

MINISTERE DES ENSEIGNEMENTS **REPUBLIQUE DU MALI**
SECONDAIRE, SUPERIEUR ET DE **Un Peuple – Un But – Une Foi**
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE.

UNIVERSITE DE BAMAKO



FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2007-2008

N°...../

**PRESCRIPTION ET DISPONIBILITE DES
COMBINAISONS THERAPEUTIQUES A BASE
D'ARTEMISININE AU CENTRE DE SANTE DE
REFERENCE ET AU CENTRE
DE SANTE CATHOLIQUE DE KATI.**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le/...../ 2008

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

Par

Mr BALLA FATOGOMA COULIBALY

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

Jury

PRESIDENT : Pr Abdoulaye Ag Rhaly

MEMBRE : Dr Saïbou Maïga

Co-DIRECTEUR DE THESE : Dr Toumani Konaré

DIRECTEUR DE THESE : Pr Elimane Mariko

A DIEU

*LE TOUT PUISSANT,
OMNIPOTENT, CLEMENT ET
MISERICORDIEUX POUR
M'AVOIR DONNE LA FORCE
NECESSAIRE ET LE COURAGE
DE REALISER CE MODESTE
TRAVAIL*

DEDICACES

Je dédie ce travail à :

- **Mon père, Fatogoma COULIBALY**

Tu as toujours poussé tes enfants avec la même ferveur à la curiosité et au travail. Tes infatigables conseils ont porté fruits. Tu nous as guidé avec rigueur mais avec amour, sans toi, nous ne serions pas devenus ce que nous sommes aujourd'hui. Ta présence à chaque étape de notre vie, ta ferme volonté de nous voir réussir et ton grand soutien, font de toi un digne père et sans pareil.

Que Dieu te prête longue vie, bonne santé et te récompense!

- **Ma mère, Soumba KONATE**

Mère attentive et affective. Ton dévouement, tes sacrifices, ton amour pour tes enfants font de toi une mère exemplaire. Puisse Dieu te prêter longue vie, excellente santé afin que tu puisses goûter au fruit de ce travail.

- **A ma maman, Kadidiatou KONE.**

Toi qui m'as toujours comblé de bénédictions et de conseils ; à travers ce travail je te remercie infiniment. Que Dieu, notre seigneur t'accorde une longue vie, une excellente santé afin que nous puissions continuer de jouir de tes bénédictions.

- **A mes grands-mères Djénèba DRABO et Fatoumata DRABO.**

Où que vous soyez, sachez que, je pense à vous et que je vous aime de tout mon cœur. Vos bénédictions et conseils ne m'ont jamais fait défaut. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude et de ma reconnaissance.

- **Mes frères et sœurs : Boubacar COULIBALY, Fatoumata COULIBALY, Ibrahima COULIBALY, Rokia COULIBALY et Sibiri COULIBALY.**

Unis par un lien de sang nous sommes appelés à œuvrer ensemble pour la réussite de la tâche commune. Je vous réaffirme mon affection fraternelle et mon profond attachement.

- **Mes oncles et tantes : Mamadou SANGARE, Abdoulaye COULIBALY dit Vieux, Sergent Amadou KONATE, Oumou KONATE, Aminata KONATE, Mariam COULIBALY.**

Votre sympathie, votre soutien moral m'ont été d'un appui inestimable pour ce travail.

Trouvez ici l'expression de toute ma reconnaissance.

- **Mes amis et amies : Boubacar COULIBALY, Dr Mamadou Djigui TRAORE, Nouhoum DOUCOURE, Mohamed MAGANE, Alimatou KANAKOMO, Dr Malick BANE, Gaoussou SANOGO, Môdia DIALLO, Douba DIALLO, Alimatou SISSOKO.**

Pour votre soutien moral, votre courage, soyez rassurés de mon profond amour. Je vous dédie ce travail en guise de reconnaissance.

- **Au personnel de la pharmacie DANAYA, Dr HAIDARA Boubacar, Mamadou COULIBALY, Amara HAIDARA, Dr DEMBELE Klétigui Casimir, Karim HAIDARA.**

Votre soutien tant moral que matériel, votre sympathie, m'ont été d'un appui inestimable pour ce travail. Trouvez ici l'expression de toute ma profonde reconnaissance.

MENTION SPECIALE

- **A Mes très chers oncles Dr Adama SANGARE et Capitaine Boubacar SANGARE.**

Ce fut très difficile, mais sachez que l'honneur de ce travail vous revient, il ne suffit certes pas à apaiser les souffrances endurées, puisse-t-il cependant vous donner réconfort et fierté mais aussi le témoignage de ma très grande profonde reconnaissance.

Merci pour tous! Que l'avenir soit pour vous satisfaction et soulagement. Amen!

- **A Dr H Aidara Boubacar de la pharmacie DANAYA (Kati).**

Merci pour le soutien moral, matériel et financier, les suggestions, et pour votre aide dans l'élaboration de ce travail. J'en vous suis très reconnaissant. Que Dieu vous prête succès et longue vie. Amen!

- **A Dr TANGARA Abdoulaye, Dr BANE Amadou, Dr Haidara Mahamane, Dr TRAORE Mohamed Cheick LACKDAF.**

Vos sages conseils, vos soutiens moraux et pédagogiques ne m'ont point fait défaut. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude et de ma reconnaissance.

- **A Dr Diarra Salomon et tonton Charles Diarra.**

Votre encouragement, votre soutien et votre grande gentillesse n'ont jamais manqué. C'est l'occasion pour moi de vous dire merci infiniment.

REMERCIEMENTS

J'adresse mes sincères remerciements à :

- **Au corps professoral et à tout le personnel de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (F.M.P.O.S) ;**

Pour votre enseignement et éducation scientifique. En plus du savoir, vous nous avez appris le savoir-faire et le savoir être. Nous sommes très fiers d'avoir été l'un de vos apprenants. Trouvez ici l'expression de toute ma gratitude.

- **Mes voisins et amis: Honoré KONATE, Irène SAMAKE, Mamadou KONATE, Noël KONATE, Allassane TOURE, Youssef, Oumar HANNE , Faguimba TRAORE, Alhousseini, Issa.**

Vous m'avez aidé à surmonter des moments difficiles au cours de mes études; Puissiez vous trouver le gage de mes sincères considérations.

- **Aux personnels du CSRef et du centre de santé catholique de Kati :**

Je vous présente mes sincères remerciements pour votre coopération pour l'élaboration de ce travail. Trouvez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

- **A tous mes camarades ;**

De la première promotion du Numerus Clausus, pour votre courtoisie, votre sens de l'humour et de savoir vivre.

De la faculté pour votre sympathie.

D'enfance pour votre sens de savoir vivre.

Je m'abstiens de vous citer au risque d'omettre involontairement un nom quelconque. Je garderai le souvenir des bons amis avec qui j'ai passé le moment le plus marquant de ma vie. Courage et bonne chance dans la vie professionnelle.

- **A tous les étudiants de la FMPOS militants de la LIEEMA, pratiquants du KUNG-FU WUNG-CHU, ayant résidé au SOUS-AMPHI.**

Le souvenir des moments passés avec vous, restera pour toujours graver dans ma mémoire. Que Dieu vous prête succès et longue vie. Merci pour tous.

- **Aux major Issa TRAORE et famille (Point G), major Mountaga COULIBALY et famille (Camp para Koulouba)**

Vos bénédictions et conseils m'ont beaucoup aidé dans l'élaboration de ce travail. Puissiez vous trouver ici le gage de mon affectueuse reconnaissance.

A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'élaboration de ce travail et dont les noms ne sont pas cités, trouvez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A Notre Maître et Président de Jury : Professeur Abdoulaye Ag Rhaly

- ✓ **Professeur en Médecine interne,**
- ✓ **Secrétaire permanent du comité national d'éthique pour la santé et les sciences de la vie,**
- ✓ **Enseignant de la pathologie médicale à la FMPOS de Bamako.**

Honorable Maître

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Au près de vous nous avons pu bénéficier d'un enseignement de qualité. Recevez ici cher Maître l'expression de notre profonde reconnaissance.

**A notre maître et juge
Dr. Saïbou MAIGA, titulaire de l'officine privée du point G
MAITRE ASSISTANT Chargé de cours de législation à la FMPOS**

Honorable maître,

Dès notre premier pas dans la faculté, nous avons bénéficié de votre enseignement de qualité.

Votre rigueur pour le travail bien fait et votre pragmatisme font de vous un maître respecté.

Recevez à travers ces lignes notre profonde reconnaissance.

**A notre maître et juge
Dr Toumani KONARE, médecin chef du Centre de Santé de Référence de
Kati
Médecin généraliste**

Honorable maître,

Nous avons bénéficié de votre courtoisie, de votre sympathie et de votre coopération tout au long de cette étude. Veuillez trouver ici, cher maître l'expression de notre sincère remerciement.

**A notre maître et directeur de thèse
Pr. Colonel Elimane MARIKO
Pr. chargé de cours de pharmacologie et de pharmacocinétique à la
FMPOS
Ancien chef DER des sciences pharmaceutiques à la FMPOS
Chargé de mission au Ministère de la défense et des anciens combattants
Chef de la cellule sectorielle VIH-SIDA-MDAC
Directeur adjoint de la DSSA**

Honorable maître,

Permettez-nous de vous témoigner toute notre satisfaction pour l'honneur et le privilège que vous nous avez accordé en nous acceptant d'être parmi vos étudiants. Malgré vos multiples sollicitations nationales et internationales, vous n'avez pas hésité à donner le meilleur de vous-même.

Ce travail nous a permis une fois de plus de bénéficier de vos nombreuses expériences, il est aussi le votre.

Merci beaucoup cher maître.

PLAN

INTRODUCTION

IMPORTANCE DU SUJET

OBJECTIFS

GENERALITES

METHODOLOGIE

RESULTATS

COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERE

	<i>Pages</i>
<i>INTRODUCTION</i>	
INTRODUCTION.....	1
IMPORTANCE DU SUJET.....	3
<i>OBJECTIFS</i>	
OBJECTIFS... ..	4
1) OBJECTIF GENERAL	4
2) OBJECTIFS SPECIFIQUES	4
<i>GENERALITES</i>	
GENERALITES.....	5
I- RAPPELS SUR LE PALUDISME	5
1-Definition.....	5
2-Vecteur.....	5
3-Agent pathogène.....	5
4-Cycle évolutif des plasmodies.....	5
4-1-Chez l’homme.....	5
4-1-1- Phase pré-érythrocytaire.....	6
4-1-2- phase érythrocytaire.....	6
4-2- Chez l’anophèle.....	6
5-Physiopathologie du paludisme.....	7
6-Anatomie pathologie du paludisme.....	7
7-Quelques formes cliniques du paludisme.....	8

7-1- Accès pernicleux ou neuro-paludisme.....	8
7-2- Fièvre bilieuse hémoglobinurie.....	8
7-3-Quelques formes associées.....	9
7-4-Formes étiologiques.....	9
8- Profil épidémiologique du paludisme au Mali.....	12
9- Répartition géographique du paludisme dans le monde.....	13
10-Groupes à risque.....	15
11- Diagnostic au laboratoire.....	16
11-1-Diagnostic parasitologique.....	16
11-2-Diagnostic sérologique.....	16
12-Traitement.....	16
II-QUELQUES DEFINITIONS IMPORTANTES	17
1 - Définition juridique du médicament	17
2 - Définition de la dénomination commune international (DCI)...	17
3 - Médicament générique	17
4- Définition de la prescription	18
III--LES ANTIPALUDIQUES	18
A) Définition	18
B) CLASSIFICATION DES ANTIPALUDIQUES	18
➤ LES SCHIZONTICIDES	18
❖ <i>Les amino-4-quinoléines</i>	18
- MECANISME D'ACTION	19

❖ <i>Les amino-alcools</i>	19
1- LA QUININE ET DERIVES	19
1-1- QUININE	19
- MECANISME D’ACTION	20
1-2- Quinidine	20
2- LA QUINOLEINE METHANOL ET LE 9-PHENANTHRENE METHANOL	20
- MECANISME D’ACTION	21
3- MEPACRINE	21
4-BENFLUMETOL OU LUMEFANTRINE	21
❖ <i>Les antifolates</i>	22
1- LES ANTIFOLIQUES	22
1-1- SULFAMIDES ET SULFONES	22
1-2- Sulfalène ou Sulfaméthoxyypyrazine	22
2- LES ANTIFOLINIQUES	23
2-1- PROGUANIL	23
- MECANISME D’ACTION	23
2-2- PYRIMETHAMINE	23
- PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	23
❖ <i>Les antibiotiques</i>	24
❖ LE QUINGHAOSOU (ARTEMISINE) ET SES DERIVES	24
- PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	24
- MECANISME D’ACTION	24
- PHARMACOCINETIQUE	25

- PRESENTATIONS	25
➤ GAMETOCYTOCIDES	26
C) Combinaisons thérapeutiques antipaludiques	27
1- Définition	27
2- Raisonnements pour les combinaisons thérapeutiques antipaludiques	27
3- Combinaisons à base d'Artémisinine	28
3-1- But de la combinaison	28
3-2- Combinaisons thérapeutiques recommander par l'OMS ...	28
- Artésunate + chloroquine	28
- Artésunate + amodiaquine	28
- Artésunate + sulfadoxine-pyrimethamine	29
- Artesunate + méfloquine	29
- Artésunate + sulfamethoxyprazine-pyrimethamine	29
- Artémether + lumefantrine	29
D) LES RESISTANCES AUX ANTIPALUDIQUES	29
1- LES ANTIPALUDIQUES CONCERNES	30
2- LES MECANISMES DE LA CHIMIO-RESISTANCE	30
3- Chimiorésistance au Mali	31
E) SCHEMAS THERAPEUTIQUES CURATIFS DU PALUDISME	31
1-Protocole de traitement des accès palustres non compliqué ou paludisme simple	32
- Signes	32
- Analyses recommandées	32

- Traitement recommandé	32
- Quelques conseils à donner aux patients	33
2-TRAITEMENT DE L'ACCES PALUSTRE PERNICIEUX	34
3-TRAITEMENT D'UNE FIEVRE BILIEUSE HEMOGLOBINURIQUE	35
F) TOXICOLOGIE DE DEUX ANTIPALUDIQUES	35
G) METHODES DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME	36
1- Lutte contre le parasite	36
2- Lutte antivectorielle	36
H) QUELQUES PRODUITS DE L'ETUDE	37
1- <u>Artésunate + SMP</u> (Co-Arinate®)	37
1-1 Artésunate	38
1-2 Sulfaméthoxypyrazine	38
1-3 Pyriméthamine	39
1-4 Posologie	39
2- Artéméther/Luméfantrine (Coartem®)	40
3- Artésunate + amodiaquine (Arsucam®)	41
3-1- Indications thérapeutiques	41
3-2- Posologie et durée du traitement	41
3-3- Mode et voie d'administration	41
3-4- Contre-indication	42
3-5- Mises en garde et précautions particulières d'emploi ...	42
3-5-1- Amodiaquine	42

3-5-2- Artésunate	42
3-6- Grossesse et allaitement	42
3-7- Effets indésirables	43
3-8- Surdosage	43
3-9- Propriétés pharmacologiques	44
4- Artésunate + Mefloquine (Artéquin®)	45
4-1- Indication	45
4-2- Contre Indication	45
4-3- Comment utiliser Artéquin	46
4-4 - Précaution d'emploi	46
4-5- Grossesse et allaitement	46
4-6- Effets indésirables	46
4-7- Présentation	46

METHODOLOGIE

METHODOLOGIE	48
1 – Cadre d'étude	48
2- Situation géographique de la ville de Kati	48
3- Présentation des centres de santé	48
4- Les locaux des centres de santé	49
5- Les activités menées	49
6- MALADES	50
6-1- POPULATION D'ETUDE	50
6-2- RECRUTEMENT ET ELIGIBILITE	50

7 - METHODE.....	51
7- 1 – TYPE D’ETUDE	51
7- 2 – PERIODE D’ETUDE	51
8 – TECHNIQUE DE COLLECTE DES DONNEES	51
9 – VARIABLES MESURES.....	51
10 – SUPPORT DES DONNEES.....	52
11 – GESTION ET ANALYSE DES DONNEES.....	52
RESULTATS	
I- ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES.....	53
- Fréquence de la prescription.....	53
II- CARACTERISTIQUES DE LA PRESCRIPTION.....	63
- Qualité de prescription	63
III- CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS.....	64
COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS.....	72
CONCLUSIONS et RECOMMANDATIONS.....	77
CONCLUSIONS.....	77
RECOMMANDATIONS.....	79
BIBLIOGRAPHIE.....	80
ANNEXES	

LISTE DES ABBREVIATIONS ET DEFINITION DES TERMES

ADN : Acide Désoxy-Ribonucleique

AM : Assistance Médicale

ART+AMOD : ARTESUNATE+AMODIAQUINE

ART+MEFL : ARTESUNATE+MEFLOQUINE

ARTEM+LUM : ARTEMETHER+LUMEFANTRINE

ART+SMP: ARTESUNATE+SULFAMETHOXYPIRAZINE+PYRIMETHAMINE

C: Carbone

°C: Degré Celsius

CHU: Centre Hospitalo-Universitaire

Cm² : Centimètre carré

Comp : Comprimé

CSCOM : Centre de Santé de Communautaire

CSRef : Centre de Santé de Référence

CSCathol : Centre de Santé Catholique

CTA : Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine

DCI : Dénomination Commune Internationale

DEAP : Département d' Epidémiologie des Affections Parasitaires

DHFR : Dihydrofolate réductase

DHPS : Dihydroptéroate synthétase

FMPOS : Faculté de Médecine Pharmacie et Odonto-Stomatologie

g : gramme

GE: Goutte-Epaisse

G6PD : glucose -6 phosphate déshydrogénase

h : heure

H : hydrogène

IEC : Information Education et Communication

IM : intramusculaire

IV : intraveineuse

J : jour

J28 : Jour vingt huit

Kg : kilogramme

l : litre

mg : milligramme

ml : millilitre

MRTC: Malaria Research and Training Center

O: oxygène

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

ONG : Organisation Non Gouvernementale

P : Plasmodium

PMI : Protection Maternelle et Infantile

PNLP: Programme National de Lutte contre le Paludisme

SP: Sulfadoxine-pyriméthamine

SM: SULFAMETHOXYPIRAZINE-PYRIMETHAMINE

Unicef : fonds des nations unies pour l'enfance

VOMISSMT : Vomissement

% : Pourcentage

< : Inférieur

> : Supérieur

\geq : Supérieur ou égal

INTRODUCTION

Le paludisme (palus=marais) ou malaria (=mauvais air) est une parasitose due à des hématozoaires du genre *Plasmodium* et transmise par des moustiques femelles du genre *Anophèles*. Il réalise une maladie fébrile, hémolysante, qui constitue un fléau mondial. Le paludisme est un problème majeur de santé publique qui frappe surtout les pays intertropicaux en majorité pauvres. Actuellement près de 100 pays ou territoires sont impaludés dans le monde dont près de la moitié en Afrique au Sud du Sahara. Plus de 2,4 milliards de personnes sont encore exposées au risque du paludisme dans le monde. 300 à 500 millions de cas de paludisme sont enregistrés chaque année à travers le monde dont 90% des cas en Afrique subsaharienne [1]. Entre 30 et 50% des admissions hospitalières, 50% des consultations externes et 13 à 50% des absences scolaires pour des raisons médicales sont dues au paludisme dans les zones d'endémie palustres [2,3].

En outre la femme enceinte, les enfants de moins de 5ans constituent la couche la plus vulnérable face au paludisme. En plus de leurs mortalités élevées les formes graves du paludisme peuvent être responsables de séquelles invalidantes chez l'enfant (troubles psychiques, retard mental, ataxie cérébelleuse, cécité corticale) [4].

Le paludisme tue chaque année entre 1,1 à 2,7 millions de personnes dans le monde, dont environ 1 million sont des enfants de moins de 5 ans résidant en Afrique subsaharienne [5].

La stratégie de l'OMS pour la lutte contre le paludisme est de nos jours moins ambitieuse qu'elle ne l'était il y a 45 ans et d'avantage axée sur le traitement et la prophylaxie que sur la lutte antivectorielle [6].

L'initiative « faire reculer le paludisme » lancée en 1998 en partenariat avec l'OMS, l'UNICEF, la Banque Mondiale, de nombreux pays d'Afrique, d'Asie et d'Amérique, certains nombres du secteur privé et les ONG a pour objectif principal de réduire de moitié le taux de mortalité causé par le paludisme dans le monde entier d'ici 2010, grâce à une meilleure disponibilité auprès de nos populations les plus pauvres d'une gamme de produits antipaludiques efficaces [7].

Les conséquences économiques du paludisme touchent surtout l'Afrique subsaharienne où la maladie frappe les bras valides en période de travaux champêtres [1]. La réduction de la productivité par l'arrêt de travail occasionné par le paludisme est estimée à 1,3% de croissance économique avec une perte annuelle de 12 milliards de dollars du produit intérieur brut pour la seule Afrique [2].

Au Mali le paludisme est la première cause de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans et de morbidité dans la population en général [8]. Il est la première cause des convulsions fébriles (49,07%) de l'enfant et du nourrisson

à l'hôpital Gabriel Touré de Bamako. On estime que 51,7% des urgences pédiatriques sont dues au neuro-paludisme [9] dans cette structure où la létalité des formes graves du paludisme dépasse les 15% [4, 10, 11,12].

Selon les statistiques nationales de 2002 les fièvres présumées paludisme occupent la première place parmi les motifs de consultation avec 34% pour la population générale, et 39% chez les enfants de 1 à 4 ans [13]. La prévalence de l'infection dépend de la pluviométrie et de la température et varie de 7,2%(en zone du Sahel) à 83,5% (en zone Soudanienne) [14], elle était de 78,5% à Bancoumana en octobre 1994 chez les enfants de 1 à 4 ans [15].

La chloroquine, longtemps utilisée dans la lutte contre le paludisme dans notre pays, est retirée de l'arsenal thérapeutique du paludisme le 30 juin 2007. Les recherches menées par le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) et ses partenaires dans différentes localités du pays, confirment une chloroquino-résistance de 30% en moyenne.Or avec une résistance de 25% à un produit, l'OMS exige un changement de traitement [16].

IMPORTANCE DU SUJET

En zone de transmission stable, le paludisme est une maladie qui affecte gravement les pays tropicaux et intertropicaux dont le notre [17].

On estime à un décès par paludisme toutes les 20 à 25 secondes dans le monde [18].

Au Mali, le paludisme est responsable de près de 35% de motifs de consultation, d'anémies sévères, d'avortement spontanés, d'hypotrophies fœtales et d'un taux élevé d'absentéisme au travail et à l'école [20,21,19].

Face à des rechutes et à l'apparition de souches résistantes de *plasmodium* aux antipaludiques classiques moins onéreux et disponibles, le traitement de cette endémie reste un problème majeur de santé publique [17].

Selon le PNLP et ses partenaires, c'est sur la base de données scientifiques réelles au Mali et dans le monde, mais aussi par souci d'efficacité thérapeutique que notre pays s'est engagé dans un processus d'abandon de la chloroquine au profit des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA). Les CTA considérées comme une solution à la chloroquino-résistance, ont été recommandées par l'OMS dans les différents pays où le paludisme, notamment sa forme la plus grave, est endémique [16].

