire référence à un professionnel de la santé [50].

Place des CTA dans la prise en charge du paludisme

Aussi, les signes cliniques seuls sont très souvent utilisés dans les formations sanitaires, lesquels manquent de laboratoires qualifiés pour le diagnostic du paludisme [9].

Les souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine ont été suspectées pour la première fois en Thaïlande en 1957 et trouvées chez les patients en Colombie et en Thaïlande en 1960 [10].

De nos jours, presque tous les pays africains ont changé de la chloroquine ou de la SP aux dérivés d'artémisinine combinés avec un autre antipaludéen comme médicament de première intention pour le traitement du paludisme simple. Quand on sait que l'issue du traitement, obtenu ou non dans les formations sanitaires officielles, dépend non seulement de l'efficacité du médicament utilisé mais aussi du diagnostic correct, de la qualité et l'exactitude des conseils donnés, et de la volonté des patients/tuteurs à acheter et à utiliser la dose correcte du médicament [12].

Il est impératif que les CTA puissent atteindre leur audience cible. Le traitement des patients externes dans les dispensaires et les autres centres de santé est généralement fournit par les infirmiers alors que les cliniciens sont généralement fournissent le traitement dans les hôpitaux. Au Mali, l'implémentation des CTA n'a pas été précédée d'une formation des professionnels de santé, d'un développement et de la dissémination des directives sur le traitement du paludisme. Par exemple, au Kenya, la formation a été organisée de façon séquentielle, commençant au niveau national en formant les responsables nationaux qui à leur tour formaient les responsables régionaux et ainsi de suite [13].

Face à la résistance croissante du *plasmodium* aux antipaludiques utilisés, les recherches ont abouti à des combinaisons thérapeutiques d'où l'intérêt de notre étude.

Objectifs

Objectifs :

1. Objectif général :

- Connaître la place des CTA dans la prise en charge du paludisme à l'ASACOBA par rapport aux autres antipaludiques utilisés.

2. Objectif spécifique :

- Déterminer la fréquence de la prescription des CTA,
- Déterminer la parasitémie avant et après traitement,
- Déterminer la fréquence de la prescription gratuite des CTA,
- Déterminer le coût des CTA utilisées,
- Déterminer le taux de guérison des patients (échec thérapeutique).

Généralités

Généralité :

I. Epidémiologie

1- Répartition géographique du paludisme dans le monde

Actuelle distribution géographique de paludisme ne peut être envisagée que dans ses grandes lignes. La situation est en effet constamment évolutive dans la plupart des pays et des régions ou des zones considérées comme indemnes peuvent, très rapidement devenir endémiques.

❖ **Afrique** : L'Afrique paye le plus lourd tribut. Les estimations montrent qu'environ 90% de tous les décès dans le monde surviennent en Afrique au sud du Sahara. La majorité des infections en Afrique sont en effet imputables à *P.falciparum* la plus dangereuse des quatre espèces de *Plasmodium*. Le moustique *Anophèle gambiae* est en outre le plus difficile à combattre. On estime qu'un million de personnes, pour la plupart les enfants de moins de cinq ans meurent/an, en Afrique des suites du paludisme [49]. Le paludisme existe en Afrique du nord sous forme de foyers probablement assez limité où l'on rencontre des espèces *P. vivax*, *P. falciparum*, et *P. malariae*. Dans toute l'Afrique intertropicale, le paludisme est méso, hyper ou holo-endémique avec des modalités épidémiologiques évidemment variable suivant des cas. Dans ces zones coexiste seulement *P. falciparum* et *P. malariae* et de façon beaucoup plus rare, *P. ovale*. En revanche, *P. vivax* est pratiquement inexistant (rôle du groupe sanguin Duffy sur la non réceptivité à cette espèce plasmodiale) sauf à Madagascar toutes les îles de l'océan Indien sont largement impaludées (y compris l'île Maurice où l'affection a été un moment éliminée). La seule exception est la Réunion qui demeure ce pendant sous surveillance très étroite étant donnée la surveillance des cas importés (Madagascar et Comores).

❖ **Amérique** : L'Amérique du nord est indemne de paludisme. L'affection est par contre fréquente en Amérique centrale et en Amérique du sud où au moins dans certaines zones, elle paraît même en extension, n'épargnant que les régions dont l'altitude est trop élevée pour permettre la transmission. Par ailleurs, les zones de résistance et même de poly-résistance de *P.falciparum* à différents antipaludiques de synthèse ne cessent de s'étendre en Amérique latine où, historiquement, sont d'ailleurs apparues les premières sources résistantes(1960). Dans les caraïbes, le paludisme paraît en régression.

Il n'existe pas de transmission dans les petites Antilles (Guadeloupe et Martinique en particulier) mais cette transmission se poursuit toujours en Haïti.

❖ **Océanie** : Certaines zones sont maintenant éradiquées (foyers résiduels australiens). Des îles totalement indemnes de l'affection (Nouvelle Calédonie, Nouvelle-Zélande). D'autres au contraire, sont le siège d'une transmission quelquefois intense (Nouvelle-Guinée, Îles Salomon, Vanuatu).

❖ **Asie** : Le paludisme existe pratiquement partout. Au Proche-Orient, le niveau de transmission était naguère assez faible.

Dans plusieurs pays, il connaît brutale augmentation(Turquie). L'affection est très répandue dans sous continent indien, au Sri Lanka en Birmanie, dans de larges zones de la Chine méridionale et dans la quasi-totalité de l'Asie du sud-est. C'est précisément dans ces pays (Laos, Vietnam, Cambodge, Thaïlande) que se sont multipliées les souches résistantes de *P.falciparum* dont l'aire de répartition s'est très rapidement élargie, s'implantant progressivement dans le sous-continent indiens et, de là, commençant à être introduites en Afrique de l'est où cependant les de résistance demeurent peu nombreux.

❖ **Europe** : Depuis la fin de la seconde guerre mondiale, le paludisme a été éradiqué de ses anciens foyers du delta du Danube(Roumanie), de Grèce, de Yougoslavie, d'Italie (marais pontins), de France (Sologne, Camargue, Corse).

Cependant, des cas importés sont de plus en plus fréquents, de même que la transmission post-transfusionnelle.

Parfois, les cas importés ont même entraîné une reprise limitée de la transmission autochtone, heureusement vite éliminés (Corse, 1970).

2- Epidémiologie du paludisme au mali :

Au Mali, les quatre espèces existent avec une nette prédominance de *P. falciparum*, la plus redoutable, celle qui tue. Elle représente 80 à 95% de la formule parasitaire [16]. Toutes les hémospodidies sont des parasites intracellulaires obligatoires et ont toutes deux hôtes : un hôte vertébré chez lequel la reproduction asexuée se réalise (*hôte intermédiaire*) et un insecte piqueur chez lequel se réalise la reproduction sexuée (*hôte définitif*). L'insecte est, en même temps, responsable de la transmission (*vecteur*) [16].

Dans le cycle de la transmission, la population joue le rôle de réservoir de gamétocytes. Le climat et l'altitude sont les deux éléments environnementaux clés jouant un rôle majeur dans la transmission du paludisme [16].

Au Mali, il existe trois zones de transmission du paludisme :

- une zone de savane à transmission saisonnière longue de 4 à 6 mois correspondant à la zone soudano guinéenne, sud des régions de Kayes, Koulikoro, Sikasso et Ségou,
- une zone de transmission saisonnière courte inférieure à 4 mois, correspondant à la zone du sahel, nord des régions de Kayes, Koulikoro, Ségou, et Mopti,
- une zone de transmission sporadique voire épidémique correspondant au Sahara, régions de Gao, Tombouctou et Kidal.

Le paludisme humain est causé par 4 espèces de *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* and *P. malariae*). Une cinquième espèce, *Plasmodium knowlesi*, a été décrite comme infectant l'homme en Malaisie; mais nous pensons que l'homme probablement est un hôte accidentel [48].

3) cycle biologique

3.1. Chez le moustique

Lorsque le moustique pique une personne infectée, le parasite pénètre dans le moustique avec le sang et subit toutes sortes de transformations complexes pendant une période de 14 à 21 jours avant d'être prêt à réinfecter une autre personne [16].

Après piqûre, le moustique absorbe des globules rouges dont certains portent le *Plasmodium* sous la forme de gamétocytes. Les formes asexuées des parasites ainsi que les hématies sont digérées, à l'exception des gamétocytes mâles et femelles, qui subsistent et poursuivent le cycle sexué. Le gamétocyte est haploïde, comme tous les autres stades chez l'homme. Gamètes mâles et femelles s'unissent pour donner un zygote, ookinète (ou œuf mobile) qui traverse la paroi de l'estomac et s'installe à la périphérie de cet organe en devenant un oocyte. L'oocyte se divise et donne naissance à plusieurs milliers de sporozoïtes. Ceux-ci gagnent les glandes salivaires du moustique qui les transmettra à l'homme lors d'un autre repas sanguin.

3.2. Chez l'homme

Lorsqu'un moustique infecté pique un homme, il injecte le parasite avec sa salive sous la forme de sporozoïtes, éléments infectants, qui sont entraînés dans la circulation générale. Quelques minutes après la piqûre infectante, les sporozoïtes pénètrent dans les cellules hépatiques. Le sporozoïte entre alors dans une phase de réplication au sein de la vacuole parasitophore, et de prolifération intracellulaire qui aboutit à la formation d'une masse multi nucléé appelée schizonte qui conduit à la libération de plusieurs dizaines de milliers de mérozoïtes dans la circulation. Les

Place des CTA dans la prise en charge du paludisme

mérozoïtes envahissent les érythrocytes. Cette phase de multiplication est asymptomatique et peut durer de 8 à 15 jours **[16]**.

Dans les globules rouges, chaque mérozoïte se divise pour donner naissance à 8 à 34 nouveaux parasites (mérozoïtes), capables à leur tour d'envahir d'autres globules rouges. Ce cycle dure de 48 à 72 heures selon les espèces. Après un certain nombre de cycles, spontanément ou sous l'effet d'une pression médicamenteuse, quelques parasites se différencient en gamétocytes mâles et femelles dont le potentiel sexué est bloqué jusqu'à leur absorption par l'anophèle **[16]**.

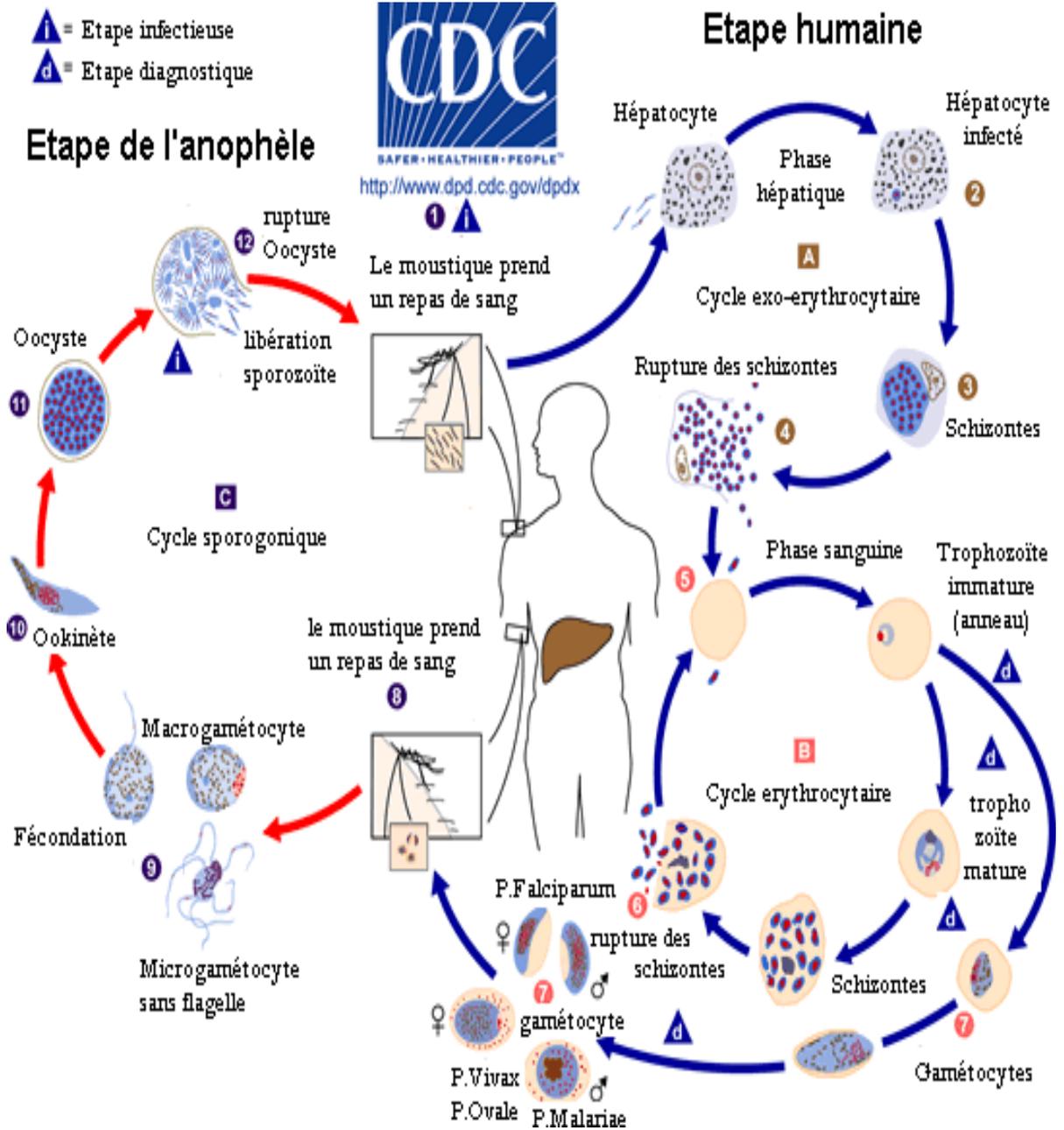


Figure 1: cycle biologique de *P. falciparum* [43]

II. Physiopathologie du paludisme [14]

La symptomatologie du paludisme dépend de plusieurs facteurs liés aux caractéristiques du malade (niveau d'immunité en particulier) et surtout du parasite : espèces plasmodiales en cause, intensité de l'infestation, mode d'inoculation, phase du développement parasitaire. D'une manière générale, le cycle exo érythrocytaire, hépatique, demeure strictement asymptomatique et les manifestations climatiques du paludisme résultent de la schizogonie endo- érythrocytaire.

1. Paludisme simple :

Après la pénétration des sporozoïtes (forme infectante du plasmodium) dans l'organisme humain, les protozoaires s'installent dans le foie, envahissent les globules entraînant ainsi leur destruction massive [15].

Cette destruction s'accompagne d'une libération de substances pyrogènes.

Par la suite il va se produire un éclatement synchrone des rosaces contenues dans les globules rouges. En absence de traitement ce phénomène se répète tous les deux jours (fièvre tierce), ou tous les trois jours (fièvre quarte) selon l'espèce parasitaire en cause.

La libération du pigment malarique (substance pyrogène produite par le parasite) dans la circulation sanguine est responsable de la fièvre.

La destruction des globules rouges entraîne l'anémie et la libération de l'hémoglobine transformée en bilirubine libre par le foie va faire apparaître le subictère.

Il est maintenant largement admis de nos jours que l'infestation persistante à *plasmodium falciparum* peut être une cause d'anémie sans qu'il y ait de manifestation fébriles [35]. Les mécanismes de l'anémie sont multifocaux et complexes, associant l'hémolyse et les réponses inappropriées de l'hématopoïèse [36].

Les cytokines particulièrement les TNF, sont connues pour réduire l'érythropoïèse [37] et favoriser la phagocytose des hématies dans le paludisme [38].

La pathogénie et la physiopathologie de l'anémie palustre sont encore mal comprises [39].

La splénomégalie est la conséquence de l'hyperréactivité du système monocyte macrophage.

2. paludisme grave et compliqué : [15]

La multiplication massive du parasite dans les capillaires viscéraux profond est responsable de :

- la libération des substances pyrogènes dans la circulation sanguine entraînant la fièvre,
- l'éclatement des globules rouges parasités entraînant une hémolyse et une anoxie anémique,
- la formation de Knobs responsable de la cytoadhérence, la séquestration des globules et l'anoxie circulatoire,
- la production de cytokines(TNF) qui entraîne un ralentissement du métabolisme cellulaire et l'anoxie cytotoxique.

De ces trois derniers mécanismes, découle l'anoxie tissulaire.

3. Paludisme au cours de la grossesse :

La femme enceinte représente le groupe adulte le plus exposé au paludisme surtout après les trois premiers mois de la grossesse et en particulier chez les primigestes.

La gravité du paludisme au cours de la grossesse est variable selon l'immunité préalable. Il y a un ralentissement du paludisme sur la grossesse et un ralentissement de la grossesse sur le paludisme.

- **Ralentissement du paludisme sur la grossesse :**

En zone d'endémies les infections répétées sont responsables des deux phénomènes :

- L'anémie qui a pour conséquence le petit poids de naissance

- Les lésions placentaires répétées altèrent la qualité des échanges entre la mère et le fœtus d'où le faible poids de naissance, les avortements spontanés, les accouchements prématurés et la mortalité.

Chez les enceintes non immunisées (touristes, émigrées de retour et les primigestes second-gestes) et la drépanocytose le revêt le plus souvent un caractère de gravité (accès pernicieux).

- **Retentissement de la grossesse sur le paludisme :**

Se manifeste par :

- La baisse de l'immunité au cours de la grossesse.

- L'accentuation des symptômes classiques.

- Le risque d'accès pernicieux.

III Diagnostic :

1-Clinique :

1.1- Forme typique accès palustre simple :

Par définition « l'accès palustre simple » ne comporte pas de signes de malignité. Mais il peut à tout moment évoluer vers l'accès pernicleux. Sa symptomatologie diffère peu de l'accès palustre à fièvre périodique sauf par le caractère plus intense des manifestations observées. Globalement ces accès simples à *P. falciparum* représente 90% des cas dus à cette espèce.

L'incubation : 7 Jours au minimum ,10 jours en moyenne, moins de deux mois dans 90% des cas.

Lors de l'invasion la fièvre est toujours élevée, les céphalées frontales ou occipitales, les courbatures et les troubles digestifs sont particulièrement intenses.

Lors des recrudescences ou des invasions la fièvre peut prendre un caractère périodique avec un rythme tiers [44], en fait souvent irrégulier ou plus bref [32]. Les séquences de frisson, chaleur, fièvre ne sont jamais nettement réalisées.

L'évolution spontanée est parfois favorable après une quinzaine de jour de fièvre et une anémie plus marquée que dans les autres espèces, mais à tout moment plane le risque d'évolution maligne vers l'accès pernicieux, surtout lorsque l'invasion a révélée la forme clinique d'une fièvre rémittente.

1. 2- Accès pernicieux ou neuropaludisme ou paludisme grave

Causé exclusivement par le *P.falciparum*, le paludisme grave et compliqué survient surtout chez les sujets non immuns, chez les sujets vivants en zone d'endémie, après un séjour en zone non endémique ils perdent leur immunité et deviennent des sujets à risque.

C'est le cas des enfants de plus de 4 mois et de moins de 2 ans qui paient un lourd tribut au neuropaludisme (avant l'âge de 4mois, les enfants sont protégés par triple phénomène : présence d'anticorps d'origine maternelle, hémoglobine fœtale inhibant la multiplication de *P. falciparum*, régime lacté strict entraînant une carence en acide para-amino-benzoïque qui est un facteur de croissance probablement indispensable au parasite, après une phase d'accès simple. S'installe la forme typique qui se présente sous forme d'un coma fébrile (41 à 42°c), d'intensité variable, allant de la simple obnubilation au coma profond. Les autres signes neurologiques comprennent des convulsions (30 à 40% des cas), des troubles du tonus (à type habituellement d'hypotonie généralisée), une abolition des reflexes ostéo- tendineux et des signes méningés avec hyperprotéinorachie modérée et hyper lymphocytose. De bon pronostic, la splénomégalie est fréquemment absente. Au contraire, l'hépatomégalie plus ou moins importante est fréquente et de mauvais pronostic.

L'insuffisance rénale fonctionnelle est habituelle.

En zone sub-saharienne et au Mali, l'anémie est constante et souvent marquée par l'hémoconcentration, elle atteint avec prédilection les nourrissons, les enfants et les femmes enceintes notamment les primigestes.

Le neuropaludisme peut revêtir d'autres formes cliniques souvent trompeuses. Il s'agit de formes non comateuses, psychiques, confusionnelles ou délirantes, des formes bilieuses comportant un ictère hémolytique intense, de formes cholériques surtout fréquente chez l'enfant, de formes algiques évoquant un choc chirurgical, et enfin des formes rénales ou pulmonaires. L'évolution du neuropaludisme est presque toujours fatale en deux à trois jours. Au contraire, un traitement immédiat et correctement mené conduit rapidement à la guérison, habituellement sans séquelles.

1.3 Fièvre bilieuse hémoglobinurique : [18]

Le début est brutal marqué par une hémolyse intra vasculaire chez un patient qui a été précédemment soumis à une chimio prophylaxie non indiquée aux sels de quinine. La symptomatologie est essentiellement rénale et algique. La douleur est très intense autour de la ceinture pelvienne. Les rares urines émises sont particulièrement rouges et foncées.

1.4 Paludisme congénital : [17]

Rare, il est suspecté chez un nouveau né de moins de dix jours dont la mère a été infectée au cours de la grossesse par le plasmodium. Les signes évocateurs sont la fièvre, un ictère une irritabilité inhabituelle, une difficulté à téter ou anémie. Il y a des formes sans aucun symptôme.

1.5 Paludisme viscéral évolutif : [14]

Il survient en zone d'endémie chez les sujets soumis à des infestations massives, répétées, ne se soumettant pas à une prophylaxie ou à un traitement efficace et qui sont en quête d'immunité.

Cette forme chronique qui atteint les enfants en cours d'acquisition de l'immunité est suspectée devant les signes permanents : anémie (biologiquement accompagnée d'une leuco neutropénie et d'une thrombopénie), splénomégalie, fièvre modérée intermittente, mauvais état général, malnutrition, retard staturo-pondéral. La parasitémie est faible et indétectable. L'évolution est marquée par des accès palustres simples avec une augmentation de la parasitémie ou de la survenue de complications liées au mauvais état général.

1.6 Splénomégalie et paludisme :

La rate est un organe mou, rouge bleuté situé entre la 9^e et 11^e cote en dessous du diaphragme. Elle pèse entre 150 et 200g, est richement vascularisée. De la taille d'un poing, c'est le plus gros des organes lymphatiques. Elle est un site de prolifération des lymphocytes et un d'élaboration de la réaction immunitaire. De plus, elle a pour rôle de purifier le sang [33].

Dans la splénomégalie palustre, la rate, l'organe essentiel, agit comme moyen de défense par la séquestration d'hématies parasitées et sans doute d'hématies saines sensibilisées par des antigènes plasmodiaux.

Chez l'enfant entre 4 mois et 10 ans, la fréquence des splénomégalies est considérée comme un bon indice de la morbidité palustre. Dans les zones d'endémie palustre stable, elle disparaît progressivement entre 10 et 15 ans, témoignant de l'acquisition de l'immunité.

NB : La classification de HACKETT (OMS-1963) permet de classer les SPN en 5 stades :

- 1) Rate palpable, en inspiration forcée.

- 2) Rate palpable, en respiration normale, sur la ligne mamelonnaire gauche, ne dépassant pas une ligne horizontale passant à égale distance entre le rebord costal et l'ombilic.
- 3) Rate descendant en dessous de cette ligne, sans dépasser la ligne horizontale passant par l'ombilic.
- 4) Rate dépassant cette dernière ligne, mais ne franchissant pas l'horizontale passant à égale distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne.
- 5) Rate descendant en dessous de cette ligne.

2- Diagnostique biologique du paludisme : [20]

- **Goutte épaisse :**

La goutte épaisse permet de poser le diagnostic biologique et quantifier la parasitémie (paludisme).

Principe : une goutte de sang est déposée, défibrinée, séchée sur une lame porte objet puis colorée au Giemsa. L'hémoglobine est dissoute, et seuls restent visibles au microscope, les parasites et globules blancs. La solution Giemsa colore le cytoplasme des plasmodies en bleu alors que la chromatine composante du noyau est colorée en rouge intense.

- **Frottis mince :**

Le frottis mince est une technique qui permet de faire plus rapidement et plus facilement l'identification des espèces grâce à l'observation de la morphologie du

parasite et de l'érythrocyte parasité. Il nécessite une fixation au méthanol, suivie de la coloration au Giemsa.

Principe : Il s'agit d'observer les étalements sanguins sur une lame porte objet, colorés par Giemsa pour la microscopie. Il permet la quantification de la densité parasitaire et est beaucoup indiqué dans les enquêtes épidémiologiques (GE).

Le frottis est plus indiqué en clinique.

- **Test rapide de diagnostic(TDR) :**

Principe : Il s'agit d'une technique rapide immunochromatographique basée sur la détection des antigènes plasmatiaux. Ce test a pour but d'utiliser des anticorps monoclonaux dirigés contre les antigènes du parasite présents et libérés par les érythrocytes infectés. Ce test a la capacité de distinguer les espèces de *Plasmodium*.

3. Diagnostic différentiel :

Fièvre typhoïde	Septicémie	Méningite
Fièvre persistante Diarrhée ocre fétide (jus de melon, Vomissement Ballonnement Epistaxis Insomnie Dissociation entre le pouls et la température céphalée	Fièvre Mauvais état général Etat de choc toxique avec des extrémités chaudes	Fièvre Raideur de la nuque Parfois convulsion
Diagnostic : Hémoculture	Diagnostic : hémoculture	Diagnostic : Examen du LCR

Coproculture Sérodiagnostic Widal et Félix.		
---	--	--

IV. Traitement du paludisme :

Les Antipaludiques :

a-Définition : [14, 40,41]

Un antipaludique est un produit naturel ou de synthèse pouvant être administré par voie orale, parentérale ou rectale, à dose unique ou répétée, et qui permet de détruire le plasmodium ou de bloquer sa croissance afin de prévenir ou guérir le paludisme.

b-Classification des antipaludiques :

Le traitement du paludisme implique des mesures complémentaires aussi bien que des médicaments spécifiques anti palustres. La tendance actuelle est le traitement combiné utilisant un dérivé de l'artémisinine associé soit à un amino-4-quinoléine (amodiaquine de préférence) ou soit à l'association sulfadoxine-pyriméthamine ou Mefloquine. Il n'existe actuellement qu'un nombre limité d'antipaludiques, avec chacune leurs avantages et leurs inconvénients. Entre autre, nous pouvons citer les

Place des CTA dans la prise en charge du paludisme

amino-4-quinoléines, les amino-alcools, les antibiotiques, les dérivés de l'artémisinine, les amino-8-quinoléines et les associations d'antipaludiques.

Les antimalariques sont destinés à prévenir ou à supprimer l'apparition des symptômes cliniques du paludisme. La plupart sont des schizontocides qui agissent sur les formes endoérythrocytaires de *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. Selon leur rapidité d'action et leur aptitude à induire une résistance de la part de *P. falciparum*, on distinguera :

- Le groupe des amino-4-quinoléines (chloroquine et amodiaquine) des aminoalcools, (quinine, méfloquine et halofantrine) et des sesquiterpènes (artéméther, artésunate et artéméther) d'action rapide et pour lesquels la résistance est longue et difficile à apparaître ;
- Le groupe des antibiotiques (sulfamides et sulfones), antifoliques (pyriméthamine et proguanil) et inhibiteurs des fonctions mitochondriales (atovaquone) d'action lente et pour lesquels la résistance apparaît rapidement. Ces molécules sont utilisées en association afin d'obtenir une synergie parasiticide et de retarder l'émergence de la résistance plasmodiale.