Voilà autant de facteurs qui ont motivé la réalisation de cette étude.

OBJECTIFS

1) OBJECTIF GENERAL :

Etudier la prescription et la disponibilité des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) au Centre de Santé de Référence et au centre de santé catholique de Kati.

2) OBJECTIFS SPECIFIQUES :

- Déterminer la fréquence des prescriptions des CTA au cours de l'étude.
- Identifier les tranches d'âges ayant bénéficié de la prescription des CTA.
- Déterminer la disponibilité des CTA au cours de l'étude.
- Identifier les formes galéniques utilisées.
- Evaluer le résultat de la prescription.

GENERALITES

I - RAPPELS SUR LE PALUDISME :

1 – DEFINITION :

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence et le développement dans les hépatocytes puis dans les hématies d'un hématozoaire du genre *Plasmodium* [22].

2 – LE VECTEUR :

Le paludisme se transmet par piqûre infectante de moustiques femelles (infectés par des *plasmodium*) appartenant à l'ordre des diptères de la famille des culicidae et du genre *Anopheles*.

Parmi les 400 espèces d'*anophèles* actuellement décrites, environ une soixantaine peut avoir un rôle de vecteur du paludisme chez l'homme.

Les vecteurs majeurs sont : *Anopheles gambiae* (sl), *Anopheles funestus*, *Anopheles maculpennis*, *Anopheles arabiensis* [22].

3 – AGENT PATHOGENE :

Les plasmodies sont des protozoaires appartenant à l'embranchement des sporozoaires, de la classe des haemosporidae, de l'ordre des hemosporidia et de la famille des plasmodidae.

Chez l'homme 4 espèces plasmodiales peuvent être responsables de paludisme, il s'agit de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovalae*, *Plasmodium malariae*.

Plasmodium falciparum est l'espèce la plus redoutable (celle qui tue) et malheureusement la plus répandue en Afrique tropicale [22].

4 – CYCLE EVOLUTIF DES PLASMODIES [23] :

Les plasmodies sont des parasites intracellulaires ayant un cycle de reproduction complexe se déroulant chez deux hôtes obligatoires : l'homme et l'anophèle femelle.

4 -1-CHEZ L'HOMME:

La multiplication chez l'homme s'effectue successivement dans le foie (phase exo-érythrocytaire ou pré-érythrocytaire) puis dans le sang (phase érythrocytaire).

4 -1-1-PHASE PRE-ERYTHROCYTAIRE :

Après la piqûre infectante d'un anophèle femelle, les sporozoïtes injectés regagnent les hépatocytes où ils se transforment en trophozoïtes érythrocytaires, de 2 à 3 microns de diamètres et contenant un seul noyau bordé d'une mince frange cytoplasmique. Après 2 à 3 jours, ces trophozoïtes augmentent de taille et se multiplient pour former des schizontes ou corps bleus. L'éclatement des schizontes murs contenant chacun 10 à 30000 noyaux au tour desquels s'individualisent des fragments cytoplasmiques aboutissant à la formation de merozoïtes de 1^{er} ordre qui sont libérés dans le sang circulant par éclatement des hépatocytes.

4 -1-2-PHASE ERYTHROCYTAIRE :

Les merozoïtes de 1^{er} ordre libérés doivent rapidement pénétrer à l'intérieur des érythrocytes, puis se transformer en trophozoïtes après une série de transformations.

Ces trophozoïtes formés augmentent de taille, se multiplient et donnent des schizontes contenant chacun en maturité 8 à 32 merozoïtes variables selon l'espèce plasmodiale ; après leur libération par l'éclatement du schizonte, les merozoïtes de 2^{ème} ordre libérés peuvent pénétrer dans de nouvelles hématies et le cycle érythrocytaire recommence (cela s'effectue de manière synchrone pour le même inoculât).

Cependant, en cas d'infestation par *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovalae*, certains sporozoïtes peuvent rester quiescents (appelés hypnozoïtes) et entrent en division, ils peuvent déterminer des réviviscences schizogoniques érythrocytaires.

Après un ou plusieurs cycles, des éléments à potentiel sexuel apparaissent à la suite d'un processus encore inconnu (les gamétocytes mâles et femelles) mais leur développement est bloqué et la suite de l'évolution exige le passage par l'anophèle.

4-2-CHEZ L'ANOPHELE :

Le moustique s'infecte en effectuant un repas de sang sur un sujet porteur de gamétocytes. Le cycle sporogonique ne s'effectue que si l'anophèle appartient à une espèce appropriée. Les macrogamétocytes quittent les érythrocytes, réalisent leur division chromatinienne et se transforment en gamètes haploïdes ou gamètes femelles. Les microgamétocytes après une série très rapide de divisions donnent des gamètes mâles. Les gamètes mâles et femelles, après fécondation donnent un zygote appelé ookinète. Cet ookinète s'enfonce dans l'épithélium digestif du moustique et se fixe au niveau de sa face externe formant l'oocyte. Après 2 à 3 jours, il s'entoure d'une paroi épaisse et subit une méiose. Après plusieurs mitoses, sont formés

des sporozoïtes, libérés par éclatement d'oocytes et regagnent la glande salivaire du moustique d'où ils seront injectés lors de la piqûre infectante.

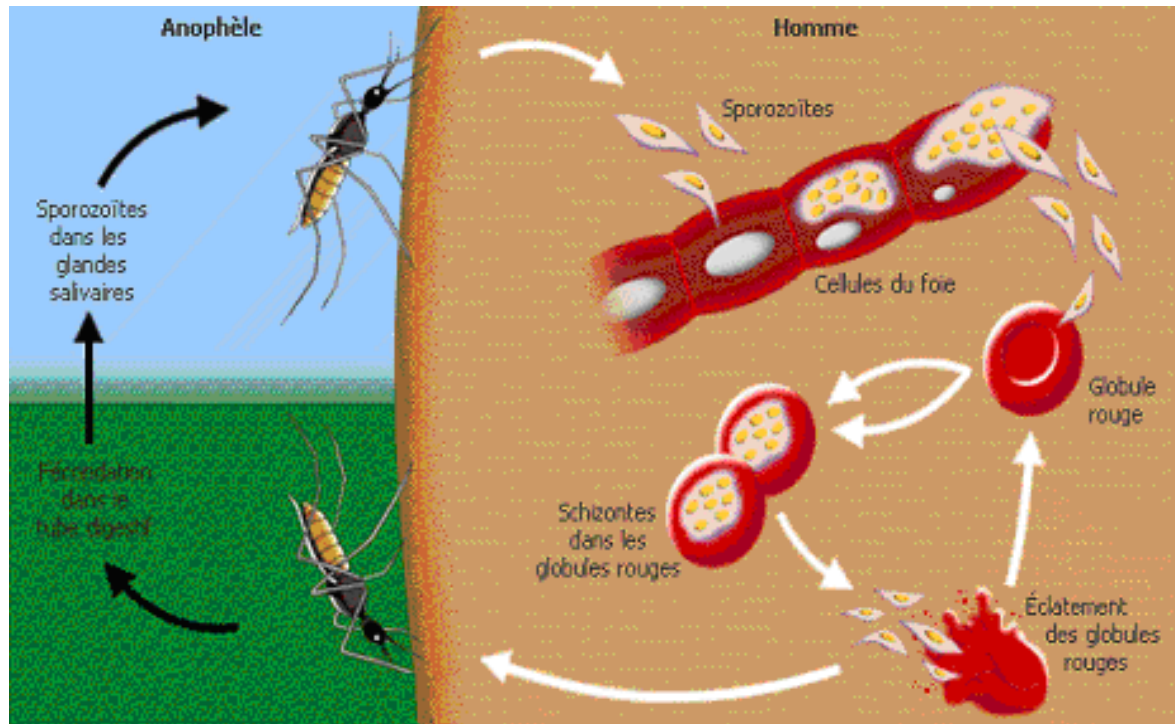


Fig. 1 : Cycle évolutif des plasmodium

5-PHYSIOPATOLOGIE DU PALUDISME [24,25] :

La symptomatologie du paludisme dépend de plusieurs facteurs liés aux caractéristiques de l'hôte (niveau d'immunité en particulier) et surtout du parasite : espèce plasmodiale 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 seules manifestations cliniquement décelables résultent de la schizogonie endo-érythrocytaire. Pour une assez large part, la physiopathologie du paludisme a bénéficié ces dernières années des connaissances acquises grâce aux cultures de *P.falciparum*.

6 - ANATOMIE PATHOLOGIE DU PALUDISME [25,24] :

Au cours du paludisme, la rate, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, le foie, les reins, le placenta et, dans les formes graves, le cerveau, sont le siège de lésions histologiques plus ou moins marquées. Dans l'ensemble, il s'agit d'atteintes congestives avec hyperplasie des cellules macrophagiques qui contiennent des granulations noires de pigment malarique, l'hémozoïne.

7-QUELQUES FORMES CLINIQUES [24,25] :

7-1- ACCES PERNICIEUX OU NEURO-PALUDISME :

Il constitue la complication majeure du paludisme à *P. falciparum* chez les sujets dépourvus d'immunité acquise. Le neuro-paludisme survient par conséquent chez des européens récemment transplantés ou, pour les sujets originaires de zone d'endémie, chez les patients ayant perdu leur immunité acquise à l'issue d'un séjour en zone non endémique ou n'ayant pas encore acquis cette immunité. C'est le cas des enfants de plus de 4 mois et de moins de 2 ans qui paient un très lourd tribut au neuro-paludisme (avant l'âge de 4 mois, les enfants sont protégés par un 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).

Cette encéphalopathie aigue fébrile « cérébral malaria » peut survenir brusquement ou au contraire très progressivement, après une phase d'accès simple. La forme typique est celle d'un coma fébrile (41, 42°C), d'intensité variable, allant de la simple obnubilation au coma carus. 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 réflexes ostéo-tendineux et des signes méningés avec hyperprotéïnorachie modérée et hyperlymphocytose. 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. L'anémie est constante et souvent masquée par l'hémoconcentration.

Le neuro-paludisme peut revêtir d'autres formes cliniques souvent trompeuses. Il s'agit de formes non comateuses, psychiques, confusionnelles ou délirantes, de formes bilieuses comportant un ictère hémolytique intense, de formes cholériques surtout fréquentes chez l'enfant, de formes algides évoquant un choc chirurgical, enfin, de formes rénales ou pulmonaires. L'évolution spontanée du neuro-paludisme 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.

7-2- FIEVRE BILIEUSE HEMOGLOBINURIQUE :

Jadis observée chez des sujets irrégulièrement protégés par la quinine, cette complication est devenue rarissime. Le mécanisme exact en est encore inconnu. Après un début brutal (frisson, douleurs lombaires, température à 40°C), la pâleur, l'ictère, le collapsus et surtout l'émission d'urine

rouge « porto » apparaissent et témoignent d'urgence spécifique (en évitant évidemment la quinine) et symptomatique (épuration extra-rénale, exsanguino-transfusion), la mort survient dans environ 30% des cas.

7-3- QUELQUES FORMES ASSOCIEES:

- ***Paludisme dû à plusieurs espèces plasmodiales***

C'est une éventualité fréquente avec les associations *P. falciparum*, *P. malariae* (Afrique intertropicale), *P. falciparum*, *P. ovalae* (Afrique de l'Ouest), *P. falciparum*, *P. vivax* (Afrique du Nord, Asie, Amérique latine). La symptomatologie en est rarement typique (accès quotidiens) et surtout le traitement impose diverses contraintes: urgence (*P. falciparum*) et durée pour prévenir les rechutes (*P. vivax*, *P. ovalae*).

- ***Paludisme et salmonellose***

La salmonellose peut survenir au cours d'un paludisme de primo-invasion, durant un paludisme latent dont elle provoque la reprise ou, éventualité beaucoup plus grave, lors d'un paludisme viscéral évolutif. Cliniquement, le diagnostic est pratiquement impossible et la survenue d'épithésis abondantes aurait plus de valeur évocatrice que la dissociation pouls-température et que le typhus. Cette association impose évidemment un traitement d'urgence avec à la fois un antibiotique actif et un médicament antipaludique.

7-4- FORMES ETIOLOGIQUES :

- ***Paludisme à P. vivax***

C'est un paludisme bénin dont l'incubation s'étend de 12 à 20 jours mais peut varier considérablement suivant les souches.

La période d'invasion commence avec des maux de tête, des douleurs lombaires, des nausées et un malaise général. La fièvre est irrégulière pendant les 3 à 5 premiers jours et devient bientôt intermittente, avec périodicité particulière. C'est la fièvre tierce bénigne comprenant un accès tous les 2 jours, qui se poursuit pendant quelques semaines avant de disparaître spontanément. Dans de nombreux cas, la périodicité des accès palustres est moins absolue qu'on ne le présente dans les courbes de température classiques. En revanche, les trois stades typiques, frisson, chaleur, sueur demeurent très évocateurs. A côté des accès palustres, existent les différents signes d'accompagnement habituels : anémie, splénomégalie, hépatomégalie généralement modérée, subictère (teint « terreux » des paludéens). Chez les sujets vivants en zone d'endémie, exposés à des réinfestations régulières et massives et non soumis à une

chimioprophylaxie, la période d'invasion peut prendre l'aspect de fièvres rémittentes.

Le tableau est celui d'un syndrome infectieux sévère avec hyperthermie régulière, altération de l'état général, obnubilation.

L'évolution se fait fréquemment vers le paludisme viscéral évolutif, d'allure subaiguë ou chronique, associant une fébricule permanente entrecoupée de poussées thermiques irrégulières, une splénomégalie volumineuse et une importante atteinte de l'état général (amaigrissement, dyspnée, œdème des membres inférieurs) aboutissant parfois à un état cachectique, surtout chez l'enfant.

Après la phase primaire d'invasion, dans plus de 60 % des cas non traités, des rechutes surviennent après des périodes plus ou moins longues de latence : 8 à 10 semaines dans la plupart des cas, jusqu'à 30 ou 40 semaines avec certaines souches de *P. vivax*.

En fonction de la durée de l'incubation, de la fréquence et du nombre de rechutes, de l'existence entre ces rechutes de périodes de latence clinique (accompagnées d'une très faible parasitémie) ou au contraire de latence parasitologique (sans parasitémie décelable), l'O.M.S. a distingué trois types différents de souches de *P.vivax* :

- *type I*, période d'incubation courte (12 à 20 jours). Rechutes fréquentes, sans latence prolongée,
- *type II*, période d'incubation courte (12 à 20 jours), puis latence clinique et parasitologique prolongée (7 à 13 mois), suivie par une ou plusieurs rechutes séparées de courts intervalles,
- *type III*, période d'incubation longue (6 mois ou plus), période d'invasion très retardée, suivie par une série de rechutes à intervalles rapprochés et, après une seconde période de latence de longue durée, par une nouvelle série de rechutes.

Il est possible que ces différences résultent de la proportion inégale, suivant les souches, de sporozoïtes donnant des formes exo-érythrocytaires à développement rapide ou, au contraire, des hypnozoïtes. Par ailleurs, comme nous l'avons déjà mentionné, les souches de type III correspondaient, d'après certains auteurs, à une sous espèce particulière, *P. vivax* hibernants.

Quels que soient leur nombre, le moment de leur survenue et leur espacement, les rechutes du paludisme à *P. vivax* ne s'observent habituellement que pendant des périodes de 5 à 7 ans.

- ***Paludisme à P. ovalae***

C'est également un paludisme bénin. Il ressemble cliniquement au paludisme à *P. vivax* mais présente un plus petit nombre de rechutes. Dans de nombreux cas, l'infection par *P. ovalae* peut demeurer latente, masquée par une autre espèce plasmodiale à développement plus rapide (phénomène d'« occultation parasitaire »). Les paludismes mixtes (*P. ovalae* – *P. falciparum*) sont en effet très fréquents chez les sujets contaminés en Afrique intertropicale.

- ***Paludisme à P. malariae***

Habituellement bénin bien qu'il puisse provoquer certaines complications rénales, ce paludisme est essentiellement marqué par la périodicité particulière des accès fébriles et par la très longue durée de son évolution. L'incubation n'est jamais inférieure à 18 jours mais peut être considérablement plus (jusqu'à 1 mois et demi).

La période d'invasion est très semblable à celle du paludisme à *P. vivax*. Les accès fébriles sont très réguliers espacés et apparaissent généralement en fin d'après-midi. Ils surviennent tous les 3 jours, séparés par conséquent par un intervalle libre de 2 jours (fièvre quarte). L'anémie est généralement moins prononcée que dans le paludisme à *P. vivax* et les complications sont plus rares. Cependant, la splénomégalie peut atteindre une taille considérable et, en absence de traitement, de nouvelles séries d'accès peuvent survenir pendant des périodes atteignant 40 à 50 ans.

Il semble bien d'agir de reviviscences et non pas de rechutes, la reprise de la multiplication endo-érythrocytaire ne se faisant pas à partir de formes plasmodiales intra-hépatiques. Il est cependant difficile d'admettre que les *Plasmodium* puissent persister uniquement dans le sang pendant des périodes aussi longues. Peut-être existe-t-il d'autres organes ou d'autres tissus réservoirs en dehors du foie ? Actuellement, ce cycle para-érythrocytaire demeure en grande partie mystérieux.

- ***Paludisme à P. falciparum***

Remarquable à bien des égards, ce paludisme est en effet le plus largement répandu et le plus grave : c'est le paludisme qui tue, par certaines de ses complications. Cliniquement, il s'accompagne d'accès souvent atypiques. Son évolution spontanée est courte (3 à 6 mois), son traitement et sa prophylaxie deviennent de plus en plus difficiles compte tenu de la multiplication des souches résistantes aux antipaludiques usuels. En revanche, c'est contre ce paludisme qu'existent les espoirs les plus sérieux de vaccination.

La période d'incubation varie entre 9 et 14 jours. Le début commence avec des maux de tête, des douleurs lombaires, une prostration et un sentiment

de faiblesse, des nausées et des vomissements quelquefois de la diarrhée. A ce stade, la fièvre peut être modérée ou même absente.

Progressivement, l'hyperthermie s'installe mais sans périodicité bien nette. Les accès thermiques sont irréguliers et peuvent survenir aussi bien tous les 2 jours (fièvre tierce maligne) que toutes les 24 heures (fièvre « double tierce ») ou toutes 36 heures (« subtertian malaria » des auteurs anglais). Même lorsque la fièvre est modérée, les sueurs sont toujours très importantes mais la conséquence classique frisson-chaaleur-sueurs n'est qu'exceptionnellement réalisée. Des troubles digestifs et/ou pulmonaires peuvent égarer le diagnostic. A l'examen, on note outre un herpès labial, une hépatomégalie et une splénomégalie qui n'apparaît cependant qu'après un certain délai d'évolution.

En absence de traitement, cette évolution peut être spontanément favorable après 2 à 3 semaines, la fièvre devenant alors plus ou moins intermittente. Cependant, peuvent survenir plusieurs complications et particulièrement un accès pernicieux. En l'absence de réinfestations, il n'existe habituellement pas de risques de rechutes au-delà du 6^{ème} mois.

Les fièvres rémittentes correspondent à des infestations massives et à une forme aggravée du syndrome précédent : hyperthermie avec plusieurs clochers quotidiens, céphalées intenses et obnubilation, hypotension, émissions d'urines rares et albumineuses. Parfois, surviennent un ictère, des vomissements bilieux, une diarrhée profuse avec crampes musculaires et déshydratation évoquant un choléra. L'insuffisance rénale est une complication fréquente. La mort peut survenir par crise d'anurie, collapsus cardiovasculaire ou œdème aigu du poumon. L'indication d'un traitement d'urgence est donc toujours absolue, d'autant que ces formes peuvent par ailleurs donner lieu à un accès pernicieux ou à un paludisme viscéral évolutif.

8-PROFILS EPIDEMIOLOGIQUES AU MALI:

L'indice de stabilité déterminé par Mac DONALD caractérise le niveau d'endémicité du paludisme et permet de distinguer :

- Les zones de paludisme stable où la forte transmission entraîne une prémunition.
- Les zones de paludisme instable où le caractère épisodique de la transmission ne permet pas le développement de la prémunition.

Au Mali, cinq faciès épidémiologiques ont été décrits [26] :

- La zone de transmission saisonnière longue 4 à 6 mois située au Sud, qui correspond à la zone soudano-guinéenne. Le paludisme y est holo-endémique avec un indice plasmodique supérieur à 85% de juin à novembre.

Prescription et disponibilité des CTA au CSRef et au centre de santé catholique de KATI

- La zone de transmission saisonnière courte de 3 à 4 mois, correspondant à la zone savane Nord soudanienne et le sahel. Le paludisme y est hyper-endémique avec un indice plasmodique variant entre 50 à 75%.
- La zone subsaharienne au Nord : la transmission est sporadique voire épidémique avec un indice plasmodique inférieur à 50%.
- Les zones de transmission bi ou plurimodale comprend le delta inférieur du fleuve Niger et les zones de barrages. Le paludisme y est méso-endémique avec un indice plasmodique inférieur à 40%.
- Les zones peu propices à l'impaludation, particulièrement les milieux urbains, le paludisme est hypo-endémique dans ces zones avec un indice plasmodique inférieur à 10%.

9-REPARTITION GEOGRAPHIQUE DANS LE MONDE [18,23] :

Actuelle distribution géographique du 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 où des zones considérées comme indemnes peuvent, très rapidement, devenir endémiques.

Afrique

Le paludisme existe en Afrique du Nord sous forme de foyers probablement assez limités où l'on rencontre les 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 variables suivant les cas. Dans ces zones, coexistent seulement *P. falciparum* et *P. malariae* et, de façon beaucoup plus rare, *P. ovalae*. 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 cependant sous surveillance très étroite étant donné la fréquence des cas importés (Madagascar, 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 souches 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 sont totalement indemnes de l'affection (Nouvelle-Calédonie, Nouvelle-Zélande, Tahiti). D'autres, au contraire, sont le siège d'une transmission quelquefois intense (Nouvelle-Guinée, Iles Salomon, Vanuatu).

Asie

Le paludisme existe pratiquement partout. Au Proche-Orient, le niveau de transmission était naguère assez faible. Dans plusieurs pays, il connaît une brutale augmentation (Turquie). L'affection est très répandue dans le 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 indien et, de là, commençant à être introduites en Afrique de l'Est où cependant les cas de résistance demeurent encore 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 éliminée (Corse, 1970).