Les anti-malariques sont classés en fonction des stades parasitaires sur lesquels ils agissent (figure 1). On distingue :

- les schizontocides, actifs sur les formes endoérythrocytaires du cycle schizogonique. Ils regroupent les schizontocides d'action rapide, les antimétabolites d'action plus lente et plus accessoirement certains antibiotiques. Ils suppriment (traitement curatif) ou préviennent (prophylaxie suppressive) l'apparition des symptômes cliniques ;
- les gamétocytocides qui inhibent la transformation des gamétocytes et bloquent la transmission de l'espèce plasmodiale. Ils sont partiellement actifs sur les parasites intra-hépatiques. Ils sont représentés par la seule primaquine dont la toxicité limite l'utilisation.

Dans cette section, nous détaillerons les médicaments recommandés par le PLNP au Mali.

1. Les amino-4-quinoléine :

Les composés les plus actifs possèdent 4 à 5 atomes de carbone entre les 2 atomes d'azote de la chaîne latérale. La chaîne latérale qui donne le meilleur index thérapeutique est celle de la chloroquine. Il existe dans cette chaîne un centre de chiralité mais il ne semble pas y avoir de différence d'activité entre les deux énantiomères. Le produit utilisé est le racémique. L'amodiaquine et la luméfantrine sont recommandées par le PLNP en association avec l'artémisinine comme médicaments de premières intentions dans le traitement de l'accès palustre simple.

➤ Amodiaquine

L'amodiaquine est une amino-4-quinoléine faisant partie des premiers antipaludiques de synthèse isolés pendant la seconde guerre mondiale.



Figure 2 : Structure chimique de l'Amodiaquine (C₂₀H₂₂ClN₃O)

L'amodiaquine est le 4-(7-chloro-4-quinolyamino)-2-(diéthylaminométhyl) phénol.

Propriétés physico-chimiques

L'amodiaquine est une poudre jaune très pâle, inodore, insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool. La dichlorhydrate d'amodiaquine est facilement soluble dans l'eau et l'alcool et pratiquement insoluble dans l'éther.

Pharmacocinétique

Elle est bien absorbée, dans les mêmes proportions que la chloroquine. Elle est largement distribuée dans l'organisme. La concentration dans les érythrocytes sains est deux fois supérieure à celle obtenue avec la même quantité de chloroquine. L'amodiaquine est rapidement et complètement métabolisée. Deux heures après une prise orale, on ne retrouve plus dans le sang que des métabolites dont le principal est le monodéséthyl-amodiaquine, qui serait responsable pour partie de l'activité schizonticide *in-vivo*; une prise unique orale de 0,6 g d'amodiaquine base donne à 2 heures un pic plasmatique de 240 µg/L du métabolite. Seul un faible pourcentage d'amodiaquine est excrété sous forme inchangée dans les urines.

La demi-vie d'élimination plasmatique du monodéséthyl-amodiaquine varie de 1 à 10 jours. La décroissance plasmatique s'effectue selon un modèle tri-exponentiel : première phase d'élimination rapide de 24 heures, à l'issue de laquelle le taux est d'environ 37%, baisse plus lente jusqu'au 7^{ième} jour où le taux résiduel est de 10%, enfin taux très faible pendant une quinzaine de jours. Le volume de distribution est de 4-128 L/kg.

Mécanisme d'action

Le mécanisme précis de l'activité antipaludéenne est imparfaitement connu. Il serait analogue à celui de la chloroquine. L'amodiaquine a une action schizonticide sur *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. Elle est active contre des souches de *P. falciparum* chloroquino-résistantes.

L'amodiaquine est active sur les 4 espèces plasmodiales. L'analyse de corrélation entre le niveau de résistance des parasites *in-vitro* à la chloroquine et à l'amodiaquine indique un mode de résistance commun. Ainsi, la variation du niveau de sensibilité à l'amodiaquine, est explicable par le niveau de sensibilité à la chloroquine. Ces arguments sont plutôt en faveur d'un mécanisme commun de résistance entre la chloroquine et l'amodiaquine. Cependant l'expérience clinique ne confirme pas une résistance croisée fréquente entre la chloroquine et l'amodiaquine. L'Amodiaquine est efficace sur les parasites présentant une résistance modérée à la

chloroquine. Elle est moins chère et n'a pas le goût amer de la chloroquine, un avantage pour son utilisation pédiatrique [6].

Toxicité

L'amodiaquine présente les mêmes effets indésirables que la chloroquine, mais son utilisation en prophylaxie est généralement associée à une plus grande incidence d'hépatite et d'agranulocytose. Plusieurs cas d'hépatites cytolytiques, en général mineures mais parfois fulminantes et mortelles ont été observées après prophylaxie prolongée par l'amodiaquine et quelques cas d'accidents hématologiques sévères, voire mortelles (leucopénies, agranulocytoses) ont été signalée. Le mécanisme de l'induction de l'agranulocytose est mal connu, à part un effet antimitotique du médicament.

Le mécanisme de l'hépatotoxicité est inconnu, un mécanisme immunologique peut expliquer quelques manifestations extra hépatiques, due probablement à une hypersensibilité. Cependant un mécanisme toxique n'est pas exclu. Rarement on peut observer un prurit, des éruptions cutanées ou une pigmentation ardoisée, en particulier des doigts et des muqueuses [2].

Aux doses élevées et lors de traitements prolongés, risque de troubles digestifs ; troubles oculaires de type et de gravité variables : troubles transitoires de l'accommodation, opacifications cornéennes régressant à l'arrêt du traitement, exceptionnelles rétinopathies irréversibles, justifiant une surveillance ophtalmique particulière; rarement neuromyopathie. L'amodiaquine peut être responsable d'hépatite et/ou d'agranulocytose. Il convient de ne pas l'associer à des médicaments hépatotoxiques ou susceptibles d'entraîner une agranulocytose. La toxicité aiguë de l'amodiaquine paraît être différente de celle de la chloroquine. En effet, il n'y a pas d'effets cardio-vasculaires rapportés après surdosage en amodiaquine. Cependant, l'intoxication à l'amodiaquine semble être moins fréquente que celle due à la chloroquine. L'amodiaquine peut être responsable d'hépatite et/ou d'agranulocytose. Il convient de ne pas l'associer à des médicaments hépatotoxiques ou susceptibles d'entraîner une agranulocytose.

Formes galéniques

L'amodiaquine est disponible sous forme de chlorhydrate d'amodiaquine :

Flavoquine® : Comprimé sécable à 200 mg : Boîte de 16. (Soit en amodiaquine base : 153 mg/comprimé).

L'amodiaquine est prescrite dans le traitement de l'accès palustre et elle conserve une activité sur de nombreuses souches de *P. falciparum* résistante à la chloroquine. La crainte de sa toxicité hématologique et hépatique, observée en prophylaxie, en limite son utilisation dans cette indication.

En dehors du paludisme, l'amodiaquine est utilisée comme :

- amoebicide tissulaire : traitement de l'abcès amibien du foie.
- antiprotozoaire actif contre *Giardia intestinalis*.

L'amodiaquine est vendue en spécialité comme Basoquin®, Flavoquine®, et Camoquin®.

2. Les dérivés de l'artémisinine

Les dérivés de l'artémisinine utilisés depuis 1979 comprennent l'artémisinine, l'artéméther, l'artéether, et l'artésunate [18]. Les dérivés de l'artémisinine, actifs sur tous les stades du cycle érythrocytaire et sur les gamétocytes réduisent rapidement la charge parasitaire et limitent la transmission de l'espèce.

Place des CTA dans la prise en charge du paludisme

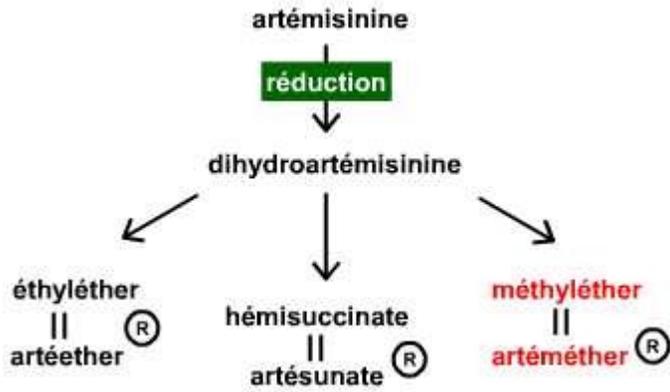


Figure 3 : Schéma de classification des différents dérivés de l'artémisinine

Place des CTA dans la prise en charge du paludisme

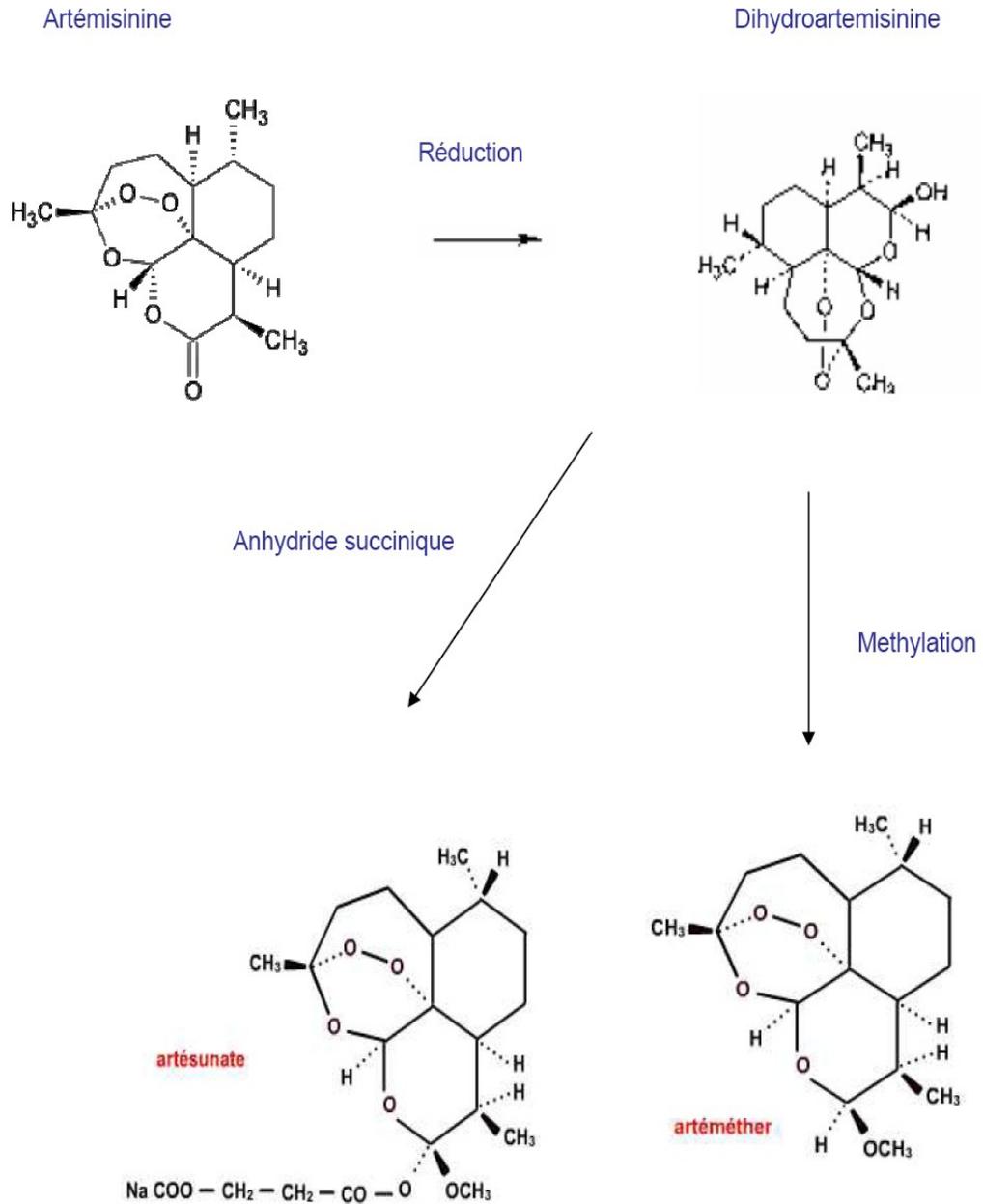


Figure 4 : Structures chimiques des artémisinines [19]

L'artémisinine est une lactone sesquiterpénique contenant un radical peroxyde qui n'a aucune parenté structurale avec un antipaludéen connu. Le Qinghaosu, dérivé de la plante cultivée *Artemisia annua*, est offert sous plusieurs formes. La molécule mère artémisinine (préparations orales, parentérales et suppositoires) ou trois dérivés semi-synthétiques, soit un hémisuccinate hydrosoluble (artésunate) pour administration parentérale ou orale et deux composés liposolubles, artéméther et artééther, pour injection intramusculaire. Toutes les préparations ont été étudiées et utilisées seulement à des fins thérapeutiques. Leur emploi est recommandé uniquement dans le cadre d'un traitement curatif et non pour la chimio suppression.

En pratique, seuls l'artéméther, l'artésunate et la dihydroartémisinine sont recommandés en association pour le traitement de l'accès palustre simple et/ou compliqué.

Leur mécanisme d'action est complexe et 3 hypothèses sont avancées :

- endoperoxydes : génération de radicaux actifs d'oxygène (o-) aboutissant à la mort du parasite ;
- pouvoir alkylant de l'artémisinine entraînant la formation d'adduits covalents avec l'hème et l'hème polymérase ;
- action sur la PfATPase 6 (SERCA).

➤ **Artéméther**

L'artéméther est une substance demi-synthétique issue de l'artémisinine, qui offre aujourd'hui une alternative à la quinine dans le traitement des accès palustres graves causés par des formes résistantes. L'artéméther dérive d'un extrait d'une herbe chinoise, *Artemisia annua* L. (armoïse amère ordinaire), "qinghao" en chinois; cet extrait est l'artémisinine, "qinghaosu", c'est-à-dire extrait de qinghao. La plante, qui appartient à la famille des *Asteraceae*, est utilisée en médecine traditionnelle chinoise depuis plus de 2000 ans, sa présence figurant dans une formulation datant

de 168 av. J-C. L'isolement de l'artémisinine et ses actions antipaludiques sont étudiés depuis 1973.

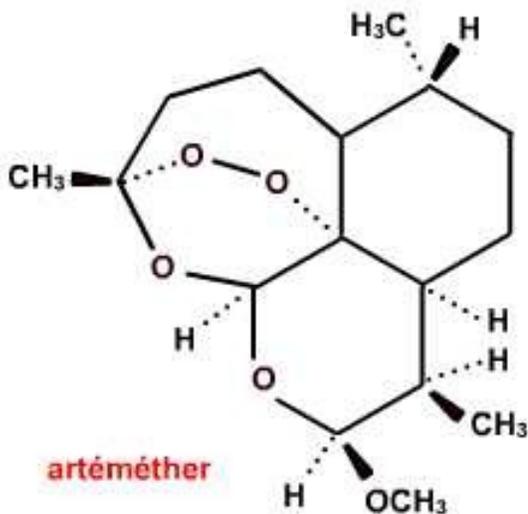


Figure 5 : Structure chimique de l'artéméther

C'est le dihydroartémisinine méthyl éther (3R-(3R,5aS,6S,8aS,9R,10R,12S,12aR**))-Decahydro-10-méthoxy-3,6,9-triméthyl-3,12-epoxy-12H-pyrano(4,3-j)-1,2-benzodioxépine.

L'artéméther (C₁₆H₂₆O₅) a une masse moléculaire de 298 et son point de fusion se situe à 86/87°C. L'artéméther est le dérivé méthylique de l'artémisinine ; l'artémisinine est une lactone sesquiterpénique portant un groupement peroxyde. Elle est réduite par le borohydrure de soude en dihydroartémisinine. Il existe deux formes épimériques possibles ; c'est le bêta artéméther qui est employé.

Propriétés physico-chimiques

L'artéméther est une poudre blanche, faiblement soluble dans l'eau, soluble dans la plupart des solvants organiques (dichlorométhane, acétone), présente une bonne stabilité thermique à température ambiante, présence d'une chaîne endoperoxyde, nécessaire à l'activité antipaludique.

Paluther[®] mise sur le marché en 1994 :

Ampoules injectables à usage intra musculaire,

Ampoules à 80 mg, Paluther 80, sous 1 ml (boite de 6 ampoules),

Ampoules à 40 mg, Paluther 40, sous 0,5 ml (boite de 6 ampoules).

Artéméther 80 : boite de 5 ampoules

Artéméther 20 : pédiatrique boite de 10 ampoules de 1 ml

Artésiane[®]: suspension buvable, 300mg dans 100 ml

Pharmacocinétique

L'artéméther est résorbé par la muqueuse digestive et peut s'utiliser par voie orale ainsi que par voie rectale (validation en cours). L'artéméther se lie aux protéines plasmatiques à environ 70%, Il se distribue en parts égales entre plasma et érythrocytes, il diffuse faiblement dans le liquide céphalo-rachidien.

L'artéméther est rapidement transformé en dihydroartémisinine par le foie ; cette déméthylation est réalisée par le cytochrome P450 3A4 ; elle est modulée par les substances susceptibles d'induire ou inhiber la production de cette enzyme. La dihydroartémisinine est 100 à 200 fois plus active que l'artéméther.

L'artéméther est excrété par voie rénale et biliaire, sous forme de dérivés (dihydroartémisinine) en partie glycuconjugués.

La demi-vie d'élimination de l'artéméther est de 4 à 11 heures, celle de la dihydroartémisinine de l'ordre de 4 heures. Le volume de distribution de l'artémisinine est de 37l/kg chez l'homme.

Mécanisme d'action

Il n'est encore qu'imparfaitement connu. L'artéméther possède un pont endoperoxyde dont l'ouverture entraîne la production de radicaux libres. Il en résulte des perturbations cellulaires pour le parasite avec entre autres des modifications de la membrane nucléaire, du réticulum endoplasmique, des cassures des membranes mitochondriales, des agrégations des ribosomes dont la conséquence est une diminution de la synthèse protéique (authentifiée expérimentalement par la baisse de l'incorporation de H3 hypoxanthine).

L'artéméther est un schizonticide. Il possède également des effets gamétocytocides.

Autres effets : actions sur *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Schistosoma spp*,

Action antimitotique. Il n'existe pas de résistances connues de *Plasmodium* vis-à-vis de l'artéméther.

Indications

Accès palustre grave à *Plasmodium falciparum*.

Accès palustre suspect de résistance aux autres antipaludiques.

Modalités d'emploi

Utilisation par voie intramusculaire :

Adulte 160 mg le 1^{er} jour et 80 mg pendant 4 jours

Enfant 0,2 mg/kg le 1^{er} jour et 1,1 mg/kg pendant 4 jours.

Contre-indications

Paludisme sans signe de gravité, non résistant.

Grossesse (sauf cas de nécessité).

Effets indésirables

Troubles de la lignée érythrocytaire: baisse passagère du taux de réticulocytes, leucopénie troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) élévation sérique des transaminases hépatiques, bradycardie avec allongement de QT, bloc auriculo-ventriculaire 1° degré.

Interactions médicamenteuses

Interaction avec les inducteurs/inhibiteurs enzymatiques, augmentation de la biodisponibilité orale de l'artéméther sous l'effet du jus de pamplemousse, attribuée à l'inhibition de cytochromes P450 3 A de la muqueuse intestinale, diminuant la biotransformation du médicament. La cinétique et l'élimination de la dihydroartémisinine sont inchangées. Baisse de concentration plasmatique de la méfloquine en cas de co-administration.

Toxicité aigue

Neurotoxicité avec une variabilité d'espèce : signes de nécrose neuronale dans le tronc cérébral et le cervelet surtout constatés chez le chien.

➤ Artésunate

L'artésunate est un dérivé synthétique de l'artémisinine, moins toxique, actif par voie orale, pour lequel il n'y a pas actuellement de résistances décrites. L'artésunate dérive d'un extrait d'une herbe chinoise, *Artemisia annua* L. (armoise amère ordinaire), "qinghao" en chinois ; cet extrait est l'artémisinine, "qinghoasu", c'est-à-dire extrait de qinghao. La plante, qui appartient à la famille des *Asteraceae*, est utilisée en médecine traditionnelle chinoise depuis plus de 2000 ans, sa présence figurant dans une formulation datant de 168 av. J-C. L'isolement de l'artémisinine et ses actions antipaludiques sont étudiés depuis 1973.

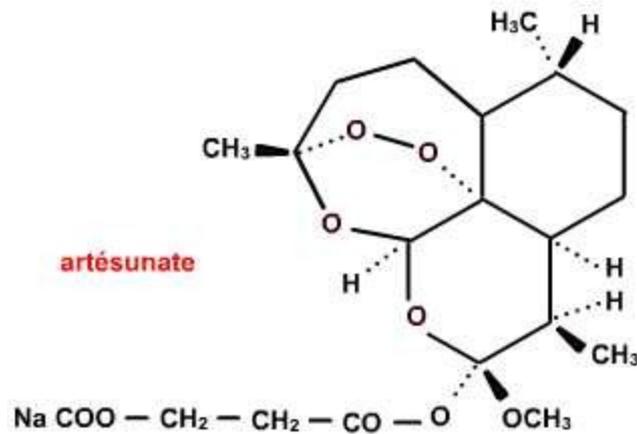


Figure 6 : Structure chimique de l'artésunate

L'artésunate est un ester de la dihydroartémsine et est aussi connu sous le nom d'acide artésunique. L'artésunate est soluble dans l'eau et injectable par voie veineuse. En solution aqueuse il s'hydrolyse rapidement avec perte du radical succinate.

Noms commerciaux : Arsumax[®], Plasmotrim[®], Arinate[®], Rectocaps[®]

L'artésunate a été mise sur le marché en 1996. Cependant, suite aux recommandations de l'OMS, la plupart de ces dérivés en monothérapie ont été retirés du marché.

Pharmacocinétique

L'artésunate est résorbé par la muqueuse digestive de façon rapide mais incomplète, les concentrations maximales étant atteintes en moins d'une heure. L'artésunate est très rapidement transformé en dihydroartémisinine, se comportant comme une pro-drogue. L'artésunate s'élimine rapidement de l'organisme sous forme de dihydroartémisinine.

Mécanisme d'action

Il n'est encore qu'imparfaitement connu. L'artésunate possède un pont endoperoxyde dont l'ouverture entraîne la production de radicaux libres. Il en résulte des perturbations cellulaires pour le parasite avec entre autres des modifications de la membrane nucléaire, du réticulum endoplasmique, des cassures des membranes mitochondriales, des agrégations des ribosomes dont la conséquence est une diminution de la synthèse protéique (authentifiée expérimentalement par la baisse de l'incorporation de H3 hypoxanthine).

L'artésunate est un schizonticide. Il possède également des effets gamétocytocides. Il n'existe pas de résistance décrite à l'artésunate.

Indication et contre-indication

L'artésunate est indiqué en cas d'accès de paludisme grave à *Plasmodium falciparum* et dans le traitement de l'accès de paludisme résistant aux autres traitements antipaludiques.

Elle est contre-indiquée au cours du premier trimestre de la grossesse.

Effets indésirables

L'artésunate est un médicament bien toléré dans l'ensemble. Il entraîne une baisse du taux de réticulocytes, de leucocytes et une élévation transitoire des transaminases au niveau sérique.

➤ Dihydroartémisinine (C₁₅H₂₄O₅)

La dihydroartémisinine est le métabolite actif de tous les dérivés d'artésunate et d'artéméther et est fabriquée en Chine comme un antipaludique *per os* [20].

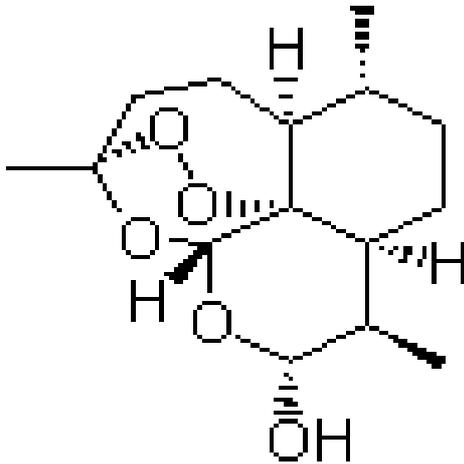


Figure 7 : Structure chimique de la dihydroartémisinine

La dihydroartémisinine est le 3R, 5aS, 6R, 8aS, 9R, 10S, 12R, 12aR)-Decahydro-3, 6,9-triméthyl-3,12-époxy-12H-pyrano (4,3-j)-1,2-benzodioxepin-10-ol.

Tous ces dérivés semblent être également bien tolérés lors de leur utilisation durant la grossesse (à partir du deuxième trimestre). Ils constituent le traitement de choix du paludisme grave chez la femme enceinte à cause de leur efficacité, de leur meilleure tolérance et aussi de leur facilité d'administration par rapport à la quinine [16]. Cependant, aucune étude n'avait un échantillonnage

suffisant pour éliminer toute possibilité d'effets indésirables au cours du second et troisième trimestre de grossesse et il n'y a pas d'assez d'évidences pour chercher et établir le profil du risque/bénéfice des dérivés de l'artémisinine chez les femmes enceintes particulièrement au cours d'une exposition au premier trimestre [21].

Les dérivés de l'artémisinine contiennent un pont endopéroxyde qui est la clé de leur activité antipaludique. Le défi majeur pour leur synthèse chimique est comment insérer

ce pont dans les composés synthétiques. Les dérivés de l'artémisinine en tant que classe thérapeutique ont souffert sur le plan chimique (semi-synthétiques, problèmes de pureté et de coût), sur le plan biopharmaceutique (une mauvaise biodisponibilité et une pharmacocinétique limitée), et thérapeutique (non-adhérence au traitement avec des régimes thérapeutiques longs et recrudescence) qui limitent leur potentiel thérapeutique. A titre d'exemple, 250 kg de feuilles d'*Artemisia annua* sont nécessaires pour obtenir 4 à 5 kilos d'extrait brut d'artémisinine, qui lui-même donne environ 1 kg d'artémisinine pure [22].

Tous ces facteurs expliquent en majorité pourquoi les médicaments à base d'artémisinine sont extrêmement chers pour les pays d'endémie palustre. En comparaison avec les dérivés semisynthétiques de l'artémisinine, le composé 1, 2, 4-trioxolane (appelé aussi trioxolane 7 ou OZ277 ou RBX11160) a une structure simple, une synthèse possible à grande échelle et à faible coût, une activité antipaludique *in-vitro et in-vivo*, une toxicité faible et un profil biopharmaceutique supérieurs aux composés semi-synthétiques. Après les tests précliniques, ce composé a commencé à être testé en phase II chez l'homme en Thaïlande en 2004.

Les seules contre-indications des dérivés de l'artémisinine concernent l'allergie et le premier trimestre de grossesse [21] ; [23]. Leur utilisation doit être limitée chez la femme enceinte aux seuls cas de paludisme grave en absence de données et d'autres traitements efficaces disponibles [16].

En dehors du traitement antipaludique, les dérivés d'artémisinine sont efficaces contre les formes immatures de *Schistosoma japonicum* et *S. mansoni*, et se sont montrés efficaces comme agents chimioprophylactiques contre ces deux infections. Il serait intéressant de noter que l'usage à long terme de l'artémisinine pourrait induire la survenue ou la sélection de *Plasmodium* résistants. L'artésunate a aussi démontré une activité anti-cellules cancéreuses [24,25] et contre *Trypanosoma cruzi* et *T. brucei rhodesiense*.

3. Associations à base d'artémisinine

✓ Définition de CTA

C'est une combinaison ou association de deux antipaludiques dont l'un des composants est forcément un dérivé de l'artémisinine ou l'artémisinine lui-même et l'autre un antipaludique habituellement utilisé en monothérapie.