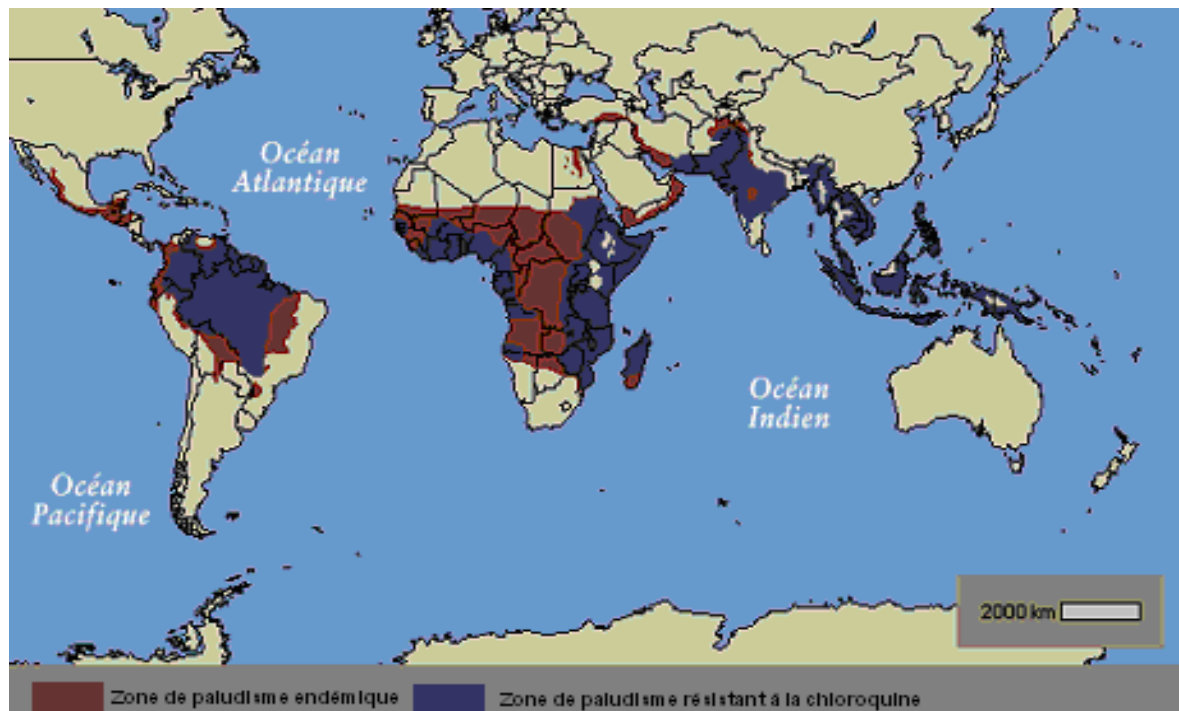


Fig.2 : Répartition géographique du paludisme dans le monde d'après l'O.M.S (Relevé épidémiologique hebdomadaire, 1981, n°27)

10 – LES GROUPES À RISQUE [18,19] :

- Les enfants vivant dans les zones de forte endémicité en particulier les moins de 6 ans.
- Les femmes enceintes non immunes (risque élevé de complication).
- Les femmes enceintes semi immunes en particulier les prémigestes (risque d'anémies sévères).
- Les personnes qui retournent dans les régions fortement endémiques après quelques années d'absence.
- Les voyageurs venant de régions où il n'existe pas de transmission de paludisme à *Plasmodium falciparum* qui se rendent dans une région impaludée: le voyage peut être à l'intérieur d'un même pays ou entre plusieurs pays.

11 –DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE [21,27] :

11-1- DIAGNOSTIC PARASITOLOGIQUE :

Au laboratoire le diagnostic repose sur la mise en évidence et l'identification du parasite par examen direct au microscope après coloration d'une goutte épaisse ou frottis sanguin.

▪ Goutte épaisse :

Elle permet de mettre en évidence le parasite du paludisme.

Une goutte de sang est étalée sur une lame de verre jusqu'à environ 1cm², puis longuement séchée, enfin déshémoglobiner et colorer au May-Grün Wald-Giemsa et l'examen au microscope. C'est une méthode rapide et moins onéreuse.

▪ Frottis mince :

C'est un examen rapide qui permet de calculer le pourcentage d'hématies parasitées et identifier l'espèce plasmodiale responsable de la maladie.

NB : La recherche de l'hématozoaire doit précéder toute prise de chimiothérapie.

11-2- DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE :

Au cours de ces vingt dernières années, le sérodiagnostic du paludisme a donné lieu à un très grand nombre de travaux qui ont finalement permis la mise au point de méthodes et de réactifs bien éprouvés. Pour être précis, ce sérodiagnostic doit être réalisé dans des conditions techniques très strictes. Ses conditions sont finalement limitées et ne correspondent, dans l'ensemble qu'aux cas où le diagnostic parasitologique est impossible. Enfin, l'interprétation des résultats dépend de la méthode et des réactifs employés. Les antigènes employés doivent être obligatoirement homologues. Parmi les réactions sérologiques, on a :

la réaction d'immunofluorescence indirecte, l'hémagglutination indirecte, le test ELISA, l'immuno-diffusion.

12-TRAITEMENT [17] :

Pour le traitement on utilise deux types de médicament: les antipaludiques gamétocides à but prophylactique et les antipaludiques schizontocides utilisés à but curatif et prophylactique.

II – QUELQUES DEFINITIONS IMPORTANTES :

1 - Définition juridique du médicament : [67, 68,69]

Selon l'article 34 du décret 91-106/PGRM du 15 Mars 1991 on entend par médicament, toute substance ou drogue ou composition chimique présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier une fonction organique de l'homme ou de l'animal. Sont également considérés comme médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur constitution des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des médicaments mais dont les propriétés confèrent à ces produits soient des propriétés spéciales recherchées en thérapeutiques diététiques soient des propriétés de repas d'épreuve.

2 - Définition de la Dénomination Commune Internationale (DCI) [67,70] :

La DCI désigne le nom international admis d'un médicament par sa molécule active et permet de se guider plus facilement. Son usage permet l'homogénéité du système et une meilleure utilisation du médicament. Plusieurs noms de marque peuvent correspondre à une même DCI

(Exemple : amoxicilline).

Sa présentation est simple, son efficacité reste similaire à celle des spécialités existantes. Un médicament essentiel en Dénomination Commune Internationale est un médicament de faible coût, qui reste ainsi accessible à une importante partie de la population.

3 - Médicament générique [71] :

On désigne par médicament générique, toute spécialité (= nom de marque) passée dans le domaine public. C'est à dire que le découvreur du médicament a un certain nombre d'années où il possède l'exclusivité de l'exploitation de sa découverte, après un laps de temps (20 ans en Europe), le médicament n'est plus protégé par le brevet, il peut être alors fabriqué par n'importe quel autre laboratoire Pharmaceutique.

4- Définition de la prescription [72] :

La prescription est un ordre de délivrance et d'administration des médicaments. En un mot c'est l'acte par lequel le praticien rédige une liste de produits ou des mesures hygiéno-diététiques, ou autre susceptible d'atténuer ou de guérir l'affection en cours ou si cela est possible de soulager le patient.

III- LES ANTIPALUDIQUES :

A) Définition:

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 de guérir le paludisme.

Les antipaludiques sont des produits naturels (quinines et dérivés de l'artémisinine) ou de synthèse (tous les autres antipaludiques) [29,30].

B) CLASSIFICATION DES ANTIPALUDIQUES [17]:

Selon la localisation du mode d'action dans le cycle de vie des *Plasmodium*, les antipaludiques sont principalement divisés en deux grands groupes : les schizonticides et gamétocides.

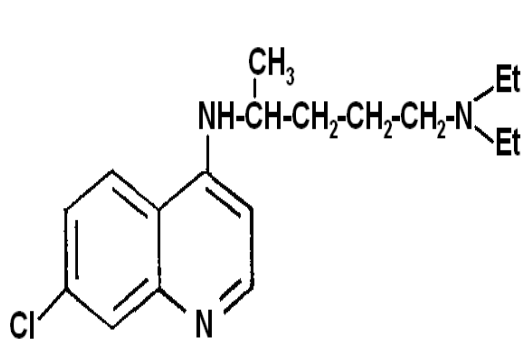
➤ LES SCHIZONTICIDES :

Les schizonticides sont des médicaments qui agissent sur les formes érythrocytaires asexuées, ils préviennent l'accès palustre mais n'empêchent pas sa réapparition, après l'arrêt d'un traitement.

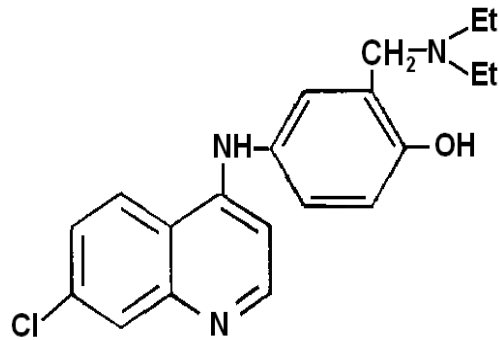
❖ Les amino-4-quinoléines [31, 19, 23, 32, 33,34] :

La synthèse des amino-4-quinoléines a été réalisée dès 1938 pour le dérivé chloré, la chloroquine et en 1946 pour l'amodiaquine.

Considérés comme les antipaludiques de choix jusqu'à la survenue et l'extension des phénomènes de résistance, ces produits ont une action schizonticide excellente et demeurent, même actuellement, les antipaludiques les plus utilisés.



Chloroquine



Amodiaquine

- **MECANISME D'ACTION:**

Les amino-4-quinoléines sont des schizonticides de la phase endo-érythrocytaire. Ils se fixent sur le noyau des *Plasmodium* après avoir pénétré dans les hématies et s'intercalent dans les brins de la double hélice de l'A.D.N; inhibant sa répllication. Le mécanisme de résistance se situerait au niveau de la pénétration dans le parasite, par un phénomène de membrane. Il n'a pas d'action sur les formes tissulaires exo-érythrocytaires. Le pouvoir gaméticide est nul pour *P.falciparum*, très faible, et discuté pour les autres espèces plasmodiales.

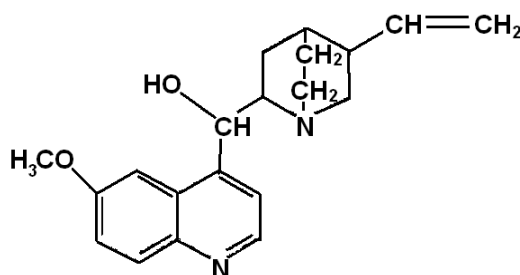
Les amino-4-quinoléines sont actives sur les formes asexuées des 4 espèces plasmodiales, cette activité beaucoup plus spécifique sur *P. falciparum* est due à la présence d'un atome de chlore en position 7 dans leur structure générale.

La chloroquine un antipaludique utilisé dans le traitement des accès palustres simples dans les zones de chloroquino-sensible.

❖ **Les amino-alcools :**

1- LA QUININE ET DERIVES [33, 19, 31, 32,23] :

1-1- QUININE :



Quinine

NB : *Toute modification de la structure chimique de la quinine modifie son action pharmacologique.*

La quinine est un antipaludique naturel exerçant une activité schizonticide sanguine rapide sur les différentes espèces plasmodiales.

- MECANISME D’ACTION :

Comme pour tous les antipaludiques, le mécanisme d’action exact de la quinine garde encore quelques mystères. Ce produit se concentre dans le plasma et se fixe sur les hématies dans lesquelles il pénètre. Il intervient manifestement dans l’hématozoaire en s’intercalant dans l’ADN; mais sur plusieurs sites ce qui expliquerait la rareté des résistances. L’élément actif de la molécule est probablement le noyau benzénique, oxyquinoléique, que l’on retrouve dans les amino-quinoléines. La quinine bloque le cycle schizogonique au niveau des mérozoïtes libres dans le plasma ou encore des trophozoïtes avant leur transformation en schizontes. Elle n’a pas d’action biologique sur les gamétocytes.

C’est un produit préconisé dans traitement, et la prévention des accès palustres, même en zone de chloroquino-résistance.

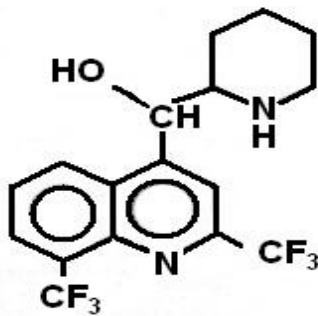
1-2- Quinidine :

Elle est plus efficace encore sur *P. falciparum* que la quinine. Elle n’est habituellement guère utilisée en raison de son activité sur la conduction cardiaque.

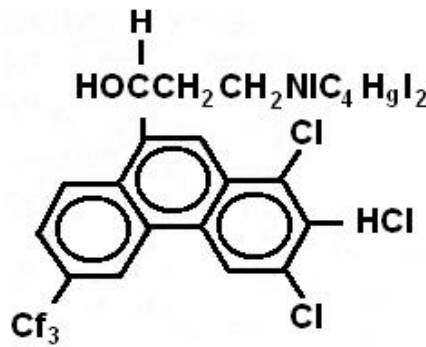
Toutefois elle pourrait l’être en cas d’impossibilité de se procurer de la quinine, sous réserve d’une surveillance cardiaque électrique. Les autres alcaloïdes du quinquina sont moins actifs.

2- LA QUINOLEINE METHANOL ET LE 9-PHENANTHRENE METHANOL [35, 19, 33, 36, 23, 32,31] :

Deux molécules nées de la recherche intense menée devant l’apparition et l’extension de la chloroquino-résistance ont été récemment développées : la méfloquine (Lariam®) et l’halofantrine (Halfan®). Toutes deux sont des amino-alcools, proches de la quinine.



Méfloquine



Halofantrine

- MECANISME D'ACTION :

Leur mécanisme d'action est très proche de celui de la quinine en se fixant sur des phospholipides de la membrane érythrocytaire, et surtout à la ferriprotoporphyrine IX.

Des récepteurs communs à la quinine, et sans doute à la chloroquine, pourraient rendre compte de certains retards d'efficacité de la méfloquine ou de l'halofantrine lorsque ces substances ont été préalablement administrées.

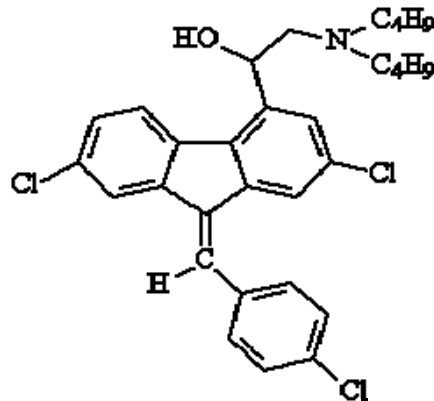
L'halofantrine est préconisée dans le traitement des crises de paludisme aigu, même en zone de chloroquino-résistance. Elle ne peut pas être utilisée en prophylaxie.

3- MEPACRINE :

La mépacrine (Quinacrine®) est un dérivé de l'acridine actuellement peu utilisée, elle possède aussi des activités similaires à la quinine.

4-BENFLUMETOL OU LUMEFANTRINE :

La luméfantrine est une substance analogue par sa structure et sa pharmacologie aux antipaludéens halofantrine et méfloquine [39].



Benflumétol ou luméfantrine

❖ ***Les antifolates :***

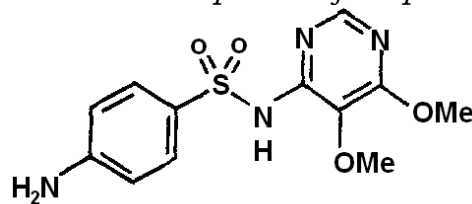
Ce sont des inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique. On distingue les antifoliques et les antifoliniques [40].

1- LES ANTIFOLIQUES :

1-1- SULFAMIDES ET SULFONES [31, 33, 23,32] :

Ils bloquent chez l'hématozoaire la synthèse de l'acide dihydrofolique, empêchant l'utilisation par le parasite de l'acide para-amino-benzoïque de l'hôte nécessaire à sa multiplication.

La sulfadoxine est un antipaludique curatif, utilisé dans le traitement des accès palustres. Elle n'est pas le traitement préventif du paludisme.



Sulfadoxine

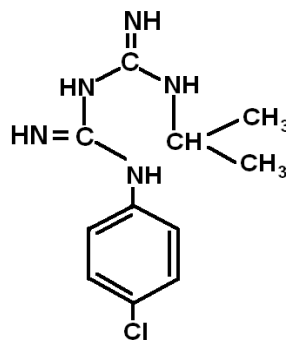
1-2- Sulfalène ou Sulfaméthoxyypyrazine :

C'est un produit très proche de la sulfadoxine du point de vue pharmacologique. Son efficacité thérapeutique sur *P. falciparum* à été prouvée par de nombreuses études [41, 42,43].

2- LES ANTIFOLINIQUES [23, 31, 33,32] :

2-1- PROGUANIL :

Il est né de la recherche sur l'action antipaludique des biguanides.



Proguanil

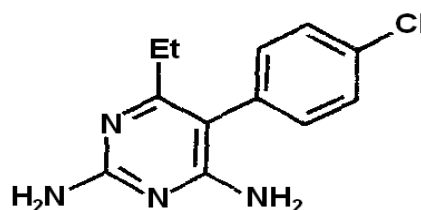
- MECANISME D'ACTION :

Le proguanil possède une activité antipaludique lente et due à une inhibition de la dihydrofolate réductase nécessaire à la synthèse des purines et pyrimidines nécessaires à l'hématozoïte. Cette inhibition ne s'exerce pas sur les cellules humaines, d'où l'absence de toxicité.

Le proguanil est préconisé dans la prévention du paludisme, même dans les zones de chloroquino-résistance.

2-2- PYRIMETHAMINE :

C'est une Diaminopyrimidine possédant des activités antipaludiques.



Pyriméthamine

- PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

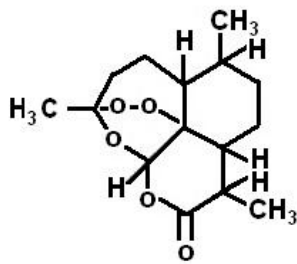
La pyriméthamine est un schizonticide d'action lente et un sporonticide, mais elle n'agit pas sur les stades intra-hépatiques. Elle agit comme le proguanil sur la dihydrofolate réductase.

❖ **Les antibiotiques :**

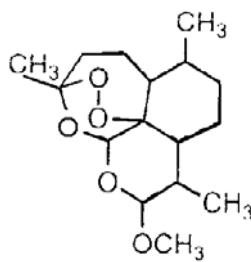
Il s'agit essentiellement des cyclines (doxy 100®), la doxycycline, ou la vibramycine®, en traitement curatif elle est administrée à 200 à 400 mg/J en une prise, en chimioprophylaxie 100mg/J, de la clindamycine. La dapsone est aussi un antibiotique qui a une activité antipaludique [40].

❖ **LE QUINGHAOSU (ARTEMISININE) ET SES DERIVES [44, 45, 46, 47,48] :**

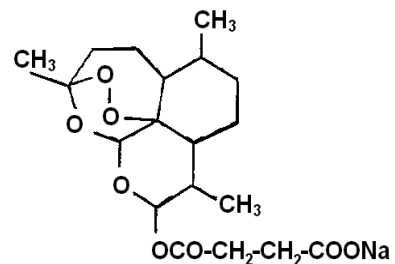
A partir d'une plante Chinoise, la quingha, fut extrait en 1971 le quinghaosu ou artémisinine qui révéla posséder une bonne activité antipaludique. Il s'agit d'une lactone sesqui-terpénique contenant un radical peroxyde nécessaire à son activité. D'autres dérivés semi-synthétiques ont été par la suite préparés. L'artémisinine peut être utilisée par voie orale ou par voie intramusculaire.



Quinghaosu



Artémether



Artésunate

- PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

Ces produits sont actifs sur les 4 espèces d'hématozoaires, et notamment les chloroquino-résistantes [23]. Il n'y a pas d'action sur les gamétocytes. Ces produits sont de bonnes efficacités dans les accès simples que dans les accès pernicieux .

- MECANISME D'ACTION :

Le mode d'action de quinghaosu et de ses dérivés (Artémether®, Artésunate®), se situe au niveau de la membrane parasitaire, dès la 8^{ème} heure. Seules les formes sanguines sont atteintes. L'activité est identique sur des souches de *P. falciparum* sensibles ou résistantes.

L'artémether est recommandé dans le traitement du paludisme causé par toutes les formes de Plasmodium y compris les souches pharmaco-résistantes.

- PHARMACOCINETIQUE :

Rapidement et complètement résorbé, le quinghaosu ne donne que des taux plasmatiques faibles, ceux obtenus après injection intramusculaire sont plus élevés. Il se concentre fortement dans les hématies parasitées. Sa demi-vie est brève, de 4 heures. Il est métabolisé par le foie en des dérivés inactifs et est éliminé dans les urines essentiellement. Le quinghaosu comme ses dérivés traversent la barrière placentaire.

-PRESENTATIONS :

Artémether (Paluther®) est en comprimés dosés à 50mg ou en solution huileuse injectable à 80mg/ampoule de 1ml.

L'artesunate (Arinate®) est en comprimés dosés à 100mg pour les adultes ou à 50mg pour les enfants.

L'artémisinine est en comprimés dosés à 250mg ou en capsules à 250mg ou en suppositoires dosés à 100mg.

Tableau I : Posologie de quelques schizonticides

Dénomination Commune Internationale	Nom commercial	Traitement curatif		Prophylaxie	
		Adultes	Enfants	Adultes	Enfants
Quinine	Quinimax® Quinoforme®	1,5 g/ jours	20mg/kg/ jours	0,25 à 0,50 g/ jour	1mg/kg/ jour
Chloroquine	Nivaquine®	2 g en 5 jours	35mg/kg en 5 jours	0,30g/7 jours	5 à 10mg/kg/ 7 jours
Amodiaquine	Flavoquine®	2g en 5 jours	35mg/kg en 5 jours		
sulfadoxine + Pyriméthamine	Fansidar®	3 Comp en prise unique ou 2 ou 3 ampoules	1/2 Comp par 10kg de poids		
Pyriméthamine	Daraprim®		0,050g/ 7 jours	1mg/kg/ 7 jours	
Proguanil	Paludrine®			0,10 à 0,20/ jour	2mg/kg/ jour
Méfloquine	Lariam®	1500mg en 1 jour	25mg/kg en 1 ou 2 prises	250 mg/kg/7 jours	5 à 7,5mg/kg/7 jours
Halofantrine	Halfan®	24mg/kg soit 1500mg en 12 h	24 mg /kg sur 12 h		

➤ **GAMETOCYTOCIDES [23,31] :**

Les gamétocytocides sont des antipaludiques actifs sur les gamètes et permettent de lutter contre la transmission du parasite.

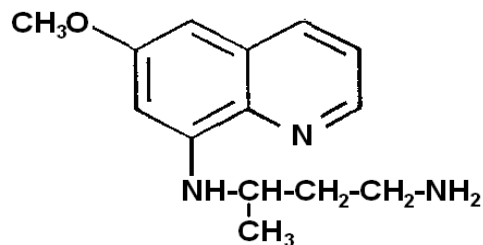
C'est tous des dérivés des Amino-8-quinoléine, famille de médicaments très anciennement connus. En effet, dès 1921, EHRLICH avait mis en évidence la faible activité antipaludique du bleu de méthylène et c'est en 1925 que le premier composé de cette série (Pamaquine) a été synthétisé. Plusieurs centaines d'Amino-8-quinoléines ont ensuite été étudiées jusqu'à la découverte de la Primaquine (1946) qui reste le gamétocytocide de référence.

Ces produits agissent en inhibant la synthèse du A.D.N. des gamétocytes présents dans le sang humain et qui ne peuvent pas, ensuite, se transformer en gamètes chez l'anophèle. L'arrêt du cycle sporogonique bloque ainsi la transmission palustre au sein d'une population. Les Amino-8-Quinoléines ont également une modeste activité schizonticide vis-à-vis de *P. falciparum*.

Plus intéressant est leur activité sur les formes exo-érythrocytaires de *P. vivax* et de *P. ovalae*. L'association à un schizonticide permet donc normalement d'assurer une cure radicale de ces affections avec une suppression du risque de rechutes.

Surtout, les Amino-8-Quinoléines ont le triste privilège d'être des agents oxydants susceptibles de transformer l'hémoglobine en méthémoglobine.

Cependant le facteur de risque absolu est un déficit en glucose-6-phosphate-déhydrogénase (G6PD).



Primaquine

NB : Toute modification de la structure chimique d'un antipaludique entraîne une modification de ses propriétés pharmacologiques.

C) Combinaisons thérapeutiques antipaludiques [49]:

1- Définition :

Selon l'OMS une combinaison thérapeutique d'antipaludiques est l'usage simultané de 2 ou plusieurs schizonticides sanguins ayant des modes d'actions et des cibles biochimiques différentes au niveau du parasite.

Il y a deux sortes de combinaisons :

- La combinaison libre, c'est la co-administration de deux médicaments distincts.
- La combinaison fixe, c'est la co-formulation de deux principes actifs sous une même forme galénique.

2- Raisonnements pour les combinaisons thérapeutiques antipaludiques [74] :

- Avantages de combiner deux ou plusieurs médicaments antipaludiques :

- les taux de guérisons sont généralement augmentés,
 - dans les rares cas où le parasite mutant résistant à l'un des médicaments réapparaît au cours de l'infection, il sera tué par l'autre médicament. Cette protection mutuelle prévient l'émergence de la résistance.
- Les deux médicaments partenaires dans une combinaison doivent être indépendamment efficace.

3- Combinaisons à base d'artémisinine :

3-1- But de la combinaison [73] :

- augmenter l'efficacité thérapeutique des deux médicaments agissant de façon synergique pour obtenir une guérison rapide en 3 jours ;
- raccourcir la durée du traitement qui est de 7 jours pour les dérivés de l'artémisinine utilisés seuls pour la ramener à 3 jours ;
- retarder l'apparition de la résistance des parasites à cette combinaison.

Une bonne combinaison exige du partenaire du dérivé de l'artémisinine de n'avoir pas connu de résistance par le passé quelque part dans le monde. C'est pour cette raison que la chloroquine n'a pas été retenue en général comme candidate pour CTA.

3-2- Combinaisons thérapeutiques recommander par l'OMS [74]:

Artésunate + Sulfamethoxyypyrazine-Pyriméthamine
Artémether+Luméfantrine
Artésunate + Amodiaquine
Artésunate + Mefloquine

Au Mali les principales combinaisons à base d'artémisinine ayant fait l'objet de test sont:

- Artésunate + chloroquine :

Au Mali, à Bancoumana, une étude incluant cette combinaison a montré une guérison parasitologique de 89,2% à J14 [50].

Globalement l'efficacité de cette combinaison est fonction du niveau de la chloroquino-résistance.

- Artésunate + amodiaquine :

Une étude multicentrique menée au Gabon, Kenya, et Sénégal [51] a montré une bonne efficacité et une bonne tolérance de l'association.

Prescription et disponibilité des CTA au CSRef et au centre de santé catholique de KATI

Au Mali l'étude menée à Bougoula Hameau, Sikasso en 2002 par le MRTC (équipe Dr Djimdé) a également trouvé un résultat satisfaisant (>95% à J28). Le recours à cette association est envisageable dans les zones où l'amodiaquine est efficace. Cependant l'évolution de la résistance à l'amodiaquine ainsi que les effets indésirables qu'elle pourrait susciter doivent être surveillés de près.

- Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine :

Cette combinaison est peu utilisée dans les politiques nationales de lutte contre le paludisme. Cependant une étude réalisée par le MRTC (équipe Dr Djimdé) en 2002 à Bougoula Hameau, Sikasso en 2002 trouvait un résultat satisfaisant (>95% à J28).

- Artesunate + méfloquine :

Elle est utilisée comme traitement de première intention depuis plusieurs années dans maintes régions d'Asie du Sud-Est [52,53].

Cette association est plus efficace que la monothérapie par la méfloquine. Elle demande néanmoins une surveillance du traitement à cause des effets indésirables graves que la méfloquine pourrait causer. En outre sa longue demi-vie serait susceptible d'entraîner une sélection de souches résistantes dans les zones de fortes transmissions. Une étude réalisée par le MRTC (équipe Dr Sagara) en 2004-2005 à Kambila, Kati trouvait un résultat satisfaisant (>95% à J28).

- Artésunate + sulfaméthoxypyrazine-pyriméthamine :

Une étude réalisée par le MRTC (Sagara et al 2006) en 2003-2004 à Sotuba, Bamako trouvait un résultat satisfaisant (>98% à J28) [54].

- Artémether + luméfantrine

D) LES RESISTANCES AUX ANTIPALUDIQUES [64,65] :

Les résistances des *Plasmodium* aux antipaludiques sont devenues un élément capital de la lutte contre le paludisme.

Sur le plan pratique, *Plasmodium falciparum* monopolise l'attention en raison de sa fréquence et de la gravité des manifestations qu'il entraîne. *P. vivax* était également impliqué, de plus en plus souvent, mais avec un retentissement moindre. Les résistances de *P. ovalae* et de *P. malariae* sont encore

impossibles à juger, compte tenu du cycle évolutif très prolongé de ces deux espèces.

1- LES ANTIPALUDIQUES CONCERNES :

On oppose les schizonticides d'action rapide, pour lesquels les résistances apparaissent lentement et difficilement et sont localisées géographiquement et les schizonticides d'action lente, où les résistances sont d'acquisition rapide, facile à obtenir, géographiquement diffuses.

- Pour la quinine, les résistances vraies sont exceptionnelles mais il existe indissociablement, dans le Sud-Est Asiatique (Thaïlande) une élévation importante du seuil de sensibilité ayant justifié des traitements à 3 g/jour et poursuivis pendant plus de 10 jours. Les cas publiés de résistances totales sont discutables mais les résistances partielles existent.
- Pour les antimétabolites, antifoliques et antifoliniques, les résistances sont apparues de façon secondaire et dans toutes les zones d'endémie. Dans l'association Sulfadoxine-Pyriméthamine, la résistance à la Pyriméthamine est toujours préexistante. Les résistances aux seuls sulfamides qui n'ont pratiquement jamais été utilisés en monothérapie n'ont pas été décrites. Cependant, dans des foyers localisés, sans doute après une pression médicamenteuse inconsidérée, ces résistances existent et s'étendent.
- Pour les Amino-4-Quinoléines, la résistance constitue le problème thérapeutique majeur étant donnée l'étendue des zones concernées et l'importance de ces médicaments en thérapeutique antipalustre, en raison de l'activité, de la parfaite tolérance et du faible coût de ces produits.

2- LES MECANISMES DE LA CHIMIO-RESISTANCE :

Les travaux récents ont largement précisé les mécanismes biochimiques de la résistance aux antipaludiques.

Les schizonticides comme la quinine (et un nouveau médicament qui en est proche, la méfloquine) et les Amino-4-Quinoléines se fixent sur des récepteurs membranaires de l'hématie, induits par développement des *Plasmodium* dans les érythrocytes. La quinine a un récepteur en commun avec la chloroquine et des récepteurs propres. Ces produits, surtout la Chloroquine, se concentrent fortement à l'intérieur du globule rouge puis du parasite et se fixent sur l'A.D.N. dont ils bloquent la réplication, inhibant aussi diverses enzymes. La chimiorésistance provient d'une diminution d'affinité du produit pour les récepteurs érythrocytaires et surtout d'une

diminution des mécanismes de concentration ou d'une altération des enzymes parasitaires. Des résistances élevées sont liées à l'association de ces différents mécanismes.

Pour les antimétabolites, la résistance est due, en général, à la présence dans le *Plasmodium* d'une iso-enzyme compétitive dans le métabolisme de l'acide para-amino-benzoïque, au niveau de deux sites d'actions. Une seule altération peut entraîner des résistances élevées. Il n'y a pas de résistances croisées entre les antimétabolites et les autres schizonticides.

Pour les espèces plasmodiales autres que *P. falciparum*, on n'a pas encore décrit de résistance à la Chloroquine. Par contre, on sait que *P. vivax* ne répond que très faiblement aux antifoliques. Les antifoliniques sont les seuls produits pour lesquels une résistance a été signalée chez les divers *Plasmodium* humains.

3 – Chimio-résistance au Mali :

Résistance à la chloroquine

La chloroquino-résistance fit son apparition dans les années 1960 en Asie du Sud-Est, en Amérique centrale et en Amérique du Sud. Les premiers cas ont été confirmés en Colombie. Elle est décelée à partir de 1987 dans le golfe de Guinée, au Sahel, et dans une bonne partie de l'Afrique de l'Ouest.

La chloroquino-résistance est, un phénomène, commencée de l'Est vers l'Ouest à travers le monde.

De nombreux pays de l'Afrique orientale et de l'Afrique australe ont modifié leur politique nationale de traitement antipaludique (C plowe, communication orale 1996) : la chloroquine y est substituée à la sulfadoxine/pyriméthamine dans la prise en charge des formes simples du paludisme.

Depuis 1989 au Mali [57] elle a fait l'objet de maintes études qui ont corroboré son évolution croissante.

Une étude menée dans différents faciès de transmission, en savane Nord soudanienne (Tiénéguébougou, Kambila, Safo) en savane Sud soudanienne (Dialakoro, zone du barrage de Sélingué), à Mopti et dans deux zones périurbaines de Bamako (Sotuba et Kalabancoro), trouvait une résistance globale des souches de *P.falciparum* à la chloroquine de 14,46% en 1991 et 17,05% en 1992 [56].

A Sotuba, les différentes études menées [55,59] témoignent de son évolution croissante. Récemment en 2002 à Kollé et à Bancoumana, les taux atteignaient respectivement 28,7% et 9,8%.

E) SCHEMAS THERAPEUTIQUES CURATIFS DU PALUDISME [23, 66,33] :

Des schémas simples permettent de faire face à la très grande majorité des manifestations cliniques observées. Cette simplicité ne doit pas faire

Prescription et disponibilité des CTA au CSRef et au centre de santé catholique de KATI

méconnaître la gravité éventuelle de tout accès palustre: il s'agira toujours d'une urgence médicale potentielle ou déjà réelle.

Les schémas thérapeutiques doivent par ailleurs tenir compte du tableau clinique observé : accès simple isolés, accès répétés, accès sévères, accès perniciox, tableaux de paludisme viscéral évolutif.

Ce sont habituellement la méconnaissance du diagnostic et le retard à la mise en œuvre du traitement qui conditionne le facteur de gravité.

Enfin, il faudra tenir compte de l'origine géographique de la contamination, des traitements déjà administrés et qui sont susceptibles d'avoir négativé temporairement une parasitémie (par exemple, les antibiotiques tels que les Tétracyclines, la Clindamycine, le Cotrimoxazole) et des prophylaxies ou traitements antipalustres déjà administrés. Ces facteurs orientent vers la notion de chloroquino- ou de polychimio-résistance qui modifie complètement la conduite à tenir.

1-Protocole de traitement des accès palustres non compliqué ou paludisme simple :

- Signes [63] :

- antécédent de corps chaud
- température $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$
- maux de tête
- frisson
- courbature
- nausée et vomissement

- Analyses recommandées :

- Test rapide
- Goutte épaisse

- Traitement recommandé :

1^{ère} intention :

Artémether-Luméfantine : Chez l'Adulte (35kg et plus)

4 comp à reprendre deux fois par jour pendant 3j

Chez les enfants

< 15 kg 1comp deux fois par jour pendant 3 j

15-24 kg 2 comp deux fois par jour pendant 3 j

25-34 kg 3 comp deux fois par jour pendant 3 j

Prescription et disponibilité des CTA au CSRef et au centre de santé catholique de KATI

2ème intention

Artésunate-sulfadoxine/pyriméthamine :

1^{er} j = Artésunate (4mg/kg) + SP (1comp pour 20kg)

2^e j = Artésunate (4mg/kg)

3^e j = Artésunate(4mg/kg)

- Quelques conseils à donner aux patients :

- Appliquer le traitement selon la posologie,
- Bien alimenter le malade et lui faire boire beaucoup de liquide,
- Revoir l'agent de santé après le traitement
- En cas de fièvre :
 - Déshabiller l'enfant
 - Envelopper l'enfant dans un linge trempé de l'eau tiède ou donner un bain tiède à l'enfant
 - Observer l'enfant dans une chambre aérée,
 - Revenir voir l'agent de santé, s'il n'y a pas d'amélioration

Tableau II : Coût du traitement d'un accès palustre simple chez l'adulte l'enfant et le nourrisson avec quelques Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine

Noms des médicaments	Quantité suffisante	Prix unitaire en Franc CFA	Coût du traitement en franc CFA
Artefan® (40mg/240mg)	1 boîte	6460	6460
Coartesiane® pédiatrique	1 boîte	4435	4435
Coarsucam® (100mg/270mg)	1 boîte	4305	4305
Artéquin® 600/750	1 boîte	4265	4265
Coarinate® (Adulte)	1 boîte	4240	4240
Coartem®	1 boîte	4525	4525
Arsucam® (DCI)	1 plaquette	965	965
Artéquin® (pédiatrique)	1boite	3880	3880

2-TRAITEMENT DE L'ACCES PALUSTRE PERNICIEUX [23, 66,33]:

L'évolution spontanée étant rapidement fatale, il s'agit d'une thérapeutique d'extrême urgence où le traitement doit être mis en route immédiatement et sur place à la moindre suspicion, dès que le prélèvement destiné à l'examen parasitologique a été réalisé mais sans attendre les résultats de cet examen.

Le traitement repose uniquement sur la Quinine, en perfusions intraveineuses, absolument indispensable et qui est suffisante si elle est administrée précocement. Son action est constante et rapide. On utilisera le chlorhydrate basique ou mieux le formiate basique, à doses moyennes de 1,50 g/jour, réduite à 1 g en cas d'insuffisance rénale et chez l'enfant à la dose de 25 mg/kg/jour. Ce traitement sera continué pendant au moins 3 jours, les perfusions assurant une hydratation suffisante. Il pourra ensuite être poursuivi par la Chloroquine à doses curatives normales et par l'association Sulfadoxine-Pyriméthamine I.M. voire par la Mefloquine orale en cas de suspicion de résistance.

Des traitements symptomatiques associés peuvent être nécessaires, suivant la clinique ou les complications observées en cours d'évolution. La rééquilibration hydro-électrolytique doit être assurée par des perfusions de solutés appropriés, avec apport glucosé obligatoire. Leur volume peut être important en zone tropicale et en cas de diarrhées associées, mais limité par le risque d'œdème pulmonaire de surcharge.

Un coma profond peut nécessiter une ventilation assistée et une réanimation en milieu spécialisé ou une oxygénothérapie. Un coma accompagné de crises convulsives justifie l'administration de Diazépam plutôt que de barbituriques. Une insuffisance rénale avec oligo-anurie prolongée et hyper-azotémie peut demander une épuration extra-rénale.

Il est exceptionnel, devant une parasitémie massive, d'avoir recours à une exsanguino-transfusion mais de petites transfusions peuvent aider à corriger une anémie importante.

Une antibiothérapie est souvent nécessaire quand un état infectieux a déclenché un accès pernicieux ou l'accompagne. Enfin, un point litigieux reste celui de l'usage de corticoïdes. Ils seraient susceptibles de réduire un œdème cérébral, d'ailleurs controversé. En fait, des études récentes très précises ont prouvé que les corticoïdes sont plus dangereux qu'utiles. Ils doivent donc être exclus, de même que héparinothérapie.

3-TRAITEMENT D'UNE FIEVRE BILIEUSE HEMOGLOBINURIQUE [23, 66,33]:

Son diagnostic est celui d'une hémolyse aiguë, intra-vasculaire, associée à une insuffisance rénale aiguë avec les conséquences circulatoires et hépatiques qui en résultent. Il s'agit donc d'un problème de réanimation spécialisée où l'exsanguino-transfusion, le remplissage vasculaire, l'épuration extra-rénale permettent de passer le cap difficile. La Quinine ayant été habituellement responsable de cette complication majeure, ou risquant certainement d'aggraver l'hémolyse, sera fortement proscrite. Les sulfamides risquent d'aggraver une tubulopathie et sont également exclus. Le traitement antiparasitaire n'est d'ailleurs pas une urgence et on se contentera d'utiliser la Chloroquine injectable (0,300 g/jour) quitte à compléter le traitement une fois le malade réanimé et biologiquement rééquilibré.

F) TOXICOLOGIE DE DEUX ANTIPALUDIQUES :

- **Méfloquine [60] :**

Aux doses curatives le produit peut entraîner : des troubles digestifs à type de nausées et de vomissements, des sensations vertigineuses. Ces manifestations doses dépendantes et réversibles justifient la prise fractionnée du médicament lors du traitement d'un accès. Des manifestations neuropsychiatriques à type de désorientation, hallucinations, des épisodes dépressifs ont également été mentionnés mais de façon exceptionnelle. Il en est de même pour certains épisodes convulsifs rapportés lors de traitement dans quelques rares cas, et dont l'imputabilité demeure incertaine. Ces éléments incitent toutefois à la prudence dans l'utilisation de la méfloquine en cas d'antécédents convulsifs ou psychiatriques.

Si l'on peut craindre une potentialisation d'effets avec certains médicaments actifs sur le cœur, tels les bêtabloquants, aucun accident rythmologique sévère n'a été enregistré.

La méfloquine n'a entraîné que pour des doses très élevées et chez une espèce animale des malformations. Aussi est-elle contre-indiquée chez la femme enceinte, même si, déjà utilisée lors de traitement d'accès chloroquinorésistants, elle n'a donné lieu à aucune sorte d'anomalie chez les nouveau-nés. En prophylaxie, il est recommandé de n'utiliser la méfloquine chez la femme en âge de procréer que sous couvert d'une contraception maintenue deux mois après l'arrêt de la prise de médicament.

- **Pyriméthamine [17] :**

La pyriméthamine est toxique chez l'enfant, entraînant des troubles neurologiques. Les posologies de prophylaxie antipalustre n'entraîne pas de troubles sauf en cas de carence en acide folique où une anémie macrocytaire

peut apparaître. Les accidents hématologiques à type de leucopénie, thrombopénie, voire agranulocytose, tels qu'on peut les observer dans le traitement des toxoplasmoses, ne se voient guère en paludologie.

G) METHODES DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME [75] :

Au Mali, le vecteur principal est le complexe *Anophèles gambiae*, anthropophile et endophile. Ce complexe se développe dans de petites collections d'eau calme et non polluée, particulièrement pendant la saison des pluies. Le vecteur secondaire est *Anophèles funestus*, également anthropophile et endophile. Ce vecteur qui a pour gîte larvaire les eaux profondes avec végétation aquatique (mares temporaires), assure le relais de la transmission pendant la saison sèche (Touré et al., 1986).

On distingue deux méthodes de lutte, l'une visant à détruire l'agent pathogène et l'autre orientée contre le vecteur :

1- Lutte contre le parasite :

Cette lutte repose sur l'utilisation des substances antipaludiques (schizonticides et les gametocides) qui sont actives contre les différents stades sanguins du parasite. Elle vise soit à éliminer les parasites déjà présents chez un hôte (c'est la chimiothérapie), soit à prévenir l'installation et le développement du parasite chez l'homme (c'est la chimioprophylaxie).

Cette dernière voie est habituellement réservée aux groupes à risque tels que les femmes enceintes et les personnes non immunes séjournant en zone d'endémie pour de courtes durées (Baudon et al, 1967 ; Carnevale et Mouchet , 1990) .

2- Lutte antivectorielle :

Les indications principales de la lutte antivectorielle reposent sur la:

- ❖ **Maîtrise et/ou prévention des épidémies de paludisme**
- ❖ **Elimination des nouveaux foyers d'infestation dans les zones exemptes de paludisme**
- ❖ **Prévention des pics saisonniers de transmission du paludisme**
- ❖ **Lutte contre la transmission dans les situations à haut risque**
- ❖ **Réduction de la transmission dans les régions de forte pharmacorésistance**
- ❖ **Lutte contre le paludisme endémique :**

Une telle classification peut être utile pour le choix d'une méthode de lutte :

➤ **Méthodes permettant de réduire le contact homme vecteur**

Cette catégorie couvre toutes les méthodes dans lesquelles une barrière est créée entre les vecteurs et les humains, et comprend les méthodes suivantes :

- **Moustiquaires et moustiquaires imprégnées insecticides :**
- **Pulvérisation des murs**
- **Utilisation de répulsifs**

➤ **Méthodes visant principalement à réduire la densité du vecteur :**

La plupart des méthodes pratiques visant à réduire la densité vectorielle, nécessite le traitement des gîtes larvaires du vecteur, qui conduit à les éliminer ou à réduire considérablement leur production dans les sites traités. Ces méthodes comprennent toutes les formes de luttes anti-larvaires telles que décrites ci-dessous :

- **Réduction des gîtes larvaires par l'aménagement de l'environnement**
- **Traitement larvicide**
- **Méthodes visant principalement à accroître la mortalité du vecteur adulte :**

- **Pulvérisation des murs à effet rémanent**

- **Utilisation généralisée des moustiquaires imprégnées d'insecticide par des communautés**

- **Lutte biologique**
- **La lutte génétique**
- **La lutte chimique :**

Les principales familles d'insecticides utilisées sont :

Les organochlorés

Les organophosphorés

Les carbamates

Les pyréthrinés/pyrethrinoïdes

Les analogues hormones d'insectes

H) QUELQUES PRODUITS DE L'ETUDE :

1- Artésunate + SMP (Co-Arinate®) [73, 61] :

Il s'agit d'une combinaison libre d'artésunate et de sulfaméthoxyypyrazine/pyriméthamine conditionnés dans un même blister de six comprimés : 3 petits comprimés blancs, plats et sécables, qui sont dosés à

200 mg d'artésunate et 3 comprimés roses larges et sécables dosés à 500 mg de sulfaméthoxyypyrazine et 25 mg de pyriméthamine pour les adultes.

Pour les grands enfants (Junior) : la dose d'artésunate est de 100 mg, et la dose de sulfaméthoxyypyrazine/pyriméthamine est de 250 mg /12,5 mg.

Pour les petits enfants et nourrissons : la dose d'artésunate est 50 mg, et la dose de sulfaméthoxyypyrazine/pyriméthamine est 125 mg /6,25 mg. La Sulfaméthoxyypyrazine/pyriméthamine est en ratio de 20 pour 1.

1-1- Artésunate :

C'est un schizonticide typique pour toutes les souches et espèces de *Plasmodium*.

Pharmacologie :

L'artésunate est pourvu d'un pont peroxyde qui s'ouvre à l'intérieur de la vacuole digestive des parasites en générant l'oxygène à l'état de naissance. Il se forme en même temps des radicaux libres.

Les deux phénomènes exercent une action cytotoxique directe menant à la destruction des structures membraneuses de parasites.

Administré par voie orale, l'absorption de l'artésunate est rapide, il arrive aux concentrations maximales après 45 à 90 minutes, il est métabolisé en dihydroartémisine qui a aussi une action antipaludique. Le temps de demi-vie d'élimination est environ de 1 à 2 heures. La liaison protéique chez l'homme est de l'ordre de 50%.

1-2- Sulfaméthoxyypyrazine :

Encore appelé sulfalène, c'est un produit très proche de la sulfadoxine du point de vue pharmacologique. Son efficacité thérapeutique sur *P.falciparum* a été prouvée par de nombreuses études [56, 55,59].