Comme dans la prise en charge des affections bactériennes, l'association de plusieurs molécules antipaludiques vise à améliorer l'efficacité du traitement, dans certains cas par synergie potentialisatrice, en rendant de toute façon hautement improbable l'émergence de résistance [16]. Idéalement le régime thérapeutique doit être sûr et bien toléré (pas d'effets secondaires sérieux, ni d'évènements fatals adverses), stable (pas de problème de stockage en terme d'humidité et de température), efficace (taux de guérison au moins égale à 75-90%), pouvant être administré par voie orale, rectale ou parentérale (régime utilisable en toute circonstance), disponible en mono dose (pour minimiser l'inobservance du traitement, possibilité d'administration par des illettrés à domicile, ou à défaut un régime simple court ≤ 3 jours), efficace contre tous les stades de développement du parasite (l'effet gamétocytocide pourrait réduire la transmission si le médicament est utilisé à large spectre), non susceptible d'induire la résistance (le médicament doit en tout cas minimiser le développement ou le taux d'acquisition de la résistance par les parasites) et accessible à tous (coût et disponibilité géographique) [16].

✓ Le principe des CTA

C'est d'associer un dérivé de l'artémisinine à action rapide, mais de courte durée avec un autre partenaire à action lente mais prolongée (7 jours).

Les principes actifs contenus dans le régime doivent avoir une demi-vie d'élimination pareille et ne présenter aucune autre interaction pharmacocinétique négative significative sur le plan clinique (parce que les parasites exposés à des concentrations décroissantes d'un des principes actifs en combinaison sont plus susceptibles d'être transmis si la sélection pour la résistance à ce principe actif prenait place). Ils doivent avoir un mode d'action indépendant (réduire la chance de survenue de résistance), agir synergistiquement *in-vivo* (augmente l'efficacité d'une seule goutte), et être produits sous forme de combinaison de dose fixe dans une

seule formulation (éviter le risque qu'une seule part du médicament associé à été pris). Quand combinés, le potentiel d'être nocif, causé en combinant les effets secondaires de plus d'un principe actif ou en générant de nouveaux effets secondaires à travers une interaction médicamenteuse imprévisible doivent être pesé contre le bénéfice potentiel de la combinaison [16].

✓ **Le but des CTA**

- Augmenter l'efficacité thérapeutique des deux médicaments
- Raccourcir la durée du traitement
- Retarder l'apparition de la résistance des parasites à cette combinaison.

Donnés seuls, les dérivés de l'artémisinine doivent être administrés pendant 7 jours pour avoir un taux de succès optimum. Les régimes de cinq jours donnent un taux de guérison faible et les régimes de trois jours d'artémisinine en monothérapie sont associés à un taux d'échec très élevé (40-80%) chez les patients sans immunité [26].

Combiner un dérivé d'artémisinine avec un autre antipaludique qui est lentement éliminé permet le traitement complet sur trois jours et est maintenant considéré comme le traitement de choix du paludisme à *P. falciparum* [2,27]. Deux moyens peuvent être utilisés afin de protéger les dérivés de l'artémisinine en les associant avec une molécule : d'une demi-vie supérieure à 24 heures encore efficace en monothérapie.

Les associations à base d'artémisinine sont :

○ **Artéméther-Luméfantrine**

-**Coarteme** 20 /120mg (boite de 8 comprimés, de 16 comprimés et de 24 comprimés)

-**Artefan** 20/120mg (boite de 2x8 comprimés)

-**Artefan** 40/240mg (boite de 2x8 comprimés)

-**Coartesiane** suspension (flacon de 120 et de 60ml)

o Artésunate-Amodiaquine

- **Arsucam** avant 7 ans (boite de 6 comprimés)
- **Arsucam** 7 à 13 ans (boite de 12 comprimés)
- **Arsucam** après 13 ans (boite de 24 comprimés)
- **Arinate adulte** (boite de 3x12 comprimés)
- **Arinate enfant** (boite de 3x6 comprimés)
- **Falcimon Kit 1 à 6 ans** (boite de 6 comprimés)
- **Falcimon Kit 7 à 13 ans** (boite de 12 comprimés)
- **Falcimon Kit adulte** (boite de 24 comprimés)
- **Coarsucam 25/675**
- **Coarsucam 50/135**
- **Coarsucam 100/270**
- **Troartequin** (boite de 6+6 comprimés)
- **Troartequin** (boite de 3+3 comprimés)

o Artesunate plus Sulfadoxine-Pyriméthamine

- **Artesunate –SP pédiatrique** (boite de 9x8 comprimés)
- **Coarinate enfant** (boite de 6 comprimés)
- **Coarinate enfant** dose fixe (boite de 3 comprimés)
- **Coarinate adulte** dose fixe (boite de 6 comprimés)
- **Artecospe enfant** (boite de 6x2 comprimés)
- **Artecospe adulte** (boite de 6x3 comprimés)

- **Arsunate Denk** plus junior (boite de 6 comprimés)

-**Arsunate Denk** 200 plus (boite de 6 comprimés)

-**Arsunate Denk** 100 plus (boite de 6 comprimés)

o -**Artesunate plus méfloquine**

-**Artequin pédiatrique** poudre (boite de 3 comprimés)

-**Artequin** 300/750 enfant (boite de 3+3 comprimés)

-**Artequin** 600/750 (boite de 6 comprimés)

-**Artequin** 300/350 (boite de 6 comprimés)

-**Artequin** 600/1500 adulte (boite de 3+3 comprimés)

o -**Dihydroartémisinine-Piperaquine**

Les options thérapeutiques actuellement recommandées par l'OMS sont les suivantes :

- **artéméther-luméfantrine**, (dans tous les pays du monde)

- **Artesunate plus amodiaquine** (dans les zones où le taux de succès thérapeutique de l'amodiaquine en monothérapie est supérieur à 80%),

- **Artesunate plus Sulfadoxine-Pyriméthamine** (SP ; dans les zones où le taux de succès thérapeutique de la SP en monothérapie est supérieur à 80%),

- **Artesunate plus méfloquine** (données de toxicité insuffisantes pour recommander son utilisation en Afrique) qui est contre-indiquée en cas d'épilepsie.

Au Mali, l'association Sulfadoxine-Pyriméthamine est actuellement préconisée pour le traitement intermittent préventif chez les femmes enceintes.

L'association amodiaquine plus sulfadoxine-Pyriméthamine est une option intérimaire réservée aux pays qui, pour quelque raison que ce soit, sont dans l'impossibilité d'adopter les ACT immédiatement [8] et dans les zones où l'amodiaquine et la SP restent très efficaces.

4. Recommandation pour le traitement : [20]

4.1. Paludisme simple :

La combinaison artesunate + amodiaquine (AS +AQ) et la combinaison Artemether + luméfantine (AT +LU) ont été retenues pour le traitement du paludisme simple, sur la base des résultats de recherches effectuées par le MRTC/DEAP sur les monothérapies et les combinaisons thérapeutiques.

En tenant compte des critères d'efficacité thérapeutique, d'innocuité clinique, l'influence sur l'acceptabilité et l'observance du traitement, le rapport coût/ efficacité, l'aptitude à retarder la pharcoresistance, la disponibilité et la possibilité d'une utilisation à large échelle, seule la combinaison artesunate +amodiaquine (AS +AQ) sera mise à la disposition des échelon pour traiter les cas de paludisme simple après confirmation au laboratoire ou à partir des tests de diagnostic rapide (TDR) là où il n'y pas de laboratoire.

Tableau 1 : Répartition journalière de la Posologie de Co-artésienne

Présentation	Poids en Kg	J1	J2	J3
Flacon de 60 ml	5	7ml	7ml	7ml
	6	8ml	8ml	8ml
	7-8	10ml	10ml	10ml
	9-10	13ml	13ml	13ml
	11-12	15ml	15ml	15ml
	13-14	18ml	18ml	18ml

4.2. Paludisme grave et compliqué

La quinine sera utilisée pour traiter les cas de paludisme grave et compliqué. Ces cas seront pris en charge après confirmation par le personnel de santé à partir du 2eme échelon.

Tout cas de paludisme chez la femme enceinte doit être considéré comme grave et doit être traité avec la quinine selon le PNLP au Mali

◦ **Traitement spécifique antipaludique**

La quinine est le médicament de choix pour le traitement du paludisme grave. Elle peut être administrée en perfusion intraveineuse (IV) ou en intramusculaire (IM).

Posologie recommandée :

- **Quinine administrée par perfusion en intraveineuse**

@ Enfants :

- ✓ **Dose de charge** : 20mg/kg de sels de chlorhydrate de quinine (16,6mg base), dilués dans 10 ml/kg de sérum glucosé à 10% (ou dextrose à 4,3% ou sérum salé à 0,9% chez les diabétiques) en 2-4 heures puis,
- ✓ **Dose d'entretien** : 10mg/kg de sels de chlorhydrate de quinine (8,3mg base) 12heures après le début de la dose de charge.

Durée de la perfusion : 12 heures

Passer à la voie orale dès que possible.

La dose de charge est administrée seulement lorsque le malade n'a pris aucun antipaludique les 24 heures précédentes, sinon c'est la dose d'entretien qui sera retenue.

@ Adulte :

- ✓ **Dose de charge** : 20mg/Kg de sel de chlorhydrate de quinine (16,6mg base) dilué dans 10ml/Kg d'un soluté hypertonique en perfusion pendant 4 heures : glucose à 10%, dextrose à 4,3% ou (Sérum salé isotonique à 0,9% chez les diabétiques).
- ✓ **Dose d'entretien** : 10mg/Kg de sel de quinine (8,3mg base),
intervalle entre les perfusions : 8heures, durée de la perfusion : 4 heures.

▪ Quinine par voie intramusculaire :

Si l'administration en perfusion intraveineuse (IV) est impossible, donnez la même dose (10mgKg) en intramusculaire (IM). Toutes les 8 heures et continuer jusqu'à ce que le malade soit capable de prendre le traitement par voie orale. Diluez la quinine en ajoutant 4ml d'eau distillée ou de solution physiologique salée à 2ml (600mg) de quinine pour obtenir 100mg/ml. L'injection doit être faite à la face antérieure de la cuisse.

Donnez au malade de l'eau sucrée pour compenser l'hypoglycémie.

Remarque : Les injections IM doivent être faites avec le maximum d'aseptise dans la face de la cuisse chez les enfants et non dans la fesse.

5. Problème global de la chimiorésistance

5.1. Définition

La chimiorésistance a été définie par l'OMS comme « la capacité des souches de parasites de survivre et ou de se multiplier malgré l'administration et l'absorption de l'antipaludique à des doses égales ou supérieures aux doses généralement recommandées mais dans la limite de tolérance du sujet » [4]

5.2. Répartition mondiale de la pharmaco résistance

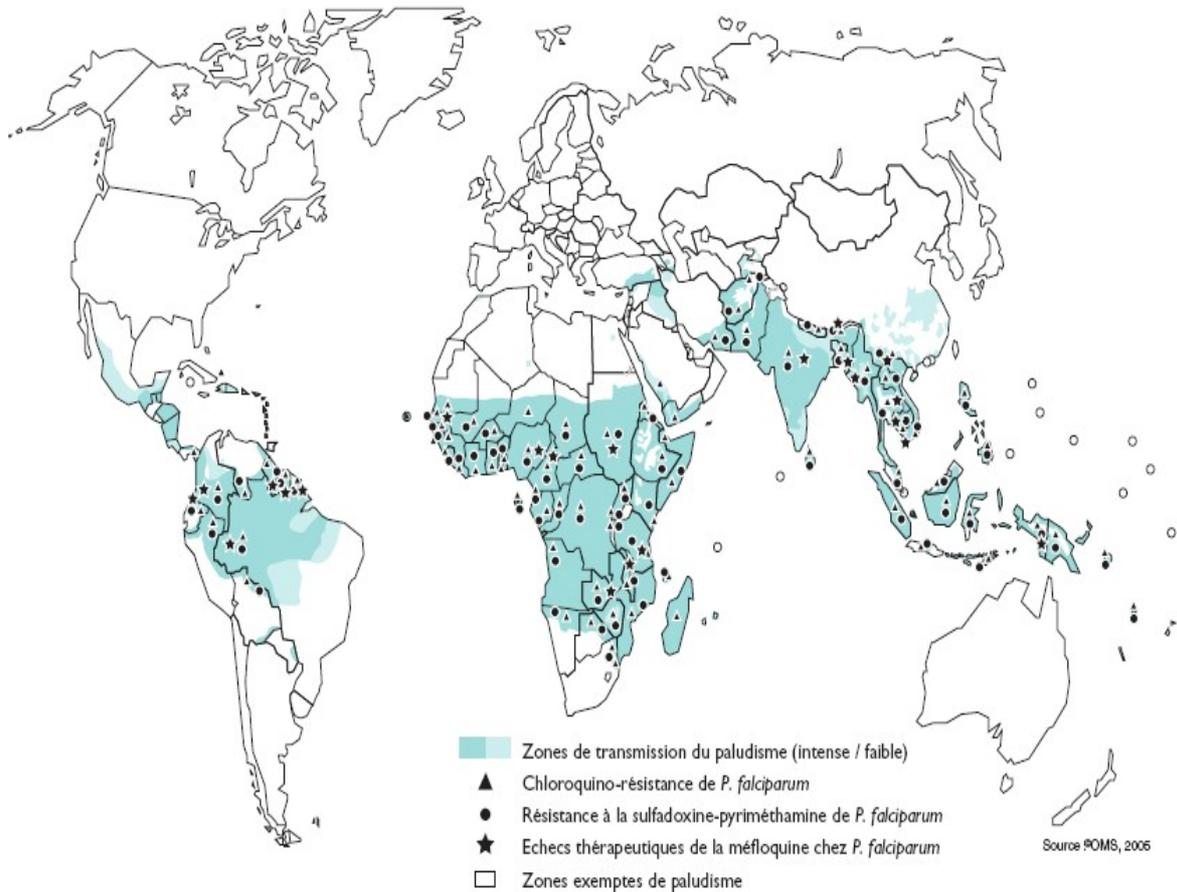


Figure 8 : Répartition mondiale de la chimiorésistance aux antipaludiques (source : [8])

Les souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine ont été suspectées pour la première fois en Thaïlande en 1957 et trouvées chez les patients en Colombie et en Thaïlande en 1960 [47 ; 19]. Depuis, la résistance à ce médicament a été propagée mondialement et il y a maintenant un niveau élevé de résistance à la chloroquine en Asie du sud-est, en Asie du sud, Océanie, le bassin amazonien et quelques régions costales de l'Amérique du sud. Des données moléculaires actuelles ont clairement démontré que la chloroquinorésistance ainsi que la résistance à la pyriméthamine se sont propagées en Afrique à partir de l'Asie du sud-est.

En Afrique, la chloroquinorésistance a été documentée pour la première fois en république unie de Tanzanie en 1978 et a progressée en s'intensifiant pendant les 20 dernières années. Dans la plupart des pays d'Afrique de l'est et en Éthiopie, plus

de 50% des patients actuellement ont une parasitémie récurrente avec symptômes au 14^e jour du traitement [4]. Des niveaux de résistance modérés ont été trouvés en Afrique centrale et en Afrique du sud. En Afrique de l'ouest, les taux de chloroquinorésistance varient largement, mais tendent à être plus faibles qu'en Afrique centrale et australe et aucun changement n'a été apporté dans la politique de médicament de première intention.

Entre 1978 et 1998, les parasites résistants ont été reportés dans tous les pays de l'Afrique tropicale. Dans chaque pays nouvellement infecté, la chloroquinorésistance a progressée de 3 différentes voies :

- elle a progressé dans un nombre important de localités et de régions à l'intérieur d'un pays,
- la prévalence des souches chloroquinorésistantes dans chaque région a augmenté,
- le degré de résistance s'est intensifié, avec une réduction de la résistance de type RI en faveur de la résistance de type RII ou RIII.

5.3. Chimiorésistance et propriétés pharmacologiques des antipaludiques

Les facteurs pharmacologiques qui influencent le taux de développement de la résistance incluent les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamique, ainsi que les propriétés intrinsèques du médicament à générer la résistance. La pharmacocinétique du médicament et l'efficacité à tuer le parasite sont liés intimement dans la détermination de la pression sélective de la chimiorésistance. Les médicaments ayant un temps de demi-vie long dans l'organisme et un faible taux de réduction de la biomasse parasitaire sont vulnérables à la résistance. Également vulnérables sont les médicaments contre lesquelles la résistance se développe à partir d'un seul point de mutation ponctuelle au niveau de la cible du médicament (aussi connue sous le vocable de mutation ponctuelle «*single nucleotide polymorphism* ou SNP, prononcé *snips*», tels les antifolates ou l'atovaquone. [28].

Le profil pharmacocinétique idéal d'un antipaludique doit comprendre :

- a) une biodisponibilité rapide au dessus du seuil de concentration minimale inhibitrice,
- b) la maintenance du niveau de ce médicament durant le temps nécessaire pour tuer tous les parasites de l'infection initiale,
- c) une chute rapide des concentrations sous-sélectives. De tel profil peut être clairement difficile à avoir et nous devons nous efforcer à équilibrer les avantages des médicaments à élimination lente (prévoyant un taux de guérison après un régime de dosage pratique) contre les inconvénients (la pression sélective des concentrations subthérapeutiques).

5.4. Chimiorésistance et transmission du paludisme

La chimiorésistance est aussi plus directement associée à un potentiel d'accroissement de la transmission en augmentant le portage de gamétocytes. Ceci peut avoir comme conséquence un temps de clairance plus long de parasites, qui sont associés à un portage de gamétocytes, ou à une fréquence élevée de recrudescence des infections ; lesquelles sont deux fois plus susceptibles de produire des gamétocytes plus que les infections primaires [29].

Un facteur déterminant du développement de la résistance est l'auto fertilisation qui survient entre les gamétocytes mâle et femelle quand ils sont ingérés par le moustique durant son repas sanguin[30]. De tels assortiments déterminent les mutations qui sont portées par les générations de parasites successives qui sont transmises aux progénitures. Dans ce processus, l'intensité de la transmission joue un rôle critique non encore déterminé, qui est principalement relative au nombre de clones de parasites portés par chaque individu.

Il semble évident empiriquement que la vitesse à laquelle la chimiorésistance se propage à travers la population, et sa stabilité après cela, est influencée grandement par l'intensité de la transmission. Il est possible que la résistance émerge et se propage plus rapidement dans les régions de faible transmission, où on a un nombre faible de parasites exposés à une pression intense médicamenteuse.

5.5. Chimiorésistance et comportement humain (actions iatrogènes) :

La manière dont le personnel sanitaire et les patients utilisent les antipaludiques joue un important rôle dans la détermination du temps de vie thérapeutique des médicaments. Un intérêt particulier est la manière dont les politiques médicamenteuses sont formulées et implantées et l'étendue de la politique officielle qui peuvent influencer la pratique : spécialement, soit les médicaments sont seulement disponibles chez les prescripteurs ou soit ils sont facilement disponibles sur les marchés libres ; soit les antipaludiques sont prescrits sur la base de suspicion clinique seule ; l'étendu avec lequel les pourvoyeurs (formels ou informels) et les utilisateurs des antipaludiques adhèrent aux recommandations officielles ; soit le coût ou la complexité des régimes recommandés pourront encourager un dosage incomplet ou une mauvaise utilisation [12].

La voie par laquelle les populations utilisent les antipaludiques affecte significativement la sélection de la pression médicamenteuse.

Plusieurs comportements entraînent une exposition des parasites à des doses inadéquates ou sub-optimales, lesquelles facilitent le développement de la

résistance. Un exemple est l'interaction entre les perceptions de la population sur la maladie et la probabilité de compléter le schéma correct du traitement. La plupart des populations africaines perçoivent la maladie en termes de symptômes que de causes, la perception communautaire de la maladie et leurs pratiques relatives au traitement de ces symptômes peuvent différer grandement des définitions de la médecine dite conventionnelle sur les symptômes du paludisme maladie. Une fois que les symptômes disparaissent la maladie est perçue comme guérie. Les patients s'auto-traitent avec les médicaments qui produisent une rémission rapide des symptômes, bien que les dérivés de l'artémisinine apparemment agissent ainsi, peuvent plus rapidement stopper ces signes avant que la posologie correcte ne soit atteinte ; exposant de ce fait les parasites à des doses sub-optimales. Inversement les médicaments telle que la SP qui n'ont apparemment aucun effet antipyrétique direct, peuvent être perçus par les patients comme inefficaces alors qu'ils sont efficaces sur les parasites du paludisme.

D'autres causes d'une mauvaise observance incluent les schémas thérapeutiques longs, complexes, à coût élevé, et à effets secondaires nombreux [12]. De plus, les taux élevés d'échec thérapeutique peuvent entamer la confiance des patients dans le système de santé. Ce qui, causant davantage un retard à recevoir un traitement augmenterait potentiellement le taux d'épisodes palustres sévères et de cas de décès.

Sur une base individuelle, la première conséquence est la progression de la maladie vers les formes sévères, potentiellement mortelles ou laissant des séquelles neurologiques.

6. Politique actuelle de lutte contre le paludisme au Mali

Créé en 1993, le Programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) est un composant essentiel pour la planification, l'exécution et la coordination des activités de contrôle du paludisme au Mali [16]. Le but principal du PNLN est de réduire le fardeau socio-économique du paludisme en réduisant la morbidité et la mortalité avant 2030 pour que le paludisme ne soit plus un problème de santé publique. Des actions ont été engagées pour atteindre cet objectif. Un comité multisectoriel a été mis en place et des groupes de facilitateurs ont également été créés pour apporter un support technique. Le PNLN élabore des stratégies opérationnelles basées sur les recommandations en plus des lignes directrices (*Guidelines*) élaborées pour le personnel sanitaire afin de fournir un diagnostic rapide et/ou un traitement prompt approprié dans le contexte local [16].

Les objectifs de la politique nationale de contrôle du paludisme sous la direction du PNLN est de permettre aux populations à risque du paludisme infection d'avoir accès à des médicaments sûrs, de bonne qualité, efficaces, abordables et acceptables dans l'ordre de :

- assurer une prise en charge rapide et efficiente des cas individuels de paludisme,
- prévenir la progression de l'accès palustre simple vers les formes graves et compliquées, en évitant ainsi les décès,

Place des CTA dans la prise en charge du paludisme

- diminuer les épisodes cliniques du paludisme et réduire l'occurrence de l'anémie liée au paludisme chez les populations résidant dans les zones de forte transmission (sud du Mali),
- déduire les conséquences de l'infection placentaire par *P. falciparum* et l'anémie palustre maternelle à travers la chimio-prophylaxie et le traitement intermittent durant la grossesse,
- ralentir le développement et l'expansion de la chimiorésistance [16].

Le système de santé au Mali est décentralisé et opère à travers la participation communautaire. La Fédération nationale des associations de santé communautaire (FENASCOM) regroupe de nos jours 1 070 aires de santé pour 950 Associations de santé communautaire (ASACO) et autant de Centres de santé communautaires (CSCOM). Sur les 950 CSCOM, 850 centres sont fonctionnels dont 205 sont dirigés par un médecin et 53 se trouvent dans le seul district de Bamako [16]. Beaucoup de ces CSCOM ont été créés et sont dirigés par les communautés locales. Les secteurs public et privé travaillent indépendamment dans les mêmes régions.

Cependant, tous les secteurs ne sont pas très bien structurés et le déficit en équipement, en personnel (médecins, pharmaciens, infirmiers, sages-femmes), et en médicaments est crucial. Le système sanitaire requiert, d'une part, un support financier important, managérial et technique, et d'autre part, des ressources humaines pour manager les antipaludiques afin d'implémenter une politique viable. Possibilité qu'offrirait le contexte de décentralisation.

L'analyse du comportement du personnel sanitaire et des patients est essentielle dans le développement et dans l'implémentation de la politique rationnelle de l'utilisation des antipaludiques. Par exemple, les informations sur les facteurs qui influencent la reconnaissance et l'interprétation des fièvres chez les enfants par les

parents et par les cliniciens, et leur choix des antipaludiques peuvent aider dans la formulation des lignes directrices pour améliorer l'adhésion des usagers et des patients et conduire à l'efficacité au traitement. Ceci à terme pourrait influencer le développement de la chimiorésistance.

Le rôle du PNLP au Mali est crucial pour assurer que le système de distribution des médicaments (dans les secteurs public et privé) reflète la politique de santé publique et que le traitement recommandé est disponible à travers tous les types de centres de santé à l'échelle nationale. L'usage au niveau communautaire et familial des antipaludiques est un important point d'entrée pour le contrôle du paludisme au Mali. **[16].**

De nos jours, il existe plus d'une vingtaine de médicaments (spécialités et génériques) contre le paludisme sur le marché malien. Dans beaucoup de villages maliens, les boutiques et les foires sont les principales sources d'achat des antipaludiques alors que dans les grandes villes, il existe toute une palette de médicaments antipaludiques dans les officines de pharmacie, sur les trottoirs et auprès des vendeurs ambulants. Cependant, le traitement proposé est le plus souvent inapproprié.

La multitude de schémas thérapeutiques utilisés engendre la survenue et l'expansion de la chimiorésistance. La clé du défi face au développement de la politique nationale des antipaludiques est d'avoir un équilibre entre deux principes essentiels, mais compétitifs : (i) assurer un traitement prompt et assurer une disponibilité des antipaludiques ayant une efficacité thérapeutique prouvée et, (ii) assurer une régulation adéquate et contrôlée de l'usage rationnel et équitable des antipaludiques.

Processus qui aura pour conséquence une réduction de la mortalité et en même temps un retardement de l'émergence de parasites résistants.

Le Mali fut engagé dans les activités de « Faire reculer le paludisme » depuis le sommet régional de consensus de Hararé en 1998. Comme la gestion effective des cas de paludisme demeure le socle du contrôle du paludisme dans plusieurs pays africains, la chimiorésistance est une importante barrière pour l'implémentation d'une véritable politique de contrôle du paludisme. En effet, le PNLP doit avoir, pour une efficacité d'action viable, un efficient système de surveillance qui doit être à mesure de produire des estimations sûres et actualisées sur la sévérité de la chimiorésistance. En absence de telles informations, il est impossible au département de la santé publique de concevoir et de promouvoir une politique rationnelle d'usage des antipaludiques de qualité [16]. Ce pour quoi, le PNLP a initié la gestion de ce système.

Les principales activités de contrôle du paludisme au Mali sont (i) la formation du personnel sanitaire (cliniciens, laborantins, infirmiers et sages-femmes) sur la gestion du paludisme simple et sévère (surtout chez les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes) avec un protocole standard de surveillance de la chimiorésistance (par exemple le protocole OMS de 28 jours) ; (ii) la formation des techniciens sur le contrôle vectoriel ; (iii) la formation des responsables de santé communautaire sur l'imprégnation des rideaux et moustiquaires avec les insecticides et (iv) la formation des médecins en recherche opérationnelle. Depuis 1994, le PNLP a élaboré différents ordinogrammes sur le traitement du paludisme en fonction des niveaux sanitaires et du niveau de la chimiorésistance et des groupes à risque. En avril 2001, le gouvernement malien a annulé les taxes sur le matériel de contrôle du paludisme tel que les moustiquaires et les insecticides[31]. En janvier 2007, il a rendu gratuit le traitement du paludisme chez les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans. Le principal problème du PNLP est d'obtenir les informations épidémiologiques sur la chimiorésistance à travers le pays.