Pharmacologie :

Similairement à la sulfadoxine, elle intervient au niveau de la biosynthèse de l'acide folique (élément essentiel dans le développement du *P. falciparum*) en empêchant l'incorporation de l'acide para-amino-benzoïque (facteur de croissance des microorganismes), par inhibition de la dihydroptéroate synthétase (DHPS).

En association avec la pyriméthamine, tout comme la sulfadoxine, il bloque la synthèse des nucléoprotéines du *Plasmodium*.

Après absorption par voie orale, la sulfaméthoxyypyrazine est métabolisée par acétylation à N4, elle est excrétée par les reins.

Elle atteint le pic de concentration plasmatique après 3 à 4 h. le temps de demi-vie d'élimination de la sulfaméthoxyypyrazine est de 65 h, et varie peu en

Prescription et disponibilité des CTA au CSRef et au centre de santé catholique de KATI

fonction des individus par rapport à la sulfadoxine (40 à 400 h), ce qui lui donne un avantage de combinaison plus adéquate avec l'artésunate dont la demi-vie est courte.

La liaison protéique est faible (60%) par rapport à la sulfadoxine (99%environ), ce qui lui confère une plus grande disponibilité thérapeutique à dose égale.

1-3- Pyriméthamine :

C'est un antifolique que l'on peut trouver sous forme de comprimés (Daraprim®, Malocide®). Son association avec les antifoliques (SM ou Sulfadoxine) en a fait une arme thérapeutique antipaludéenne majeure. Dans certaines zones de forte chloroquino-résistance la combinaison est utilisée comme médicament de première intention.

Pharmacologie :

La pyriméthamine inhibe la dihydrofolate réductase (DHFR), enzyme catalysant la réduction du dihydrofolate en tétrahydrofolate. Après l'administration orale, elle est excrétée par voie rénale. La concentration maximale est atteinte après 1 h et demie à 8 h, le temps de demi-vie est de 54 à 148 heures.

1-4-Posologie :

Les doses d'artésunate et de sulfaméthoxyypyrazine/pyriméthamine étaient prises une fois par jour pendant 3 jours.

Adultes (≥ 40 kg):

Blisters adulte (200 mg d'artésunate plus 500mg /25 mg de sulfaméthoxyypyrazine/pyriméthamine) :

1 comp d'artésunate par dose (comprimé blanc)

1 comp de sulfaméthoxyypyrazine/pyriméthamine par dose (comprimé rose)

Adolescents :

Blisters **adolescents/enfants 20-40 kg** : 100 mg d'artésunate et 250mg/12,5 mg de sulfaméthoxyypyrazine/pyriméthamine.

1 comp d'artésunate par dose (comprimé blanc)

1 comp de sulfaméthoxyypyrazine/pyriméthamine par dose (comprimé rose).

2- Artéméther/Luméfantrine (Coartem®) [39] :

Le coartem est une association stable de deux substances actives, l'artéméther, un dérivé de l'artémisinine, et la luméfantrine, une substance analogue par sa structure et sa pharmacologie aux antipaludéens halofantrine et méfloquine. Par rapport à d'autres antipaludéens, le coartem® est bien toléré et efficace. De plus, sa toxicité est moindre, notamment du point de vue des effets indésirables cardiaques et neurotoxiques, et il provoque moins de troubles gastro-intestinaux et nerveux centraux. De même, les paramètres hématologiques, hépatiques et rénaux ne montrent pas de modifications importantes.

L'artéméther possède une action schizonticide et gaméticide. Il est caractérisé par une action rapide et un temps de demi-vie de deux heures environ.

La luméfantrine a une action schizonticide, un temps de demi-vie de deux à trois jours.

L'artéméther a le même mécanisme d'action que l'artesunate.

En association avec la luméfantrine, ils bloquent la synthèse d'acides nucléiques et de protéines parasitaires. La luméfantrine semble interférer avec la polymérisation intra-parasitaire.

Les deux substances agissent en synergie, tant in vitro qu'in vivo. Après 24 heures environ, plus de 95 % des parasites sont éliminés, après deux jours, la clairance parasitaire est à son maximum et la formation de gamétocytes est fortement ralentie. Jusqu'à présent, aucune résistance de *Plasmodium falciparum* à l'artéméther n'a été signalée.

Grâce à son association avec la luméfantrine et sa demi-vie relativement courte, le développement de résistances est retardé. Le coartem® est également indiqué pour les enfants en bas âge (à partir de 5kg).

Chez la femme enceinte, l'innocuité de cette association doit encore faire l'objet d'investigations approfondies.

Du fait de son profil efficacité/ risque, le coartem® est un bon candidat pour devenir le médicament de premier choix pour le traitement stand-by, c'est-à-dire en cas d'infection survenant malgré une prophylaxie bien conduite du paludisme à *P. falciparum* non compliqué.

- Posologie de CoArtem® (Artemether plus Luméfantrine) 6 doses (en 3 jours) pour le traitement du paludisme simple

- | | |
|---------------|------------------------------|
| - 5 à <15 kg | 1 comprimé x 2 fois par jour |
| - 15 à <25 kg | 2 comprimé x 2 fois par jour |
| - 25 à <35 kg | 3 comprimé x 2 fois par jour |
| - ≥ 35 kg | 4 comprimé x 2 fois par jour |

3- Artésunate + amodiaquine (Arsucam®) [38] :

3-1- Indications thérapeutiques:

Ce médicament est un antipaludique. Il contient de l'artésunate et de l'amodiaquine. Il est préconisé dans le traitement des crises de paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*, en particulier en cas de résistance aux autres antipaludiques.

3-2- Posologie et durée du traitement :

La posologie est à adapter en fonction du poids à raison de 4 mg/kg d'artésunate et de 10 mg/kg d'amodiaquine 1 fois par jour pendant 3 jours. Un comprimé d'artésunate contient 50mg d'artésunate et un comprimé d'amodiaquine contient 153 mg d'amodiaquine base.

La posologie peut être adaptée en fonction de l'âge selon le tableau suivant :

Tableau III : Posologie de l'association artésunate + amodiaquine

Patient	Molécules	1 ^{er} jour de traitement	2 ^{ème} jour de traitement	3 ^{ème} jour de traitement
Enfant de moins de 1 an (Poids < 10 kg)	Artésunate Amodiaquine	1/2 comprimé 1/2 comprimé	1/2 comprimé 1/2 comprimé	1/2 comprimé 1/2 comprimé
Enfant de 1 à 6 ans (Poids 10 à 20 kg)	Artésunate Amodiaquine	1 comprimé 1 comprimé	1 comprimé 1 comprimé	1 comprimé 1 comprimé
Enfant de 7 à 13 ans (Poids 21 à 40 kg)	Artésunate Amodiaquine	2 comprimés 2 comprimés	2 comprimés 2 comprimés	2 comprimés 2 comprimés
≥14 ans (Poids > 40 kg)	Artésunate Amodiaquine	4 comprimés 4 comprimés	4 comprimés 4 comprimés	4 comprimés 4 comprimés

3-3- Mode et voie d'administration :

Avaler les comprimés avec un peu d'eau, après un repas. Pour les enfants les plus jeunes, les comprimés sont à écraser et à donner avec de l'eau.

3-4 - Contre-indication :

- Liées à l'amodiaquine :
 - Hypersensibilité à l'un des constituants.
 - Antécédent d'atteinte hépatique et (ou) hématologique lors de traitement par l'amodiaquine.
 - Rétinopathie (en cas de traitements fréquents).

- Liées à l'artésunate :

Les données cliniques disponibles pour l'amodiaquine et l'artésunate sont insuffisantes pour évaluer leur innocuité durant la grossesse chez la femme enceinte. En absence de données complémentaires, ARSUCAM ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sans avis médical et en particulier pendant les 3 premiers mois.

3-5- Mises en garde et précautions particulières d'emploi:

3-5-1- Amodiaquine :

Ce médicament peut être responsable d'hépatite et (ou) d'agranulocytose. Il convient de surveiller attentivement toute apparition de symptômes évoquant :

- Une hépatite en phase pré ictérique (anorexie, asthénie importante, douleurs abdominales, amaigrissement anormal, fièvre, nausées, vomissements), a fortiori un ictère ;
- une agranulocytose (fièvre et/ou angine et/ou ulcérations buccales).

De tels symptômes imposent :

- l'arrêt immédiat du traitement,
- le contrôle immédiat des fonctions hépatiques et (ou) de l'hémogramme.

En effet, la poursuite de la prise d'amodiaquine majore les risques de mortalité.

3-5-2- Artésunate : Ne pas dépasser la dose prescrite.

3-6- Grossesse et allaitement :

-Grossesse :

Les données cliniques disponibles pour l'amodiaquine et l'artésunate sont insuffisantes pour évaluer leur innocuité durant la grossesse chez la femme enceinte. En absence de données complémentaires, ARSUCAM ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sans avis médical et en particulier pendant les 3 premiers mois.

-Allaitement :

En l'absence de données concernant le passage dans le lait de l'amodiaquine et de l'artésunate chez la femme qui allaite, l'utilisation de ce médicament est à éviter.

3-7- Effets indésirables:

a) Liés à l'amodiaquine :

- Plusieurs cas d'hépatites, parfois mortelles, et quelques cas d'accidents hématologiques (leucopénies, agranulocytoses), parfois mortels, ont été rapportés.
- Rarement :
 - prurit, éruptions cutanées,
 - pigmentation ardoisée, en particulier des doigts et des muqueuses.
- Aux doses élevées et lors de traitements prolongés (à déconseiller) :
 - troubles digestifs,
 - troubles oculaires, de type et de gravité variable : troubles transitoires de l'accommodation, opacification cornéenne régressant à l'arrêt du traitement, exceptionnelles rétinopathies irréversibles justifiant une surveillance ophtalmique particulière ;
 - rarement, neuromyopathie.

b) Liés à l'artésunate :

Dans quelques cas, des modifications biologiques peuvent survenir : baisse du nombre des réticulocytes et augmentation légère des transaminases. En principe, ces perturbations ne donnent pas lieu à des manifestations cliniques perceptibles.

3-8- Surdosage :

a) Amodiaquine :

- Dose dangereuse : en raison du faible nombre de cas connus, elle ne peut être indiquée avec précision ; par analogie avec la chloroquine, elle peut être estimée à 2 grammes environ en une prise chez l'adulte.
- Symptômes : céphalées, étourdissements, troubles visuels, collapsus cardiovasculaires et convulsions, suivis par l'arrêt respiratoire et cardiaque brutal et précoce.
- Conduite à tenir : transfert d'urgence en milieu spécialisé.

b) Artésunate :

- En cas de surdosage un traitement symptomatique doit être entrepris d'urgence en milieu spécialisé.

3-9- Propriétés pharmacologiques :

a) Propriétés pharmacodynamiques :

• Liées à l'Amodiaquine

L'amodiaquine est un antipaludique de synthèse. Son activité est caractérisée par une action schizonticide sur *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovalae* et *Plasmodium malariae*, d'où son emploi pour le traitement des accès aigus, par destruction des formes intra-érythrocytaires. Il existe des souches de *Plasmodium falciparum* résistantes aux amino-4-quinoléines, dans de nombreuses régions dont la répartition géographique est en constante évolution.

• Liées à l'Artésunate :

L'Artésunate est un dérivé hémisuccinate de la dihydroartémisine, elle même obtenue par réduction de l'artémisinine. L'artémisinine est extraite d'une plante de la médecine traditionnelle chinoise, connue sous le nom d'Armoise douce ou annuelle (*Artemisia annua*). L'artémisinine est un peroxyde de sesquiterpène lactone (C₁₅H₂₂O₅). L'efficacité schizonticide de l'artésunate, administré par voie orale, a été prouvée in vivo sur des souches de *Plasmodium* chloroquino-sensibles (*P.berghei* chez la souris et *P. knowlesi* chez le singe) et sur des souches chloroquino-résistantes (*P.berghei* chez la souris).

Dans tous les modèles animaux étudiés, la rapidité d'action de l'artésunate administré par voie orale a toujours été supérieure à celle de la chloroquine (per os) et à celle de la quinine (IV) quelle que soit la souche et la dose testée. Chez le macaque (modèle animal le plus proche de l'homme), la dose curative a été la même que celle de la quinine pour guérir des macaques infectés par *P.knowlesi* (souche chloroquino-sensible). Les études de pharmacologie générale ont montré que l'artésunate, administré à une dose équivalente à au moins 50 fois la dose thérapeutique chez l'homme, n'affectait pas les systèmes nerveux central, cardiovasculaire et respiratoire dans les modèles animaux testés.

b) Propriétés pharmacocinétiques :

• **Amodiaquine:**

Des études par voie intraveineuse ont montré que l'amodiaquine disparaît rapidement du plasma avec une demi-vie apparente d'élimination variant d'une demi heure à 6 heures selon les auteurs.

Son volume de distribution est de l'ordre de 20 à 40 l/kg en moyenne et sa clairance plasmatique de l'ordre de 2 à 20 l/kg/h avec une grande variabilité interindividuelle.

L'élimination de l'amodiaquine se fait principalement par biotransformation ; on ne retrouve que des quantités négligeables d'amodiaquine inchangée dans les urines. L'amodiaquine est rapidement absorbée par voie orale.

Après administration orale de doses de 200, 400, 600 mg, la cinétique de la molécule mère est linéaire. On retrouve essentiellement dans le sang, à des concentrations beaucoup plus élevées que celle de l'amodiaquine, de la monodéséthylamodiaquine qui est le métabolite actif principal de l'amodiaquine. La demi-vie apparente d'élimination de la monodéséthylamodiaquine est très variable : de 1 à plus de 10 jours.

• **Artésunate :**

L'artésunate est fortement métabolisé. Son principal métabolite, la dihydroartémisinine, s'accumule de manière préférentielle dans les érythrocytes impaludés.

La demi-vie d'élimination de l'artésunate est inférieure à 1 heure environ, chez l'homme.

L'association est à ce jour retenu par le PNLP.

4 - Artésunate + Méfloquine (Artéquin®) [58] :

4 -1- Indication :

Artéquin est utilisé pour le traitement des patients atteints de paludisme aigu non compliqué à *Plasmodium falciparum*, contracté dans des régions à haut risque de transmission de la maladie (comme par exemple en Afrique)

Ce médicament est également recommandé pour le traitement du paludisme à germes pathogènes du genre *falciparum* résistant aux autres antipaludéens, ou pour le traitement du paludisme causé par plusieurs agents pathogènes.

4 -2- Contre Indication :

Artéquin ne doit pas être utilisé si vous avez déjà présenté une réaction allergique à l'artésunate ou à la Méfloquine, à des substances apparentées

telles que les dérivés de l'artémisinine, la quinine ou la Quinidine, ou à d'autres excipients des comprimés.

En raison du nombre limité de données, il est actuellement déconseillé d'utiliser Artéquin 600/750 pour le traitement de patients pesant moins de 30kg. Il ne doit pas être utilisé pour la prophylaxie du paludisme.

4 -3- Comment utiliser Artéquin :

Un traitement complet par Artéquin se compose de 3 doses journalières identiques de 2 comprimés : 1 comp de 200mg d'artésunate et 1 comp de 250 mg de Mefloquine. Les deux comprimés composant la dose journalière d'Artéquin doivent être pris en même temps (simultanément), sans être mâchés, avec une grande quantité d'eau et si possible pendant un repas. Les personnes ayant des difficultés à avaler peuvent écraser et dissoudre les comprimés dans un peu d'eau.

La première dose doit être prise au moment du diagnostic initial de paludisme (jour 1 du traitement) suivi par une deuxième dose de 2 comp 24 heures plus tard (jour 2 du traitement) et par une troisième (et dernière) dose de 2 comp 48 heures après la première dose (jour 3 du traitement).

Chaque jour est identifié par une couleur différente (rouge pour le premier jour, bleu pour le jour 2 et vert pour le jour 3).

4 -4 - Précaution d'emploi :

En raison du risque de trouble cardiaque, vous ne devez pas prendre de l'halofantrine si vous prenez déjà un médicament antipaludéen contenant de la Mefloquine ou si vous en avez pris récemment. Des sensations de vertige et de trouble de l'équilibre peuvent parfois survenir pendant le traitement ainsi que jusqu'à 3 semaines après la dernière prise du médicament.

4 -5- Grossesse et allaitement :

Artéquin ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf avis contraire de votre médecin. Informer votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Si vous êtes en âge d'avoir des enfants, il serait recommandé de prendre des mesures contraceptives pendant toute la durée du traitement par Artéquin et pendant les 3 mois qui suivent la dernière prise.

4 -6- Effets indésirables :

Douleurs abdominales, nausée, vomissements, diarrhée, perte d'appétit, sensation de vertige, maux de tête, insomnie, fatigue et faiblesse générale. Plus rarement, des éruptions cutanées et des démangeaisons peuvent survenir.

4 -7- Présentation : Emballages de 6 lactab.

Tableau IV : Familles des molécules entrant dans les différentes combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine.

Familles	Molécules utilisées	Combinaisons thérapeutiques	Noms commerciaux
Amino-4-quinoléines	Amodiaquine	Amodiaquine+Artésunate	Arsucam [®] Coarsucam [®]
Antifoliniques	Pyriméthamine	Sulfaméthoxypyrazine/Pyriméthamine + artésunate	Coarinate [®]
Antifoliques	Sulfamides		
Dérivé phénantrène	Luméfantrine	Artémether + Luméfantrine	Coartem [®] Coartesiane [®] Artefan [®]
Quinoléines méthanols	Méfloquine	Artésunate + Méfloquine	Artéquin [®]

METHODOLOGIE

1 – Cadre d'étude :

Notre étude s'est déroulée dans le Centre de Santé de Référence et le centre de santé catholique de Kati. C'est une étude prospective qui s'étend de novembre 2007 à Avril 2008 pendant laquelle nous avons retenu tous les patients consultés pour paludisme ayant été traités par les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine.

2- Situation géographique de la ville de Kati :

Située à 15 km de Bamako, la capitale de la République du Mali, Kati est une circonscription administrative de la deuxième région du MALI. Elle est limitée au Nord par les communes rurales de Kambila et de Diago, à l'Est par la commune rurale de Safo, au Sud par la commune III du district de Bamako, à l'Ouest par la commune rurale de Doubabougou. Elle est composée de XIII quartiers, III villages et un hameau.

Avec une population de 73646hbt dont 37560 femmes avec 42% de jeunes et un taux d'accroissement naturel de l'ordre de 3,4% (en 2006) [17], la ville de Kati, par sa situation géographique est stratégique (plus grande région militaire du Mali) demeure un carrefour de rencontre de toutes les couches socio-économiques et culturelles du Mali avec des Bambaras, Malinkés, Peulhs, Sarakolés, Mossis, Khassokés, Sonrhais, Wolofs, Bobos, Dogons, Miniankas, Sénoufos... . On y trouve plusieurs confessions religieuses dont : les musulmans (89%), les chrétiens (8%) et les animistes (3%).

La ville dispose d'un hôpital national (CHU), une infirmerie de garnison, un centre de santé de référence, quatre CSCOM, une PMI, un centre de santé catholique, neuf officines de pharmacie et trois cliniques médicales.

3- Présentation des centres de santé :

- Centre de Santé de Référence de Kati :

Le CSRef de Kati, est une structure sanitaire de niveau II de la pyramide sanitaire du Mali. Construit par un missionnaire français vers les années 1958 ; l'actuel centre de référence a connu plusieurs appellations dont le plus récent fut « AM » qui signifie assistance médicale. Le CSRef est situé sur la route de Kolokani entre la mairie de la commune urbaine à l'Est et le commissariat de police à l'Ouest.

- Centre de santé catholique de Kati :

Le centre santé catholique a été créé en 1947 par les missionnaires français. C'est une structure de niveau I de la pyramide sanitaire du Mali. Ce centre reçoit les patients en provenance de partout à travers la ville de Kati et des villages environnants. Ce centre est fonctionnel de 7h45 à 14h30 avec plus de 80 consultations par jour.

Actuellement, ce centre est situé à 400 mètres environ au Nord de l'église catholique de Kati, sur la route de Kolokani à l'Est de la pharmacie DANAYA. C'est un centre très organisé.

4- Les locaux des centres de santé :

- Centre de Santé de Référence de Kati :

Le centre dispose de :

Un bureau du médecin chef de service

Trois bureaux de médecin

Une maternité

Un bloc de consultation externe comprenant (deux bureaux du médecin, un bureau du major, une salle d'injection, une salle de pansement, une salle de garde, une toilette)

Un laboratoire d'analyse médicale

Un service social

Une unité de prise en charge de la tuberculose

Une unité de service d'hygiène

Une unité de prise en charge de la lèpre

Une unité d'ophtalmologie

Un bâtiment d'hospitalisation

Un bloc opératoire avec deux salles d'opérations non fonctionnelles

Un dépôt de vente et un dépôt répartiteur de médicaments dans le cercle.

- Centre de santé catholique :

Une salle de consultation du médecin

Une salle de réception des patients

Une salle de soins

Une salle de repos pour les patients fatigués

Un dépôt de vente de médicaments

Un magasin

Un laboratoire d'analyse médicale

5- Les activités menées :

- Centre de Santé de Référence de Kati :

Le CSRef de Kati mène des activités thérapeutiques de santé publique et pédagogiques.

Les consultations sont effectuées du lundi au vendredi par les médecins, les internes et les infirmiers d'état, la garde est assurée les samedis, les dimanches et lors des descentes du service.

A la maternité, les consultations prénatales, les accouchements et la vaccination sont faites tous les jours du lundi au vendredi; les IEC sont effectués les lundi et jeudi. Le centre organise des journées de stratégie mobile et de supervision des CSCOM et autres aires de santé du cercle.

Le CSRef de Kati a eu la plus faible fréquence avec 123 cas soit 11,64% (tableau XIV). Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que :

- C' est une structure sanitaire de niveau II de la pyramide sanitaire du Mali, donc reçoit moins de cas de paludisme simple.
- Ce centre est, à présent, considéré comme une maternité pour une partie de la population.

- Centre de santé catholique de Kati :

Ce centre mène une activité purement thérapeutique (consultations, prescriptions, soins, vaccinations, analyses médicales).

Le centre de santé catholique de Kati a eu la plus grande fréquence avec 934 cas soit 88,36% (tableau XIV). Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que :

- C'est un vieux centre de santé catholique créé par les missionnaires français.
- C'est une structure de niveau I de la pyramide sanitaire du Mali, donc reçoit plus de cas de paludisme simple que de paludisme compliqué
- L'accueil et l'organisation résidant au sein du service coordonné par un médecin (chef de service).

Ce centre recevait des patients à travers tout Kati et alentours.

6- MALADES :

6-1- POPULATION D'ETUDE :

Notre étude a porté sur les patients reçus dans le Centre de Santé de Référence et dans le centre de santé catholique de Kati en consultation, et ayant bénéficié de la prescription des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine, durant la période de l'étude.

6-2- RECRUTEMENT ET ELIGIBILITE :

➤ Critères d'inclusion :

Les cas retenus dans l'étude :

- Tout malade ayant bénéficié de la prescription des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine ou suivi dans le Centre de Santé de Référence et dans le centre santé catholique de Kati.
- Tout malade ayant accepté l'enquête.

➤ **Critères de non inclusion:**

- Tout malade n'ayant pas bénéficié de la prescription des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine ou non suivi dans le Centre de Santé de Référence et dans le centre santé catholique de kati.
- Tout malade ayant refusé l'enquête.