Un système de surveillance pour le monitoring de la chimiorésistance n'est réellement utile que s'il est soutenu dans le temps et s'il est représentatif des différents faciès éco-épidémiologiques, des caractéristiques démographiques du pays et des habitudes des personnes et des communautés en matière d'utilisation des antipaludiques. Ce système requiert une expertise en tests de chimio sensibilité, consomme suffisamment de temps et de ressources, et nécessite un personnel compétent et engagé pour coordonner les programmes opérationnels. Cependant, le PNLP en son sein ne dispose pas de l'expertise nécessaire (ressources humaines) et des ressources matérielles et financières de part son sous-équipement. La distribution des antipaludiques à travers le pays est très insuffisante et inégale. Aussi, le Mali manque de bons laboratoires structurés pour le diagnostic et le contrôle de qualité des antipaludiques. L'assurance de qualité est un important composant de la pré-régistration et de la surveillance du *post-marketing*. Une mauvaise qualité des antipaludiques diminue leur efficacité et affecte leur réputation en minant la politique de traitement. Pour qu'une politique de traitement antipaludique soit un succès, l'accessibilité à des médicaments essentiels de bonne qualité et à un service médical efficient sont essentiels.

Methodologie

IV. Matériel et méthodes

1. Lieu d'étude

L'étude a eu lieu dans le centre de santé communautaire de Banconi en commune I du district de Bamako. Bamako situé au sud du Mali s'étend sur une superficie de 239 km², et est composé de six communes. De par sa position géographique en latitude (12° ; 40°), Bamako beigne dans un climat soudano - sahélien avec une saison sèche (saison sèche chaude et saison sèche froide) et une saison des pluies. La température moyenne y varie entre 16,5°C en saison froide et 39,2°C en saison chaude. Avec une pluviométrie de 1 100 mm d'eau par an, Bamako est entouré par la savane [34].

La commune I couvre une superficie de 34,26 km² soit 12,83% de la superficie totale de Bamako, pour une population totale de 261942 habitants et comprend 9 quartiers dont Banconi.

Banconi est un quartier composé de 6 secteurs : Salémbougou, Flabougou, Zèkènècorobougou, Plateau, Layebougou et Dianguinabougou.

1.1 Présentation du centre :

En février 1989 à l'initiative des "notables" du quartier de Banconi en commune I a été créé l'**ASACOB**A ou Association de Santé Communautaire de Banconi.

Sa première initiative a été de créer le centre de Santé Communautaire de Banconi qui a ouvert ses portes le 9 Mars 1989. Dans un premier temps, le centre de santé s'est limité à des activités purement curatives. Il s'est rapidement intéressé à la prévention surtout dans le domaine de la santé de la mère pour atteindre, deux ans après, le domaine de l'enfant. Par son caractère communautaire, l'originalité de ce centre réside dans plusieurs aspects :

- Autofinancement à partir de ses ressources propres
- Emploi de jeunes diplômés maliens,
- Qualité de l'accueil et des soins,

Place des CTA dans la prise en charge du paludisme

- Prise en charge de l'ensemble des soins de Santé primaires et secondaires,
- Information optimale des populations quant aux attitudes nouvelles à acquérir en matière de Santé.

- Production de services aux coûts le plus bas possible,

- Recherche de l'impact maximum des services vis à vis de la population du quartier.

L'objectif qui lui a été assigné est de contribuer à l'amélioration de l'état de santé de l'ensemble de la population du quartier par sa participation active et volontaire.

Le CSCOM de Banconi bénéficie de la personnalité morale, et peut donc à ce titre fonctionner selon les principes de gestion d'une véritable entreprise à but non lucratif. Ainsi elle est à même de recruter du personnel n'appartenant pas à la fonction publique et de le payer grâce aux ressources qu'elle dégage de son système de recouvrement des coûts.

1.2 Description du centre :

Le centre de santé communautaire de Banconi est situé en plein cœur du quartier de Banconi, dans le secteur de Flabougou en face du goudron principal de Banconi.

Le centre est installé dans ses propres locaux grâce aux efforts conjugués de la population de Banconi, des mairies de la commune 1 (Bamako) et d'Angers (France).

Le CSCOM de Banconi est dirigé par un médecin directeur et Comprend un personnel technique de 21 personnes.

a)Le médical :

Quatre salles de consultation

- Un dépôt de pharmacie

- Un laboratoire

- Deux salles de soins infirmiers (Salle Isabelle Ridoux et salle de pansement)

Place des CTA dans la prise en charge du paludisme

- Un grand hangar servant de salle d'accueil et d'attente et différents couloirs permettant l'orientation des patients.

b) La maternité :

- Un hangar d'attente servant en même temps de salle de causerie
- deux salles de consultation prénatale
- une salle de consultation post-natale et de planification familiale
- une salle d'accouchement (avec trois tables d'accouchements)
- une salle de repos pour l'équipe de garde
- deux salles de séjour contenant une dizaine de lits

Ces différentes salles communiquent entre elles par deux couloirs dont l'un interne et l'autre externe.

- Une salle contenant le réfrigérateur de la vaccination tient lieu de trait d'union entre les accouchées et le centre de l'enfant (entre maternité et centre de l'enfant)
- Une dernière salle qui est réservée à l'échographe et à l'électrocardiographe

c) Le centre de l'enfant :

Derrière le dispensaire se situe une salle pour recevoir les mères et les enfants : ici est installé le matériel nécessaire aux activités du centre (consultations enfant sain, pesée, causerie, et démonstration nutritionnelle).

Dans le prolongement de ce hangar on note :

- une petite salle d'administration
- une salle de séjour portant le nom de feu Lassana Siby, premier président du centre.
- quatre toilettes.

d) Comptabilité et gestion :

Comprend trois salles :

- une salle servant de bureau pour le comptable

Place des CTA dans la prise en charge du paludisme

- une salle des archives
- une Salle de réunion pour le bureau de l'ASACO avec toilette interne
- une toilette pour les malades externes

En face, le logement du médecin directeur.

Il faut noter que le centre est doté d'une adduction d'eau et d'électricité grâce à la mairie d'Anges.

e) Le Personnel :

Personnelle contractuel (tous à la charge de la population de Banconi) :

- Trois (3) médecins généralistes.
- Quatre (4) Infirmières diplômées d'état dont une tient la pharmacie.
- Une (1) Sage femme.
- Une (1) Biologiste.
- Un (1) comptable.
- Un (1) administrateur des archives.
- Cinq (5) matrones.
- Deux (2) gardiens.
- Un (1) chauffeur.
- Le nettoyage est assuré par deux manœuvres journaliers.

Personnelle fonctionnaire : Le CSCOM de Banconi a reçu au cours de l'année 2010 un médecin du fond PPTE.

f) le fonctionnement :

➔ Accueil :

Les malades sont accueillis par un agent qui est installé sous le grand hangar; il les oriente selon leurs besoins dans les différentes unités du centre et au niveau de chaque unité les infirmières et les aides-soignantes assurent l'accueil.

Place des CTA dans la prise en charge du paludisme

Le malade prend le ticket au niveau de l'agent d'accueil qui oriente :

- Les adultes : directement dans le rang de consultation externe.
- Les enfants : vers la salle Isabelle Ridoux, où une infirmière d'état prend certaines constantes (poids, taille, le rapport poids/taille, température) ensuite ils sont envoyés dans le rang de consultation externe.

En fin de consultation, une ordonnance avec souche est délivrée au malade par le médecin.

- Le troisième groupe est constitué par les malades qui sont venus pour les soins infirmiers. Ils sont dirigés vers la salle de soins où une infirmière d'état les reçoit pour les soins.

NB : Les tickets de consultation sont délivrés aux non adhérents à 500 f CFA et aux adhérents à 300 f CFA. Ces tickets ne sont valables qu'après signature de l'infirmière majeure, qui est la première responsable de l'accueil.

➔ Le laboratoire:

C'est un laboratoire de premier niveau, qui fait des analyses de :

- Parasitologie : selle, urine, sang (GE, frottis...), peau (SNIP).
- Hématologie : NFS VS. Groupe Rhésus.
- Bactériologie : ECBU. Frottis vaginal.
- Sérologie : BW, VIH, toxoplasmose.
- Biochimie : transaminases, azotémie, créatininémie, glycémie

Le Laboratoire est tenu par une biologiste.

2. Type et Période d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale qui s'est étendue sur six mois. Elle s'est déroulée de janvier 2010 à juin 2010. L'étude a consisté à l'interview des sujets ou les parents pour les moins cinq ans.

3. Population d'étude

Les sujets enquêtés étaient essentiellement des patients (hommes et femmes) venus en consultation médicale ou les accompagnants de parents, pour paludisme.

4. Échantillonnage

Notre étude était transversale où tous les sujets disponibles et volontaires pendant notre passage ont été inclus. Dans le centre où nous avons fait notre enquête nous avons eu l'autorisation du médecin directeur à travers une lettre recommandée de notre directeur de thèse. Nous avons pris place à côté des prescripteurs où forcément tous les patients passent en premier lieu et de là nous avons fait leur suivi (vérification des examens biologiques et les ordonnances comportant des CTA). Nous avons pu interroger 270 patients ou accompagnants et les fournies ont été recopiées par nous mêmes.

5. Critères d'inclusion et de non-inclusion

5.1. Critères d'inclusion

Notre étude a concerné :

- tous les patients reçus en consultation pour le paludisme ayant librement accepté de participer à l'étude après leur information au sujet des objectifs de l'étude,
- les patients ayant accepté une analyse biomédicale (GE et FM ou TDR)

5.2. Critères de non-inclusion

Nous n'avons pas inclus dans notre étude :

- tous les sujets n'ayant pas accepté de participer à l'étude.
- tous les sujets ayant une ordonnance qui n'incluait pas le traitement contre le paludisme à base de CTA.

6. Méthodes de collecte des données

Les enquêtes ont été réalisées au sein du Centre de Santé Communautaire de Banconi (ASACOBA) dans la commune I du district de Bamako.

Les enquêtes auprès des patients : les personnes enquêtées étaient celles en possession d'une ordonnance contenant un traitement antipaludique à base de CTA. Nous leur avons posé les questions en bambara et vérifié leur ordonnance pour recopier les produits qui s'y trouvaient dessus. Pour avoir le maximum de personnes, nous avons pris place à côté des prescripteurs et donner un rendez-vous aux patients après les différentes phases du traitement (analyse biomédicale et achat des produits) pour la vérification.

7. Variables mesurées

Elles ont été, essentiellement, les fréquences de prescription des CTA ; le coût moyen des CTA ; le taux de guérison des patients par les CTA ; la fréquence de la réalisation de la goutte épaisse de contrôle.

8. Définition des termes

Nous avons considéré comme patients, tous les sujets venus en consultation dans l'ASACOBA et ayant à leur possession une ordonnance à base des CTA.

Nous avons considéré comme guérison les patients qui ont une rémission totale à leur symptôme.

Enfin, nous avons considéré comme prescripteurs, tous les sujets habilités à prescrire une ordonnance au Mali (médecins, sages-femmes, infirmiers) au niveau de l'ASACOBA.

NB : Les CTA utilisées au cours de notre étude étaient la **Co-artésiane** sirop pour les moins de 5 ans et le **Falcimon** adolescent ou adulte pour les plus de 5 ans.

9. Considérations éthiques et déontologiques

Tous les sujets de l'enquête ont accepté volontairement et sans contrainte de participer à l'étude. Nos fiches d'enquête ne comportaient pas l'identité de la

personne interviewée donc complètement anonymes où l'identification du sujet n'était pas possible. Nos données ont été tenues en toute confidentialité.

10. collecte des données :

Les données ont été collectées à partir des registres de consultation des différentes salles de consultation du CSCOM de Banconi.

11. La saisie et l'analyse des données :

Les données ont été saisies sur le logiciel Microsoft Office Word 2003 et analysées sur le logiciel SPSS 12.0 version française.

Resultats

V Résultats

Tableau 2 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

Age pourcentage	fréquence
0-5ans 61,5%	166
6-15ans 16,7%	45

Place des CTA dans la prise en charge du paludisme

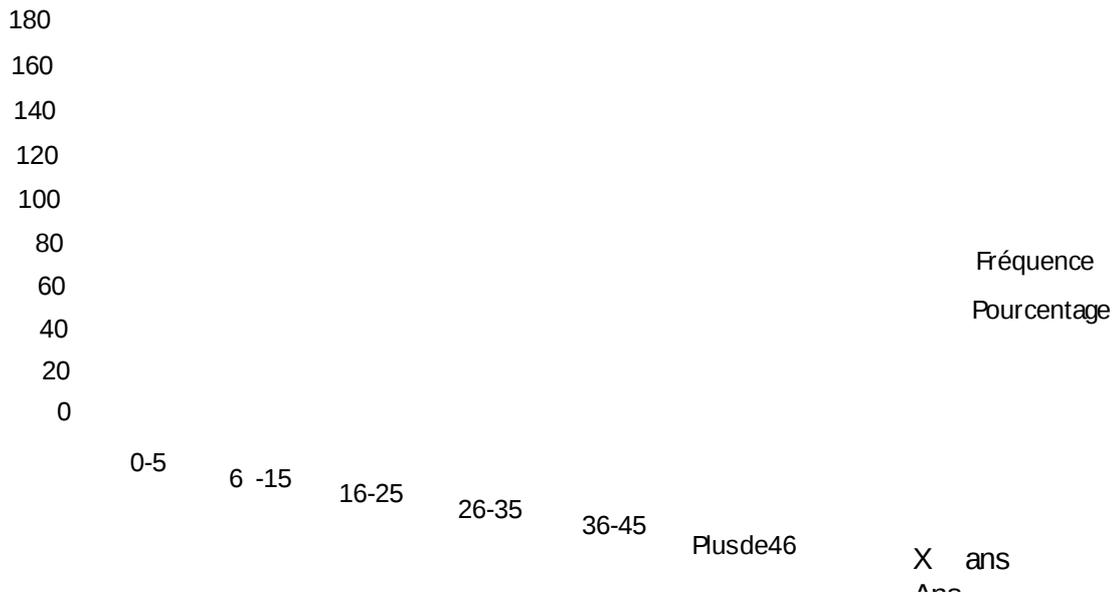
16-25ans	32
11,9%	
26-35ans	15
5,6%	
36-45ans	6
2,2%	
Plus de 46ans	6
2,2%	
Total	270
100,0%	

La tranche d'âge 0-5 ans a été la plus représentée avec une fréquence de 166 patients sur 270 soit 61,5%

Fréquence et %

Y

Place des CTA dans la prise en charge du paludisme



Graphique 1 : Représentation des patients selon les tranches d'âge.