7 – METHODE :

7- 1 – TYPE D'ETUDE :

- Notre étude est une prospective faite à partir des données recueillies lors des consultations dans le Centre de Santé de Référence et dans le centre santé catholique de Kati sur les patients présentant des signes cliniques évocateurs de paludisme.

7- 2 – PERIODE D'ETUDE :

Notre étude s'étant de novembre 2007 à Avril 2008 soit au total 6 mois.

8 – TECHNIQUE DE COLLECTE DES DONNEES :

La collecte des données s'est effectuée de la manière suivante :

- Nous avons enregistré tous les patients se présentant au Centre de Santé de Référence et au centre santé catholique de Kati ;
- Nous avons sélectionné ceux qui répondaient à nos critères d'inclusion;
- Nous avons rempli les fiches d'enquêtes qui comportaient les variables socio-démographiques et cliniques.

9 – VARIABLES MESURES :

Le recrutement des patients s'est déroulé en :

- Identification du patient et variables socio-démographiques
 - nom
 - prénom
 - ethnie
 - age
 - sexe
 - profession
 - résidence
- Examen clinique ; basé sur :
L'interrogatoire à la recherche des motifs de consultation : fièvre, vomissement, céphalées, courbature générale, nausée.
- Diagnostic

- Diagnostic clinique
- Diagnostic biologique (Goutte Epaisse)
- Traitement antipaludique reçu avant une CTA
- Traitement
 - nom des produits :
 - En DCI
 - En spécialité ou en générique
 - Forme
 - Dosage
 - Disponibilité
 - Prescripteur
- Effet secondaire
- Evolution de l'état clinique

10 – SUPPORT DES DONNEES :

Les données ont été reportées sur une fiche d'enquête individuelle dument remplie (voir ANNEXE).

11 – GESTION ET ANALYSE DES DONNEES :

La saisie a été faite sur Microsoft Office Word 2003, l'analyse des données sur Epi info version 6.04.

Les graphiques ont été faits sur Microsoft Office Excel 2003.

I- ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

- Fréquence de la prescription :

Au cours de cette étude, sur un total de 7515 patients consultés, 1057 (soit 14,07%) ont bénéficié de la prescription des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine.

Tableau V : Répartition des patients selon le sexe

SEXE	EFFECTIF	POURCENTAGE %
FEMME	587	55,53
HOMME	470	44,47
TOTAL	1057	100

Ce tableau montre une prédominance du sexe féminin avec un effectif de 587 patientes soit 55,53 %.

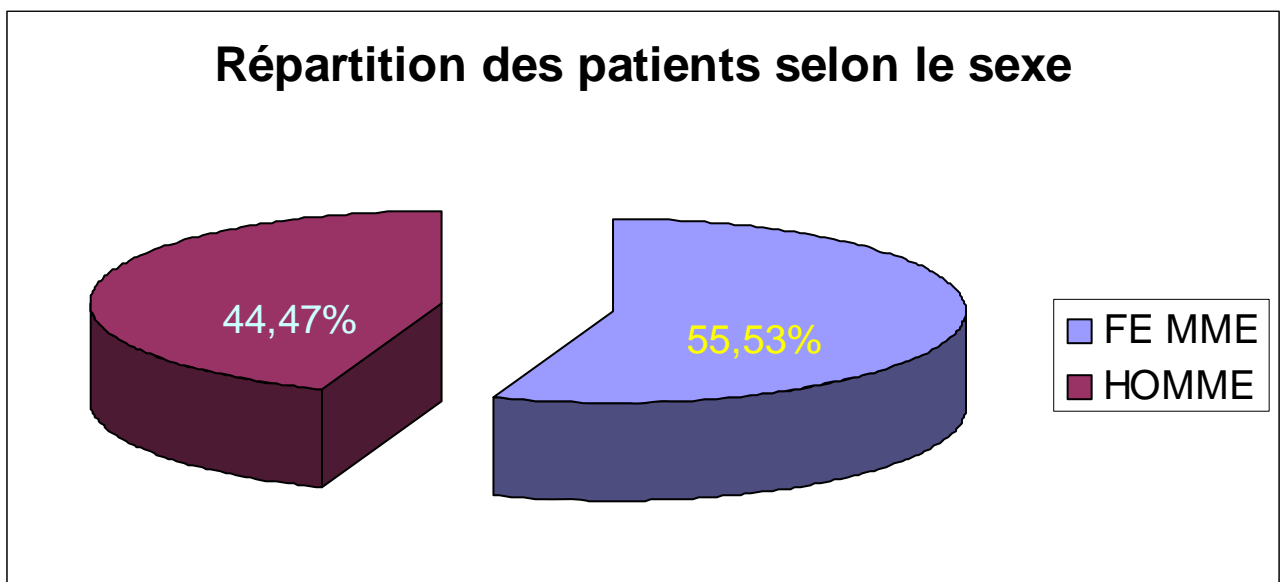


Tableau VI : Répartition des patients selon l'âge

AGE	EFFECTIF	POURCENTAGE %
< 1 an	11	1,04
1 – 6 ans	172	16,27
7 – 13 ans	282	26,67
≥14	592	56,02
TOTAL	1057	100

Nous constatons à travers ce tableau qu'une grande partie de nos patients a un âge supérieur ou égal à 14 ans avec un effectif de 592 soit 56,02 %.

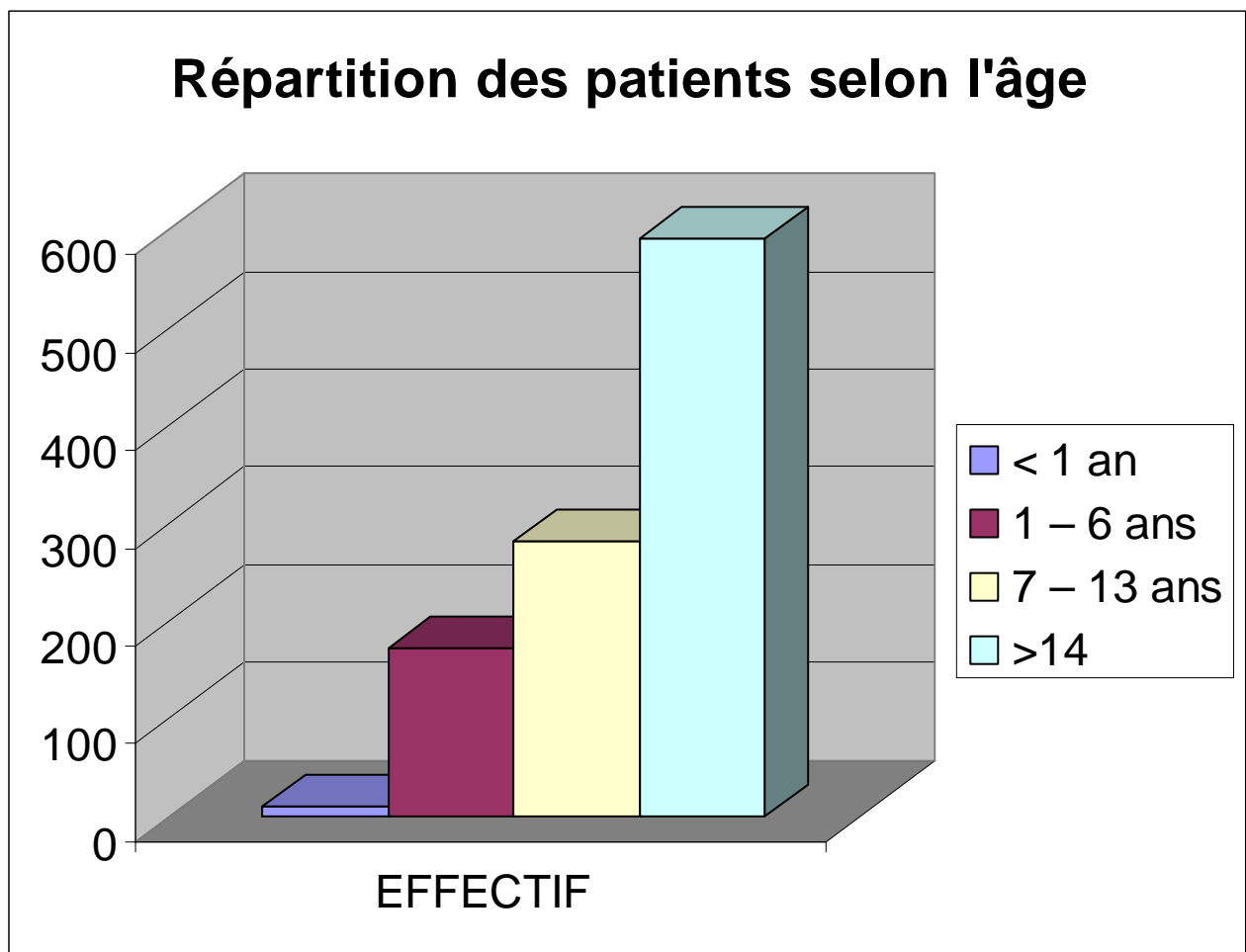


Tableau VII : Répartition des patients selon l'ethnie

ETHNIE	EFFECTIF	POURCENTAGE %
BAMBARA	555	52,50
PEULH	171	16,23
MALINKE	103	9,74
SARAKOLE	70	6,62
SONRHAÏ	39	3,68
KHASOKE	35	3,31
WOLOF	20	1,89
SENOUFO	19	1,79
BOBO	18	1,70
DOGON	14	1,32
AUTRES	13	1,22
TOTAL	1057	100

AUTRES : KAKOLO+MINIANKA+MOORT

Il ressort de ce tableau que 555 des patients consultés pendant l'enquête étaient des bambaras soit 52,50%.

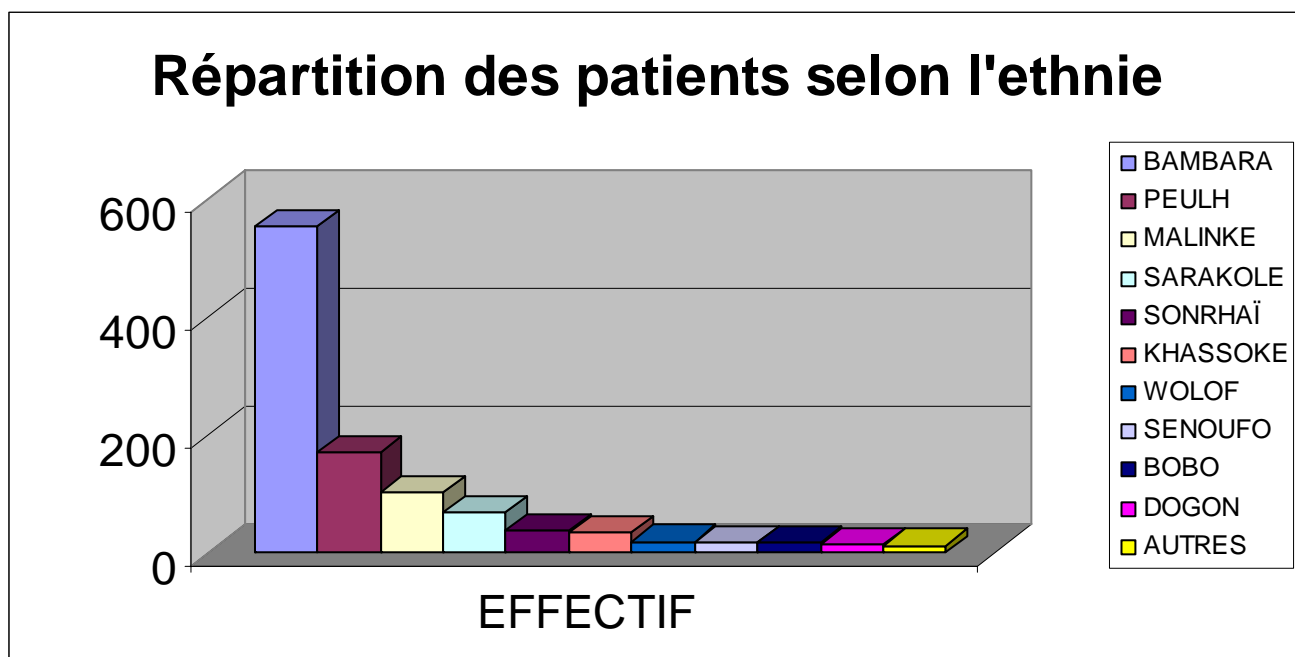


Tableau VIII: Répartition des patients selon la profession

PROFESSION	EFFECTIF	POUCENTAGE %
ELEVE ET ETUDIANT	434	41,05
MENAGERE	289	27,34
ENFANT	181	17,12
CULTIVATEUR	63	6,00
COMMERÇANT	28	2,64
FONCTIONNAIRE	20	1,87
OUVRIER	18	1,70
CHAUFFEUR	14	1,32
AUTRES	10	0,94
TOTAL	1057	100

AUTRES : DEVIN+SPORTIF

Les élèves et étudiants constituent le nombre important de nos patients avec un effectif de 434 soit 41,05 %.

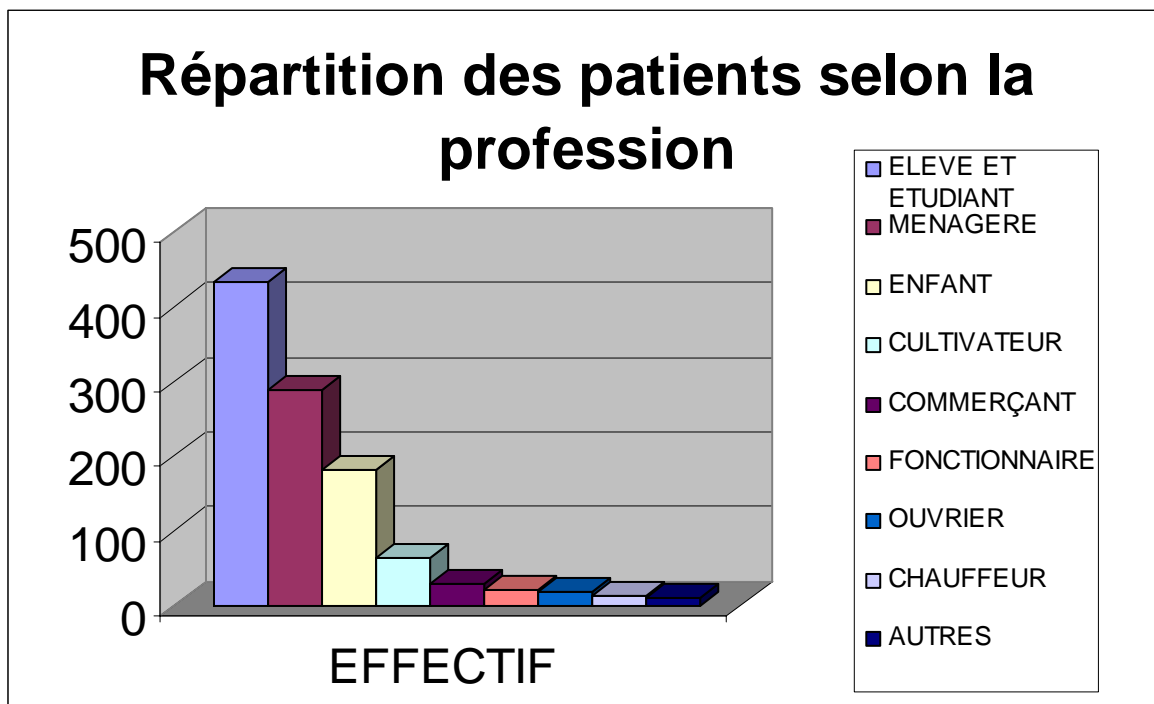


Tableau IX : Répartition des patients selon la résidence

RESIDENCE	EFFECTIF	POURCENTAGE %
KATI-COCO	171	16,23
KATI-MALIBOUGOU	114	10,84
KATI-MISSION	83	7,85
KATI-N'TOMINIKORO	75	7,09
KATI-COURA	70	6,62
KATI-SANAFARA	61	5,77
KATI-CORO	60	5,67
KATI-NOUMORILA	60	5,67
KATI-FARADA	52	4,91
KATI-CAMP	38	3,59
KATI-SAMAKEBOUGOU	35	3,31
KATI-MEDINE	32	3,02
KATI-FOUGA	23	2,17
N'TONIBA	23	2,17
DIO	22	2,08
KATI-LUKEZI	21	1,98
KATI-HEREMAKONO	21	1,98
SEBENIKORO	21	1,98
N'TOUBANA	20	1,89
DIAGO	19	1,79
DOUBABOUGOU	19	1,79
AUTRES	17	1,60
TOTAL	1057	100

AUTRES :N'PIEBOUGOU+SEBEDIANA+GORO

Ce tableau nous montre que la majorité de nos patients résidait à KATI-COCO avec un effectif de 171 soit 16,23 %.

Tableau X : Répartition des patients selon un traitement antipaludique reçu avant une CTA

TRAITEMENT REÇU	EFFECTIF	POURCENTAGE %
NON	1045	98,87
OUI	12	1,13
TOTAL	1057	100

Ce tableau montre qu'un effectif de 12 patients a reçu un traitement antipaludique avant une CTA soit 1,13%

Répartition des patients selon un traitement antipaludique reçu avant une CTA

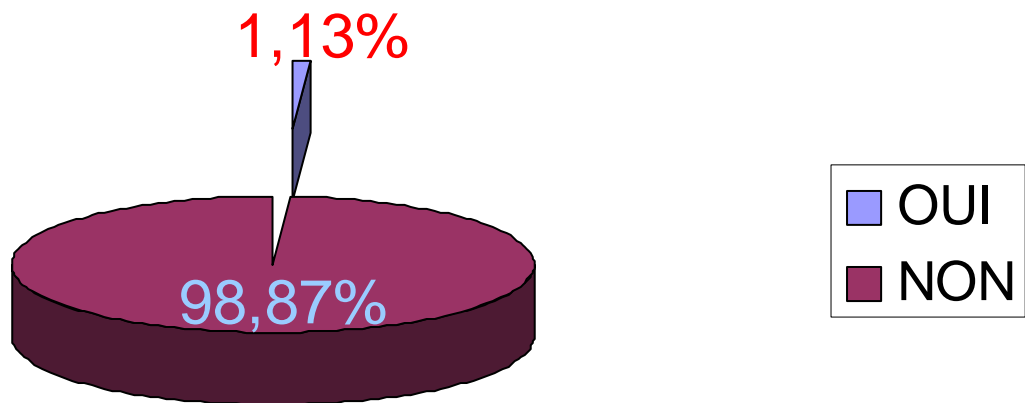


Tableau XI : Répartition des patients selon le médicament antipaludique reçu avant le traitement avec une CTA

MEDICAMENT	EFFECTIF	POURCENTAGE %
PAS REÇU DE MEDICAMENT	1045	98,87
AMODIAQUINE	5	0,47
QUININE	4	0,38
AUTRES	3	0,28
TOTAL	1057	100

AUTRES :SULFADOXINE /PYRIMETHAMINE+FLAVOQUINE

A travers ce tableau, nous pouvons conclure qu'un effectif de 5 patients a reçu de la quinine avant une CTA soit 0,47%

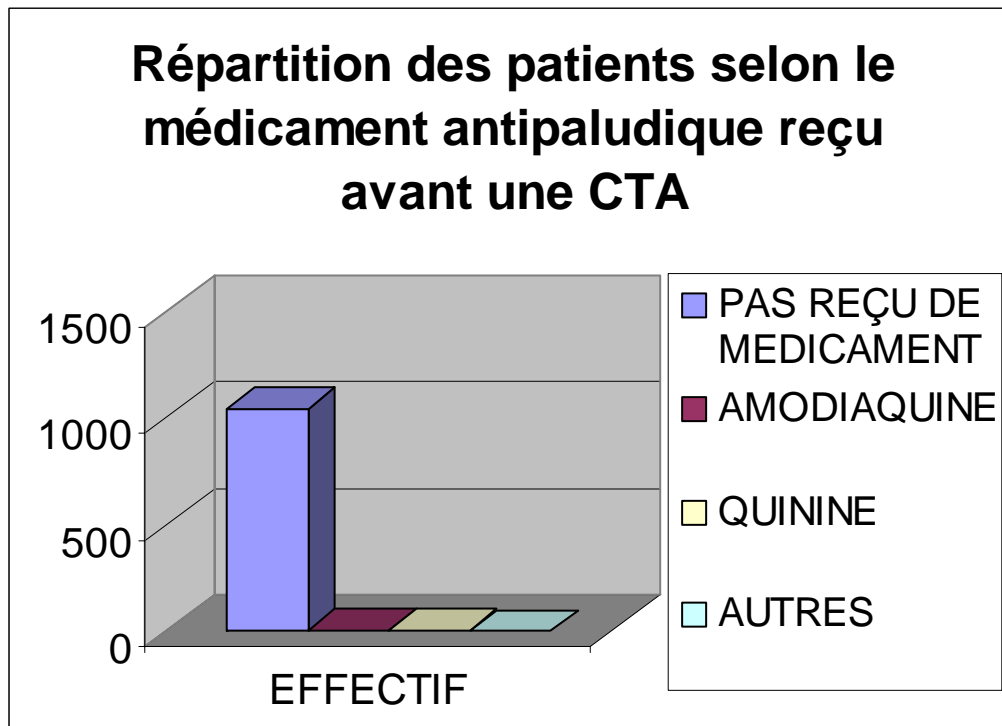


Tableau XII: Répartition des patients selon les signes cliniques

SIGNES CLINIQUES	EFFECTIF	POURCENTAGE %
FIEVRE +ANOREXIE	362	34,24
FIEVRE+COURBATURE+NAUSEE	330	31,22
FIEVRE+COURBATURE	288	27,28
FIEVRE	39	3,68
CEPHALEE	24	2,27
COUBATURE+NAUSEE	10	0,94
AUTRES	4	0,37
TOTAL	1057	100

AUTRES : CEPHALEE+FIEVRE+COURBATURE et CEPHALEE+FIEVRE +ANOREXIE

Ce tableau montre que 362 patients consultés avaient comme motif de consultation fièvre et anorexie associée soit 34,24%.

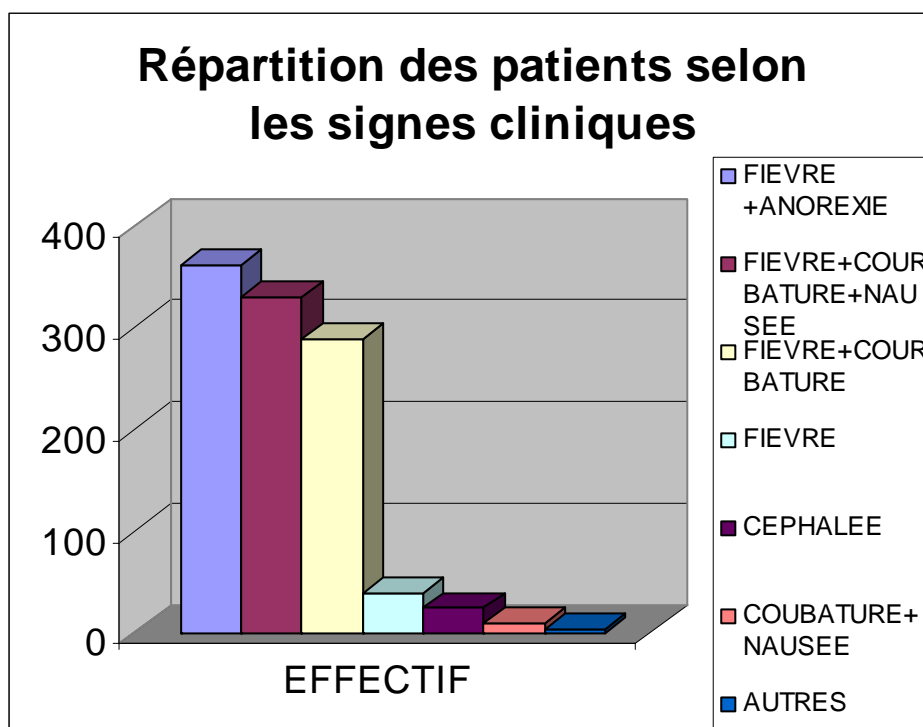


Tableau XIII : Répartition des patients selon le diagnostic biologique (Goutte Epaisse)

GOUTTE EPAISSE	EFFECTIF	POURCENTAGE %
NON FAIT	988	93,48
POSITIF	69	6,52
TOTAL	1057	100

A travers ce tableau, nous constatons qu'un effectif de 988 patients n'a pas fait de diagnostic biologique (Goutte Epaisse) soit 93,48%

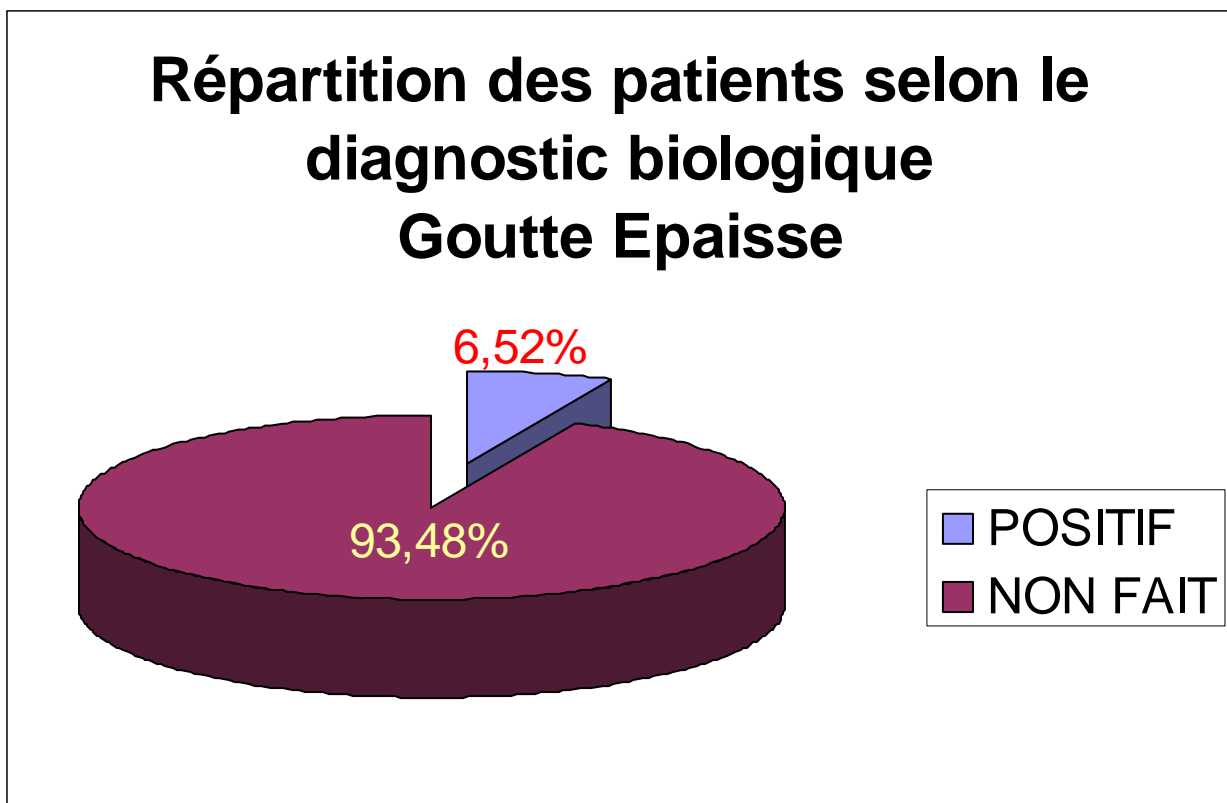


Tableau XIV : Répartition des patients selon le centre de santé

CENTRE DE SANTE	EFFECTIF	POURCENTAGE %
CENTRE DE SANTE CATHOLIQUE DE KATI	934	88,36
CENTRE DE SANTE DE REFERENCE DE KATI	123	11,64
TOTAL	1057	100

Ce tableau montre qu'une grande partie de nos patients a été consultée dans le CENTRE DE SANTE CATHOLIQUE DE KATI avec un effectif de 934 soit 88,36%.

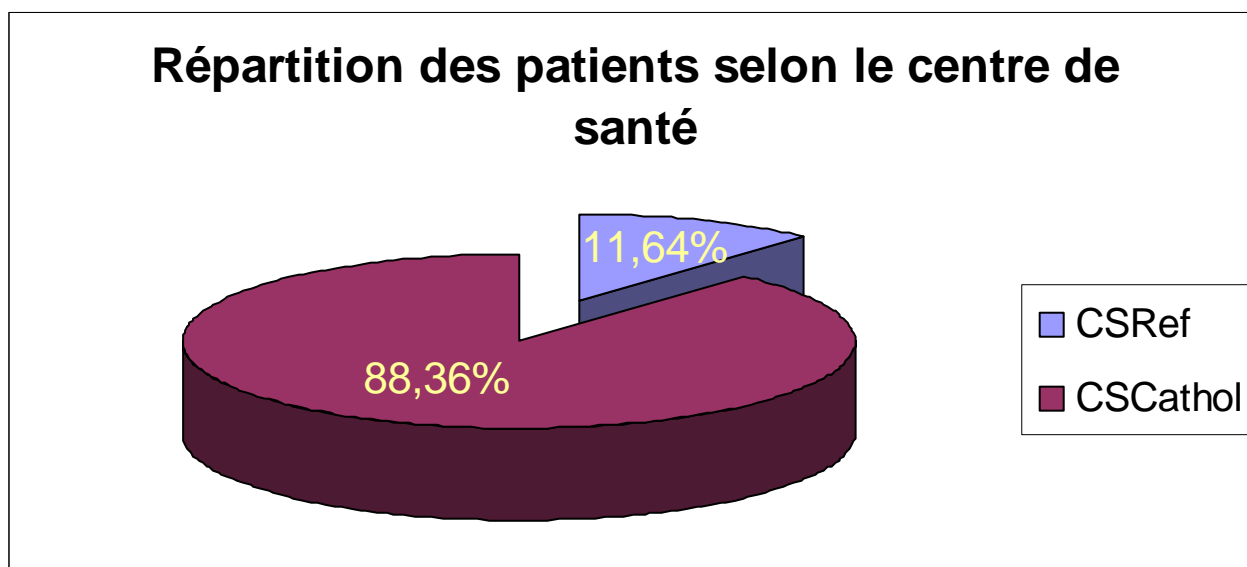
Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que :

- C'est un vieux centre de santé catholique créé par les missionnaires Français.
- C'est une structure de niveau I de la pyramide sanitaire du Mali, donc reçoit plus de cas de paludisme simple que de paludisme compliqué
- L'accueil et l'organisation résidant au sein du service coordonné par un médecin (chef de service).

Ce centre recevait des patients à travers tout Kati et alentours.

Le CSRef de Kati a eu la plus faible fréquence avec 123 cas soit 11,64%. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que :

- C' est une structure sanitaire de niveau II de la pyramide sanitaire du Mali, donc reçoit moins de cas de paludisme simple.
- Ce centre est, à présent, considéré comme une maternité pour une partie de la population.



II. CARACTERISTIQUES DE LA PRESCRIPTION :

- Qualité de la prescription :

La notion de la qualité de prescription n'étant pas absolue, nous avons retenu comme critères :

- Les prescriptions respectant la posologie et la durée du traitement pour les prescriptions de bonne qualité.
- Les posologies anormales, les durées du traitement non respectées pour les prescriptions de mauvaise qualité.

Tableau XV : Répartition des ordonnances selon la conformité de la posologie

POSOLOGIE	EFFECTIF	POURCENTAGE %
CORRECTE	1057	100
NON CORRECTE	0	0
TOTAL	1057	100

Ce tableau nous montre que l'ensemble des posologies était conforme avec un effectif de 1057 patients soit 100%.

Tableau XVI : Répartition des ordonnances selon la conformité de la durée

POSOLOGIE	EFFECTIF	POURCENTAGE %
CORRECTE	1057	100
NON CORRECTE	0	0
TOTAL	1057	100

Ce tableau nous montre que l'ensemble de la durée du traitement prescrit était conforme avec un effectif de 1057 patients soit 100%.

Tableau XVII : Répartition selon la qualité de prescription

POSOLOGIE	EFFECTIF	POURCENTAGE %
BONNE	1057	100
MAUVAISE	0	0
TOTAL	1057	100

A travers ce tableau, nous constatons que la totalité des prescriptions était de bonne qualité avec un effectif de 1057 patients soit 100%.

III CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS :

Tableau XVIII: Répartition des ordonnances selon le prescripteur

PRESCRIPTEUR	EFFECTIF	POURCENTAGE %
MEDECIN	955	90,35
INTERNE	57	5,39
INFIRMIER	45	4,26
TOTAL	1057	100

Ce tableau montre que, dans 955cas soit 90,35%, la consultation a été faite par des médecins.

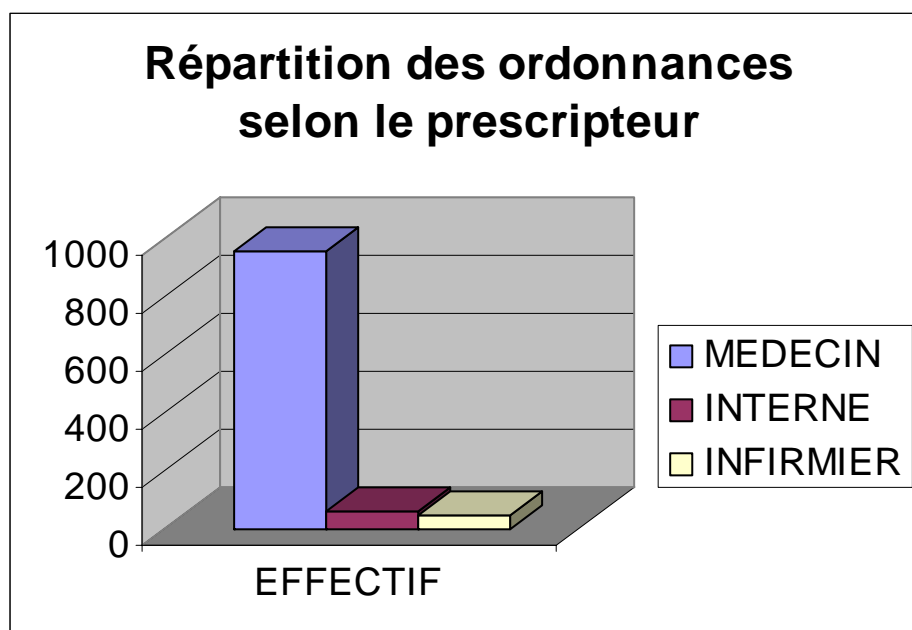


Tableau XIX : Répartition des CTA prescrites selon les associations moléculaires possibles

MOLECULES EN DCI	EFFECTIF	POURCENTAGE %
ARTESUNATE+AMODIAQUINE	828	78,33
ARTEMETHER+LUMEFANTRINE	101	9,55
ARTESUNATE+MEFLOQUINE	98	9,27
ARTESUNATE+SULFAMETHOXY-PYRAZINE+PYRIMETHAMINE	30	2,85
TOTAL	1057	100

Dans ce tableau, nous constatons que l' **ARTESUNATE+AMODIAQUINE** est l'association moléculaire la plus représentée, avec un effectif de 828 soit 78,33%

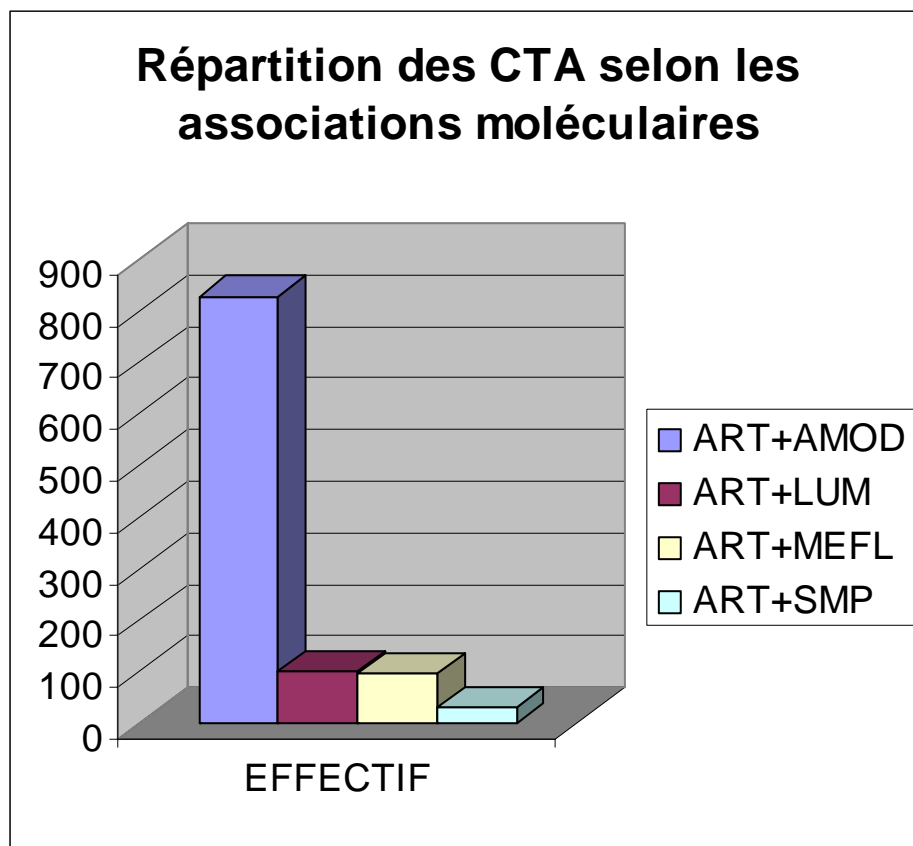


Tableau XX : Répartition des CTA prescrites selon le nom en spécialité ou en générique

NOM EN SPECIALITE OU EN GENERIQUE	EFFECTIF	POURCENTAGE %
ARTESUNATE+AMODIAQUINE	818	77,38
ARTEQUIN	98	9,27
ARTEFAN	64	6,05
CO-ARINATE	30	2,83
COARTEM	22	2,08
CO-ARTESIANE	15	1,45
ARSUCAM	5	0,47
COARSUCAM	5	0,47
TOTAL	1057	100

Ce tableau montre que la spécialité la plus représentée est l' **ARTEQUIN** avec un effectif de 98 soit 9,27%

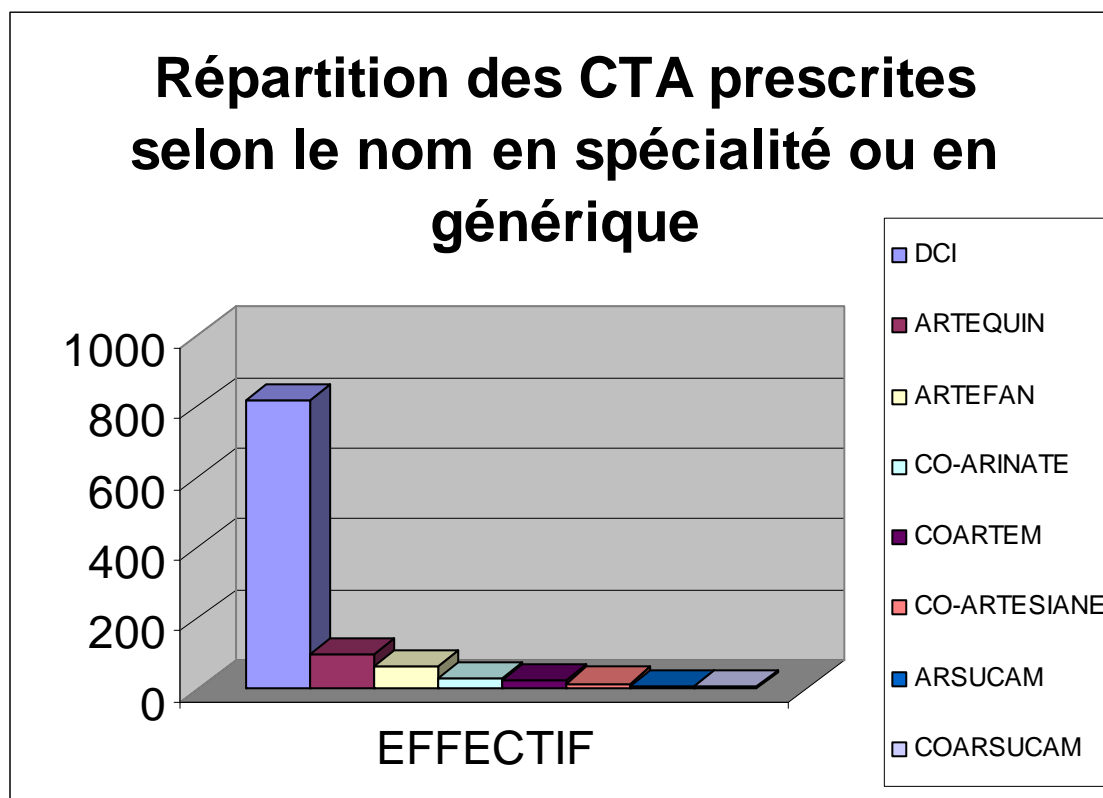


Tableau XXI : Répartition des CTA prescrites selon les molécules et leurs Dosages

MOLECULES ET LEURS DOSAGES	EFFECTIF	POURCENTAGE %
ARTESUNATE+AMODIAQUINE 50mg/153mg	823	77,89
ARTEMETHER + LUMEFANTRINE 40mg/240mg	61	5,77
ARTESUNATE+MEFLOQUINE 600mg/750mg	47	4,44
ARTESUNATE+MEFLOQUINE 50mg/125mg	33	3,12
ARTEMETHER + LUMEFANTRINE 20mg/120mg	25	2,36
ARTESUNATE+SULFAMETHOXY- PYRAZINE+PYRIMETHAMINE 200mg/500mg/25mg	18	1,70
ARTESUNATE+MEFLOQUINE 300mg/375mg	18	1,70
ARTEMETHER + LUMEFANTRINE (180mg/1080mg) /60ml	15	1,41
ARTESUNATE+SULFAMETHOXY- PYRAZINE+PYRIMETHAMINE 100mg/250mg/25mg	12	1,14
ARTESUNATE+AMODIAQUINE 100mg/270mg	5	0,47
TOTAL	1057	100

A travers ce tableau, nous constatons que l'**ARTESUNATE + AMODIAQUINE dosé à 50mg/153mg** était la plus représentée avec un effectif de 823 soit 77,89%.

Tableau XXII : Répartition des CTA prescrites selon la forme galénique

FORME	EFFECTIF	POURCENTAGE %
COMPRIME	1009	95,45
SACHET	33	3,14
SIROP	15	1,41
TOTAL	1057	100

Ce tableau nous montre que le nombre de CTA prescrites sous forme de comprimé était le plus élevé avec 1009 prescriptions soit 95,45%.

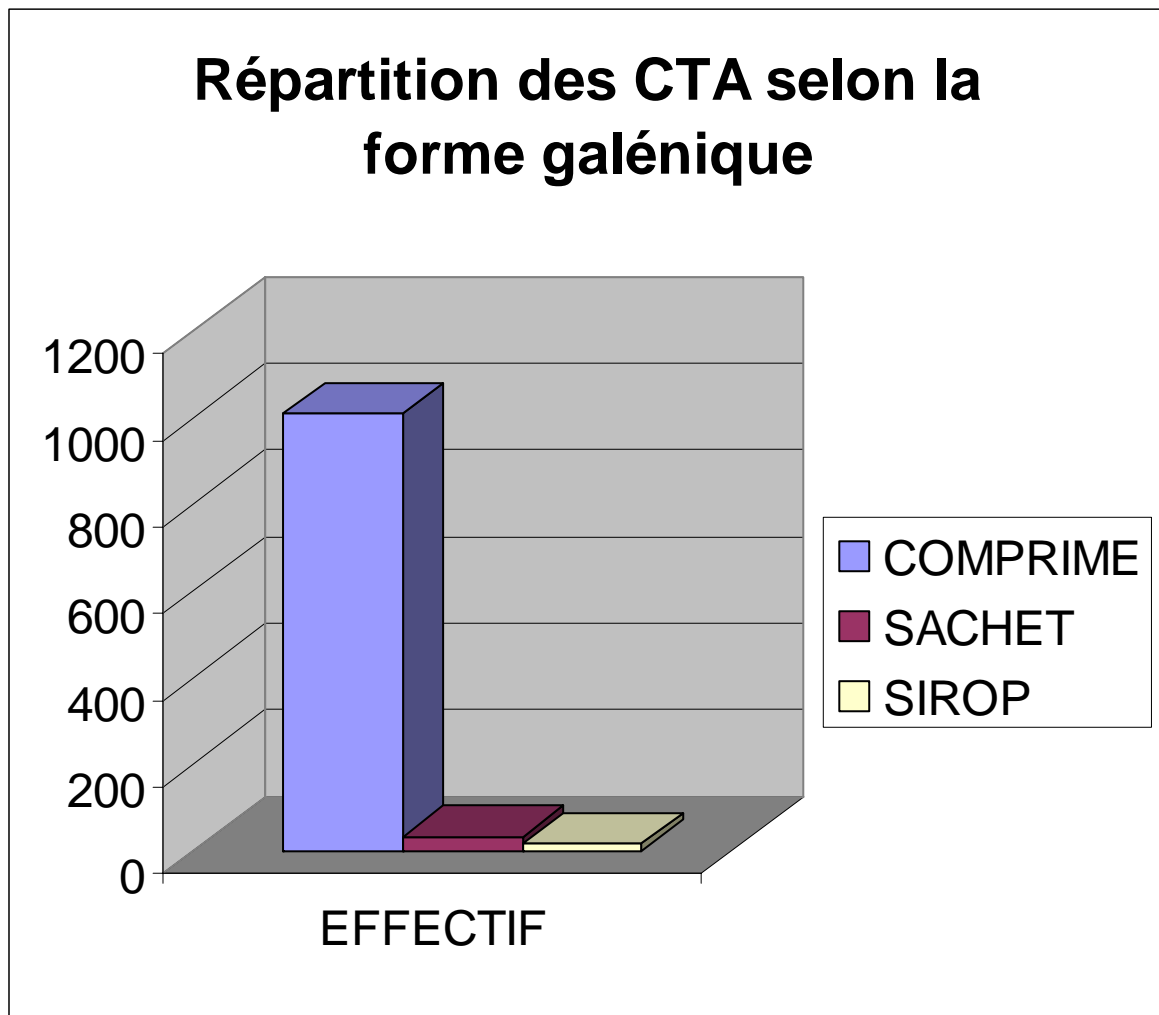


Tableau XXIII : Répartition des CTA prescrites selon la disponibilité dans les deux centres de santé

CTA PRESCRITES	EFFECTIF	POURCENTAGE %
DISPONIBLE	818	77,38
NON DISPONIBLE	239	22,62
TOTAL	1057	100

A travers ce tableau, nous constatons que 818 CTA prescrites soit 77,38% étaient disponibles au niveau des deux centres de prescription.