La transmission du paludisme est inversement proportionnelle à l'âge.

Tableau 3 : Répartition des patients selon le sexe

Place des CTA dans la prise en charge du paludisme

Sexe	Pourcentage	Fréquence
Masculin	51,9	140
Féminin		130
Total		270
		100,0

Le sexe masculin a été le plus représenté avec 140 cas soit 51,9% sur 270 patients.

Sexe des patients

48,1

51,9

Masculin

Féminin

Graphique 2: répartition des patients selon le sexe.

Tableau 4 : Répartition des patients selon leur ethnie

Ethnies	Fréquence
Pourcentage	
Bambara	82
30,4	
Soninké	65
24,1	
Peulh	36
13,3	
Malinké	24
8,9	
Dogon	10
3,7	
Sonrhaï	9
3,3	
Bobo	8
3,0	
Autres	36
13,3	
Total	270
100,0	

L'ethnie bambara a connu le plus grand nombre de cas (82) soit 30,4%

Tableau 5: Répartition des patients selon la profession

Profession		Fréquence
Elèves et étudiants		55
20,4		
ouvriers		6
2,2		
commerçants	12	4,4
ménagères	26	9,6
sans profession		166
61,5		
autres		5
1,8		
Total		270
100,0		

Les sans profession représentent le plus grand nombre avec une fréquence absolue de 166 soit 61 ,5% sur un effectif de 270 patients.

Tableau 6: Répartition des patients selon les motifs de consultation

Motif de Pourcentage consultation	Fréquence
Fièvre+vomissement	110
40,74	
Fièvre+ Céphalée	60
22,22	
Fièvre+Diarrhée	56
20,74	
Autres	44
16,3	
Total	270
100,0	

Le motif le plus fréquent était la fièvre avec une fréquence de 226 cas soit 83,7%.

Tableau 7 : Répartition des patients selon le résultat de la goutte épaisse avant traitement

Goutte épaisse Pourcentage	Fréquence
Positive	266
98,5	
Négative	4
1,5	
Total	270
100,0	

Tous nos patients avaient réalisé une GE avant leur traitement et sur les 270 cas 266 patients avaient leur GE positive soit **98,5%**.

Tableau 8: Répartition des patients selon la GE et les signes de la maladie

	GE	positive	Négative
Total			
Signes			
Signes spécifiques		224	2
226			
Signes non spécifiques		42	2
44			
Total		266	4
270			

Les vrais positifs observés sont au nombre de 224 et les faux positifs au nombre de 42 sur 270 patients.

Tableau 9 : Répartition des patients selon la prescription d'antipaludiques

Antipaludiques	Fréquence
-----------------------	------------------

Pourcentage		
CTA		229
	84,8	
CTA+Autres		41
	15,2	
Total	270	100,0

Les CTA seules sans autres associations antipaludiques concernaient 229 patients soit 84,8% et les CTA +autres antipaludiques ont été utilisées dans 41 cas soit 15,2%.

Tableau 10 : Répartition des patients selon le mode de paiement des CTA

CTA	Fréquence
Pourcentage	
Gratuit	169
	62,6
Payant	101
	37,4
Total	270
	100,0

La gratuité a concerné 169 enfants soit 62,6% sur un effectif de 270 patients.

Les ordonnances de CTA honorées étaient 101 cas sur 270 soit 37,4% avec un coût moyen cher :

-CTA adolescent(Falcimon) était acheté à 300F

- CTA adulte (Falcimon) à 400F.

Tableau 11 : Répartition des patients selon la G E de contrôle à deux semaines de traitement

GE de contrôle		Fréquence
Pourcentage		
Positive		4
1,5		
Négative	196	72,6
Perdus de vue	70	25,9
Total		270
100,0		

Au contrôle 196 patients sur 270 soit 72,6% avaient leur GE négative.

Tableau 12 : Répartition des patients selon le résultat du traitement

Résultat du		Fréquence
Pourcentage		
traitement		
guéris		196
72,6		
Echecs de traitement		4
1,5		
Perdus de vue		70
25,9		

Total	270
100,0	

Sur 270 patients 196 soit 72,6% auraient eu une amélioration de leurs symptômes.

Tableau 13 : Répartition des patients selon leur disponibilité au rendez-vous.

Disponibilité au rendez-vous	Fréquence
Pourcentage	
Présences	200
74,1	
Absences	70
25,9	
Total	270
100,0	

Nous notons 70 absences soit 25,9% sur 270 rendez-vous prévus.

Commentaires

et

Discussion

Commentaires et discussion

L'échantillon était constitué de 270 cas répartis sur 6 mois (janvier à juin 2010) dans le centre de santé communautaire de Banconi dans la commune I du district de Bamako.

Tous les patients ont fait soit une confirmation biologique TDR ou GE avant leur traitement sauf 4 patients qui avaient réellement les signes du paludisme mais leurs examens parasitologiques étaient négatifs.

Lors de notre étude nous avons été confrontés à des difficultés liées au non respect des rendez-vous d'une part soit 70 absences sur un effectifs total 270 patients et d'autre part à un échec thérapeutique soit quatre (4) cas observés par une intolérance des CTA des suites de vomissements.

- **Age :**

Dans notre étude la tranche d'âge de 0 à 5 Ans était la plus représentée avec 61,5% (tableau 2). Et plus les patients étaient âgés moins ils consultaient pour paludisme au CSCOM de Banconi (ASACOBA).

Nos résultats sont similaires à ceux d'Eyeni Brice [45] et Fatoumata Sinenta [15] qui trouvaient respectivement une incidence de 55,8% et 85% chez les patients de la tranche d'âge 0–5 ans.

Contrairement à Balla F Coulibaly [17] qui trouva une incidence de 56,02% chez les patients de la tranche d'âge 14 et plus.

Cela pourrait s'expliquer du fait que le paludisme touche beaucoup plus les enfants de moins de 5 ans, car ils constituent un groupe à risque pour le paludisme parce qu'ils sont d'acquisition de la « prémunition » (immunité incomplète contre le paludisme) s'établissant lentement après des accès répétés et permettant d'éviter des accès palustres graves ou compliqués.

• Sexe

Dans notre étude nous notons une prédominance du sexe masculin avec une fréquence de 51,9% (tableau 3).

Nos résultats sont similaires à ceux de Klétigui Casimir Dembélé, trouva 56% des patients de sexe masculin [46].

Contrairement à Salif Sow [42] et Fatoumata Sinenta [15] qui trouvaient respectivement 54% et 55% des patients de sexe féminin.

• Faisabilité des confirmations biologiques :

Les confirmations biologiques ont été prouvées dans 266 cas sur 270 patients soit 98,5% (tableau 6).

Cela pourrait expliquer du fait qu'à l'ASACOBA, nous voulions toujours confirmer la maladie avant de la traiter.

Ces résultats sont similaires à ceux de Yasfir Adedjouman qui trouva une positivité des confirmations biologiques dans 61,79% [14].

NB : Nous notons que lors de nos GE de contrôle 70 patients se sont échappés sur 270 soit 25,9% ; cela pourrait aussi s'expliquer du faible taux d'instruction de nos populations d'où la méconnaissance des avantages des rendez-vous médicaux (tableau 10).

• **Traitement :**

Dans notre étude les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine seules ont été prescrites dans 229 cas soit 84,8% et CTA utilisées en relais dans 41 cas soit 15,2% (tableau 8).

Nous pouvons dire sans doute que les Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine ont été prescrites chez tous les patients donc dans 100,0% des cas. Ce résultat démontre qu'à l'ASACOBAs les recommandations du PNLP sont bien appliquées par les prescripteurs à savoir prescription des combinaisons thérapeutique à base d'artémisinine pour le traitement du paludisme simple.

Nos résultats sont similaires à ceux de Salif Sow [42] et de Fatoumata Sinenta [15], trouvaient respectivement 60,63% et 82,5% de prescriptions de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA).

Contrairement à Klétigui Casmir Dembélé qui trouva 44,2% de prescriptions de CTA [46].

Par ailleurs nous avons recouru aux sels de quinine dans 4 cas sur 200 patients revenus au rendez-vous soit 2,0% chez qui les CTA n'ont pas fait preuve de leur efficacité car leurs traitements ont été abandonnés par l'intolérance du produit.

NB : Nous tenons à dire que la plupart de nos patients ont bénéficié la gratuité des CTA, 169 patients sur 270 soit 62,6% ; ce geste est une recommandation des autorités sanitaires de notre pays (traitement gratuit du paludisme de moins de 5 ans et les femmes enceintes qui constituent les couches les plus vulnérables)

• **Efficacité du traitement :**

Place des CTA dans la prise en charge du paludisme

Au cours de notre étude nous avons enregistré 270 patients.

Sur ces 270 patients, 194 ont répondu favorablement aux CTA soit **72,6%** et seulement 4 cas d'échec thérapeutique (1,5%) et 70 patients n'ont pas respecté leur Rendez-vous soit 25,9% (tableau 12).

L'interprétation que nous apportons à ces résultats serait donc de mettre un accent particulier sur l'adoption des CTA dans la prise en charge du paludisme simple, qui aujourd'hui ont entrainé de faire leurs preuves d'efficacité.

Conclusion

et

Recommandations

Conclusion et recommandations :

1. Conclusion :

Il s'agit d'une étude transversale prospective de six mois allant de Janvier à Juin 2010 dans l'ASACOBA en commune I du district de Bamako sur la place de CTA dans la prise en charge du paludisme.

Au terme de notre étude nous nous rendons compte que les CTA occupent une place importante dans le traitement car elles sont utilisées seules dans 229 cas soit **84,8%** et utilisées en relais dans 41 cas soit 15,2% (tableau 9) et elles ont été gratuites dans 169 cas soit **62,6%** (tableau 10).

Cette place est importante dans n'importe quelle prise en charge de la maladie.

En plus de la place qu'occupent les CTA leurs efficacités ont été prouvées dans **72,6%** (tableau 12). D'où renforcement de leurs subventions par les autorités sanitaires de notre pays car c'est un pays en voie de développement.

2. Recommandations :

- Aux populations :

- . Utiliser les moustiquaires imprégnées d'insecticides ;
- . Fréquenter les centres de santé et se conformer à la prescription médicale ;
- . Respecter le rendez-vous après le traitement ;
- . Eviter l'automédication.

-Aux personnels soignants :

- . Informer les patients sur les mesures préventives ;
- . Suivre les directives du PNLP à savoir la prescription des CTA ;
- . Informer les patients sur l'intérêt des examens biologiques et autres examens para cliniques ;

- Au ministère de la santé/Gouvernement:

- Faire la promotion des moustiquaires imprégnées ;
- Aider les centres de santé de premier niveau à se doter de stock suffisants de médicaments et matériels pour diagnostic biologiques par octroi de subventions ;
- Promouvoir la désinsectisation périodique des réservoirs des vecteurs notamment dans les zones fortement impaludées ;
- Mettre à la disposition des centres de santé des registres de consultation pouvant contenir les signes de maladie, les posologies des médicaments, les résultats des examens complémentaires.
- Eviter les ruptures de stock.

- Au CS Réf de commune I:

- Veiller à la mise en œuvre des recommandations du PNLP dans les formations sanitaires du premier niveau comme ASACOBA ;
- Eviter à tout prix les ruptures de stock des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine dans les CSCOM.

Références

Bibliographiques

10. Références Bibliographiques

49. The world Health Report 2002: reducing risks promoting healthy life. Geneva, world health Organization, 2002.

50. La santé de la femme et les maladies tropicales : l'Afrique comme....

Annexes

Fiche d'enquête

Numéro :

Identité du patient :

Date de la consultation

Nom et Prénom(s)

1) Tranches d'âge :

0-5 ans 6-15 ans 16-25 ans 26-35 ans 36-45 ans

Plus de 46 ans

2) Sexe : Masculin Féminin

3) Ethnie :

Peulh Bambara Sonrha Soninké Malinké

Bobo Dogon Autres

4) Professions :

Elèves et Etudian Ouvriers Commerçants

Ménagère Sans professio Autres

5) Motifs de consultation :

Fièvre+ Vomissement

Fièvre + Cépha

Place des CTA dans la prise en charge du paludisme

Fièvre + Diarrhée es

6) A-t-il réalisé une goutte épaisse positive avant traitement ?

Oui Non

7) Traitement reçu :

D'emblée CTA CTA en relai Autres anti paludiques

8) Coût des CTA

Gratuit Payant Montant :

9) Ces produits ont-ils été administrés ?

Oui Si non pour quoi ?

10) Goutte épaisse de contrôle à deux semaines du traitement :

Goutte épaisse positif Goutte épaisse négatif

Perdus de vue

11) Avis du patient par rapport aux CTA :

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

Fiche signalétique

Nom : Diakité

Prénom : Mahamadou Mané

Titre de la thèse : place des CTA dans la prise en charge du paludisme dans le CSCOM de Banconi (ASACOBA), en commune I du district de Bamako de janvier à juin 2010.

Année Universitaire : 2009-2010

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie

Résumé

Il s'agit d'une étude transversale prospective de six mois allant de Janvier à Juin 2010 dans l'ASACOBA en commune I du district de Bamako sur la place de CTA dans la prise en charge du paludisme.

Au terme de notre étude nous nous rendons compte que les CTA occupent une place importante dans le traitement car elles sont utilisées seules dans 229 cas soit 84,8% et utilisée en relai dans 41 cas soit 15,2% (tableau 9) et elles ont été gratuites dans 169 cas soit 62,6% (tableau 10).

Cette place est importante dans n'importe quelle prise en charge de la maladie.

En plus de la place qu'occupent les CTA leurs efficacités ont été prouvées dans **72,6%** (tableau 12). D'où renforcement de leurs subventions par les autorités sanitaires de notre pays car c'est un pays en voie de développement.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je 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 donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai 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 pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des 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 médicales contre les lois de l'humanité.

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

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

Je le jure.