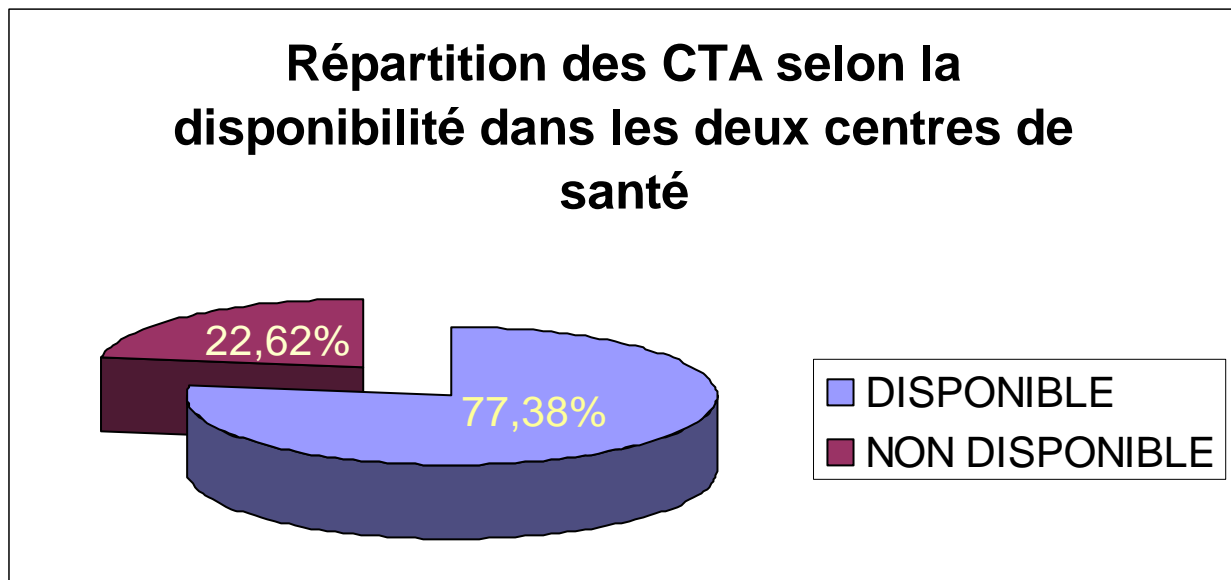


Tableau XXIV : Répartition des CTA prescrites selon la disponibilité dans les officines de pharmacie de Kati

CTA PRESCRITES	EFFECTIF	POURCENTAGE %
NON DISPONIBLE	818	77,38
DISPONIBLE	239	22,62
TOTAL	1057	100

A travers ce tableau, nous pouvons conclure que 22,62% des CTA prescrites était disponible dans les officines de pharmacie de Kati.

Tableau XXV: Répartition des patients selon les effets secondaires

EFFET SECONDAIRE	EFFECTIF	POURCENTAGE %
TROUBLE GASTRO-INTESTINAL	583	55,15
ABSENT	467	44,20
VOMISSEMENT	5	0,47
NAUSEE	2	0,18
TOTAL	1057	100

Dans ce tableau, nous constatons que 583 patients, soit 55,15% de l'effectif total, ont fait des troubles gastro-intestinaux.

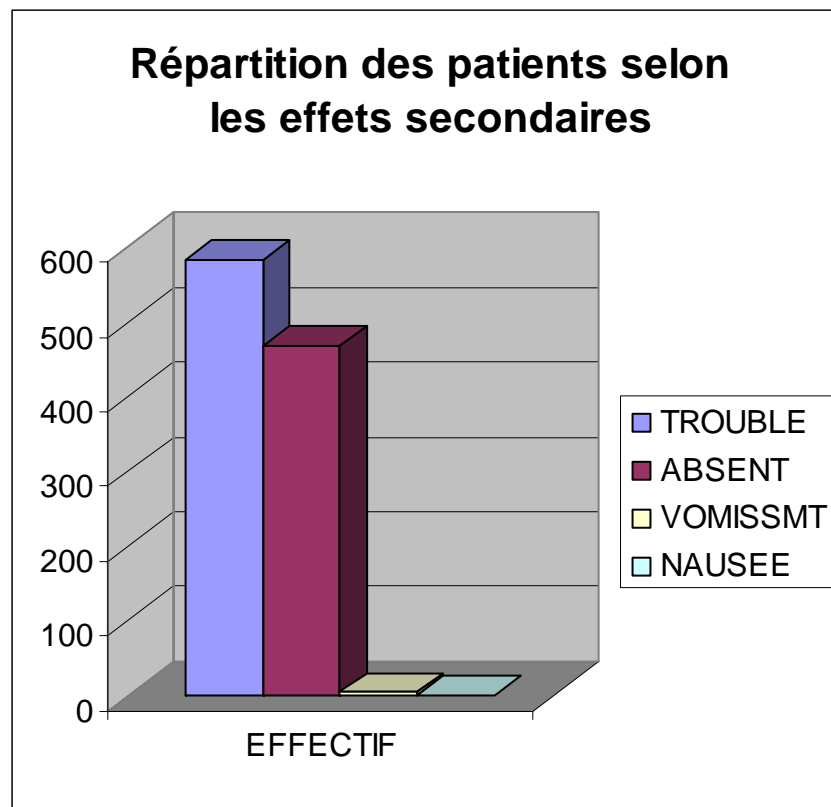
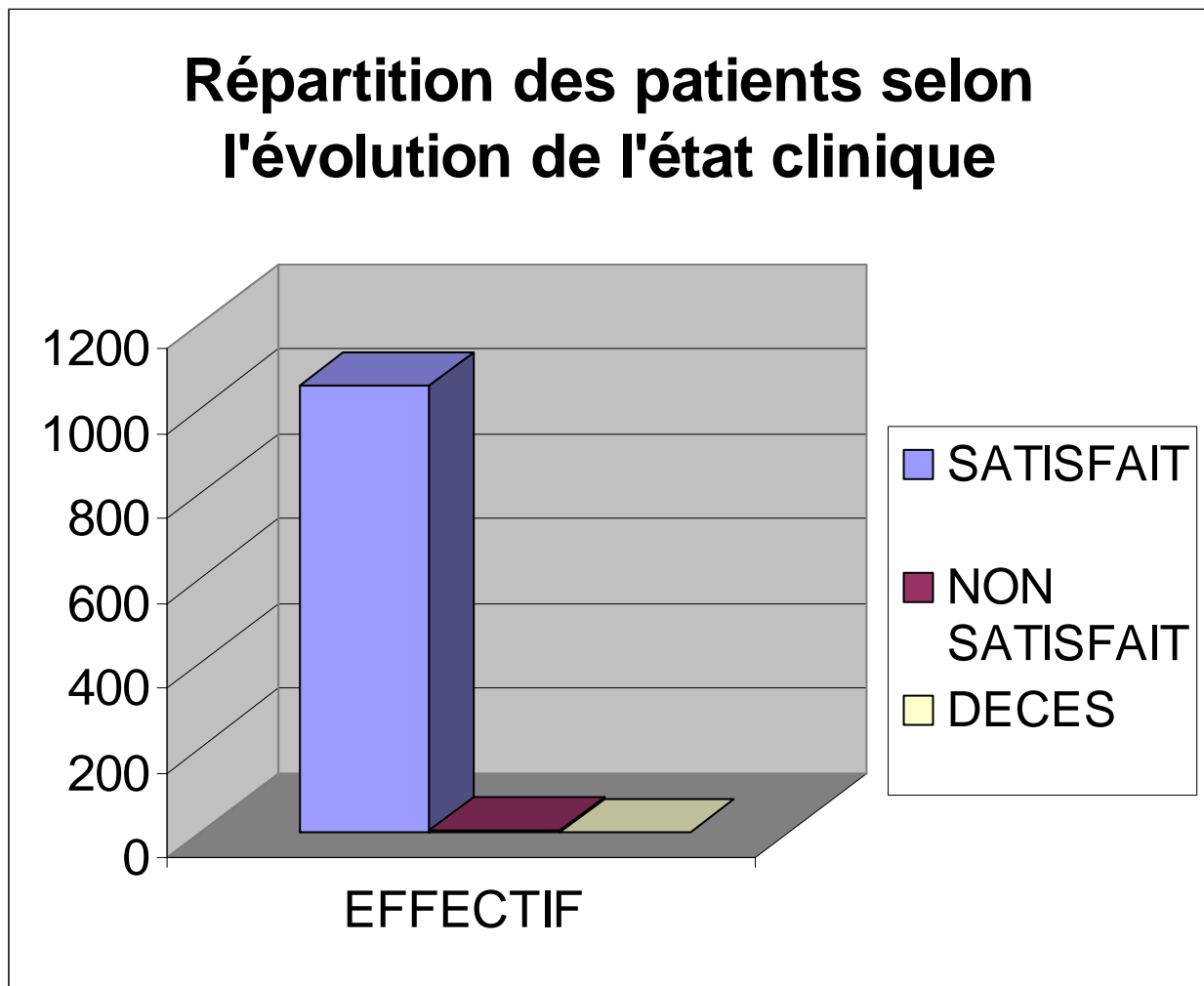


Tableau XXVI : Répartition des patients selon l'évolution de l'état clinique

ETAT CLINIQUE	EFFECTIF	POURCENTAGE %
SATISFAIT	1052	99,53
NON SATISFAIT	5	0,47
DECES	0	0
TOTAL	1057	100

Ce tableau nous permet de dire, que sur l'ensemble des patients, un effectif de 1052 soit 99,53% a eu satisfaction.



COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Notre étude nous a permis non seulement de déterminer les paramètres épidémiologiques mais aussi d'avoir une vue large sur la consommation et la disponibilité des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine effectuées dans le Centre de Santé de Référence et dans le centre de santé catholique de la commune urbaine de Kati.

Cette large vision concerne essentiellement les identités thérapeutiques, les formes pharmaceutiques, les voies d'administration, le type du paludisme rencontré, la disponibilité des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine et enfin la qualité de prescription.

Les résultats obtenus couvrent une période bien déterminée de l'année (Novembre 2007 - Avril 2008).

Ils ne peuvent pas être transposés sur toute l'année vue la fluctuation saisonnière du paludisme, qui constitue un facteur entraînant une variation des habitudes de prescription au cours de l'année. Notre étude s'est déroulée au cours de la saison froide et une partie de la saison chaude.

1 - Aspects épidémiologiques :

Au cours de cette étude, sur un total de 7515 patients consultés, 1057 (soit 14,07%) ont bénéficié de la prescription des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine.

1-1- Sexe :

Notre étude a révélé un sexe ratio en faveur du sexe féminin avec un effectif de 587 soit 55,53% (tableau V). Ce résultat se rapproche de celui trouvé par Dr Cissé Ousmane [28] à l'infirmerie de Garnison de Kati en 2003-2004 qui a trouvé 57%.

1-2 - L'âge :

Les extrêmes ont été de trois mois pour le minimum et 76 ans pour le maximum.

La tranche d'âge la plus touchée se situait à 14 ans et plus avec un effectif de 592 soit 56,02% (tableau VI), ceci semble être lié à une recrudescence de l'affection palustre pendant cette période et le fait que la majorité des enfants étaient dirigés vers la PMI.

1-3 - Profession :

Les scolaires et les ménagères ont été les plus touchés avec respectivement 434 cas soit 41,05% et 289 cas soit 27,34% (tableau VIII). Dr Cissé Ousmane à l'infirmerie de Garnison de Kati en 2003-2004 a trouvé 37,75% pour les scolaires [28].

Ces résultats semblent être liés au fait que les élèves des écoles fondamentales et secondaires amènent leurs cahiers ou fiches de consultation au niveau du Centre de Santé de Référence et du centre de santé catholique de Kati.

1-4 -Ethnies :

Les bambaras étaient les plus représentés avec un effectif de 555 soit 52,50% suivi des peulhs avec un effectif de 171 soit 16,23% (tableau VII).

Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que la population de Kati est en majorité bambara, peulh et malinkés. Dr Abdoulaye Tangara a trouvé dans les CSCOM de la commune urbaine de Kati, pour les bambaras un taux de 64,71% [17].

1-5 – Centres de santé :

Le centre de santé catholique de Kati a eu la plus grande fréquence avec 934 cas soit 88,36% (tableau XIV). Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que :

- C'est un vieux centre de santé catholique créé par les missionnaires français.
- C'est une structure de niveau I de la pyramide sanitaire du Mali, donc reçoit plus de cas de paludisme simple que de paludisme compliqué
- L'accueil et l'organisation résidant au sein du service coordonné par un médecin (chef de service).

Ce centre recevait des patients à travers tout Kati et alentours.

Le CSRef de Kati a eu la plus faible fréquence avec 123 cas soit 11,64% (tableau XIV).Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que :

- C' est une structure sanitaire de niveau II de la pyramide sanitaire du Mali, donc reçoit moins de cas de paludisme simple.
- Ce centre est, à présent, considéré comme une maternité pour une partie de la population.

1-6-Résidence :

Notre étude montre que la majorité des consultants de ces deux centres de santé venait de KATI-COCO avec au total 171 cas soit 16,23% (Tableau IX).

1-7- Traitement reçu avant une CTA :

La majorité des consultants, au niveau de ces deux centres de santé durant l'étude, n'avait pas reçu de traitement antipaludique deux semaines avant une CTA avec un effectif de 1045 soit 98,87%.

Parmi les 12 cas ayant reçu un traitement antipaludique deux semaines avant une CTA, 5 cas soit 0,47% avaient reçu l'amodiaquine.

1-8- Examen biologique (Goutte-Epaisse) :

L'examen biologique (Goutte-Epaisse) n'était pas fréquemment demandé au cours de l'étude. Nous avons reçu 69 cas de Goutte-Epaisse positive, soit

6,52%. Dr Cheick Hamala Sissoko avait eu au CHU Gabriel Touré, sur un effectif de 38 patients, 74% de Goutte-Epaisse positif [37].

2 - Caractéristiques de la prescription :

2-1- Fréquence :

Au cours de notre étude, il a été consulté 7515 patients dont 1057 ont bénéficié de la prescription des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine, ceux qui nous ont donné un taux de prescription des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine de 14,07% (1057/7515).

2-2- Qualité de la prescription :

Au cours de notre étude, la posologie anormale et la durée non respectée du traitement dans la prescription, n'ont pas été rencontrés. Cela est dû à la majorité des prescriptions faites par des médecins (90,35%). Il est à signaler que les prescriptions faites par les internes et les infirmiers d'état, étaient sous la supervision des médecins (9,65%). A ces deux facteurs, vient s'ajouter un troisième qui est la posologie facile des CTA (une à deux prises par jour) et une durée de traitement unique (3 jours pour toutes les CTA reçues durant l'étude). Selon nos critères retenus, la prescription est à 100% de meilleure qualité.

Dr TANGARA A. avait reçu, dans les CSCOM de la commune urbaine de Kati, 94,13% de prescription de bonne qualité [17].

La prescription d'antipaludiques sans analyses parasitologiques du sang pourrait contribuer à l'inefficacité et à l'installation de résistance.

3- Caractéristiques des médicaments :

Au cours de notre étude, une grande partie de la prescription des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine était constituée par l'arsucam en DCI (artésunate+amodiaquine 50mg /153mg) avec 818 prescriptions soit 77,38% (tableau XX).

Ce taux élevé de prescription de l'artésunate+amodiaquine 50mg /153mg pourrait s'expliquer par sa large disponibilité, son faible coût, ses propriétés pharmaco-thérapeutiques assez prononcées (antiparasitaire, antipyrétique) et son efficacité. Il faut également noter que l'arsucam en DCI (artésunate+amodiaquine 50mg /153mg) est considéré comme la solution à la chloroquino-résistance, selon la politique sanitaire nationale du Mali, qui a retiré la chloroquine de l'arsenal thérapeutique du paludisme depuis Juin 2007 (La chloroquino-résistance au Mali a atteint une moyenne de 30%).

3-1- Formes pharmaceutiques :

Au cours de notre étude, les formes D.C.I représentaient 818 prescriptions soit 77,38% de la prescription contre 239 pour les formes spécialités soit 22,62% (tableau XX).

Cette augmentation des formes D.C.I serait justifiée par leur coût abordable mais aussi par leur disponibilité au niveau des deux Centres de santé.

Les spécialités bien que chères étaient utilisées dans 239 des cas. Cette fréquence élevée de la prescription des spécialités s'expliquait par la disponibilité sur le marché de nouvelles molécules plus efficaces, mieux tolérées et sans résistance pour le moment.

Dr TANGARA A. avait reçu, dans les CSCOM de la commune urbaine de Kati, pour les formes D.C.I, 928 prescriptions soit 83,75% de la prescription totale contre 180 pour les formes spécialités soit 16,25% [17].

3-2- Formes galéniques :

Les comprimés étaient utilisés dans 1009 cas soit 95,45%, les sachets 33cas soit 3,14% et les sirops 15cas seulement soit 1,41%.

.La voie orale reste l'unique voie utilisée durant l'étude (tableau XXII)

La fréquence élevée de la prescription des antipaludiques par la voie orale serait due à leurs administrations et à la conservation facile.

Dr Yattasaye Amina a trouvé un taux de prescription de 63,39% en commune I de Bamako pour la forme comprimée [62].

3-3- Associations médicamenteuses :

Pendant notre étude, le traitement du paludisme simple a toujours nécessité l'établissement d'une ordonnance médicale contenant toujours plus d'un médicament. Cela pourrait s'expliquer par la symptomatologie des affections. Ces associations concernent la classe des antalgiques.

3-4- Disponibilité :

Au cours de l'étude, nous avons obtenu une disponibilité de 77,38% (pour un effectif de 818) dans les deux centres de santé et 22,62%(pour un effectif de 239) dans les officines de pharmacien de la ville de Kati.

Ces pourcentages s'expliquent par le fait que, c'est une politique nationale soutenue par le PNLP.

Dr TANGARA A. avait reçu, dans les CSCOM de la commune urbaine de Kati, une disponibilité de 83,75% [17].

3-5-Résultats obtenus après traitement :

Nous avons trouvé 1052 cas de satisfaction soit 99,53%, 5 cas de non satisfaction soit 0,47% et pas de décès constaté (tableau XXVI).

Quant aux effets secondaires, nous avons enregistré 583cas soit 55,15% de troubles gastro-intestinaux dus essentiellement à l'artésunate+amodiaquine 50mg/153mg, 5cas soit 0,47% de vomissements et seulement 2 cas soit 0,18% de nausées (Tableau XXV).

Ces différents effets pharmacologiques ont été constatés dès le premier jour du traitement et cela encore pendant une semaine.

Au Mali l'étude menée à Bougoula Hameau, Sikasso en 2002 par le MRTC (équipe Dr Djimé) a également trouvé un résultat satisfaisant (>95%J28) pour Artesunate + amodiaquine[40].

Prescription et disponibilité des CTA au CSRef et au centre de santé catholique de KATI

Une étude réalisée par le MRTC (équipe Dr Sagara) en 2004-2005 à Kambila, Kati trouvait un résultat satisfaisant (>95% à J28) pour Artesunate + méfloquine [40].

Une étude réalisée par le MRTC (Sagara et al 2006) en 2003-2004 à Sotuba, Bamako trouvait un résultat satisfaisant (>98% à J28) pour Artesunate + sulfamethoxypyrazine-pyriméthamine [54].

CONCLUSIONS et RECOMMANDATIONS

CONCLUSIONS

Au terme de notre étude, nous pouvons conclure que :

- Dans le Centre de Santé de Référence et le centre de santé catholique de Kati, un nombre important des patients était constitué de sujets de sexe féminin, la tranche d'âge la plus représentée se situait à un âge supérieur ou égal à 14 ans, les bambaras étaient les plus représentés avec 555 patients soit 52,50% suivi des peulhs avec 171 patients soit 16,23%.
- Les principales activités rencontrées étaient constituées par les élèves et étudiants 434 patients, les ménagères 289 patientes soit des taux respectifs de 41,05% et de 27,34%.
- La totalité des patients avaient un paludisme simple, parmi eux 362 patients, avaient la fièvre associée à l'anorexie, soit 34,24% et 330 patients avaient la fièvre associée à la courbature et à la nausée, soit 31,22%.
- Le centre de santé catholique avait présenté le plus grand nombre de patients avec un effectif de 934 soit 88,36%.
- Les artémether+lumefantrine étaient les deuxièmes molécules plus prescrites avec 101 prescriptions soit 9,55%.
- Les artésunate+amodiaquine étaient les premières molécules les plus prescrites avec 828 prescriptions soit 78,33%.
- Les CTA en DCI (artésunate+amodiaquine 50mg/153mg) avaient été les plus prescrits avec 818 prescriptions contre 239 pour les spécialités soit respectivement 77,38% contre 22,62%.
- Sur la totalité des prescriptions durant l'étude, 818 CTA étaient disponibles au niveau des deux centres (médicaments en DCI) et 239 CTA étaient disponibles dans les officines de Kati (médicaments en spécialité ou en générique).
- Les prescriptions étaient faites en grande partie par les médecins et les internes avec 1012 prescriptions soit 95,74%.
- Les comprimés étaient les plus utilisés.
- Durant l'étude, nous n'avons pas reçu de prescription incorrecte.

- Les patients provenaient de tout Kati et alentours, avec l'effectif le plus élevé pour Kati coco (171 patients soit 16,23%).
- Un effectif de 12 patients avait reçu un traitement avant une CTA. Parmi ceux-ci 5 patients soit 0,47 % avaient reçu l'amodiaquine et 4 patients soit 0,38% avaient reçu de la quinine.
- Seulement, 69 patients, soit 6,52%, ont eu un résultat positif à l'examen biologique (Goutte Epaisse).
- Nous avons constaté chez 583 patients soit 55,15% des troubles gastro-intestinaux, chez 5 patients soit 0,47% des vomissements et chez 2 patients soit 0,18% des nausées.
- Le résultat après différents traitements nous a donné : 99,53% de satisfaction pour un effectif de 1052 patients et 0,47% de non satisfaction pour un effectif de 5 patients.
- Les effets pharmacologiques ainsi décrits, ont été constatés dès le premier jour du traitement et cela encore pendant une semaine.

Il est néanmoins possible d'épingler un certain nombre de problèmes, de suggestions et de risques, qui concernent l'utilisation abusive des antipaludiques dans l'automédication et le traitement antipaludique sans confirmation.

Les spécialistes postulent que ces deux phénomènes ont une double origine : les milieux spécialisés ainsi que dans la rue (pharmacie par terre).

Songeons à proposer des mesures urgentes à moyen terme pour endiguer ces phénomènes, qui gangrènent dans nos sociétés, dont l'une des conséquences négatives est la résistance aux antipaludiques.

RECOMMANDATIONS

Nous recommandons,

Aux patients

- D'éviter l'automédication.
- De se faire consulter par un médecin généraliste, un médecin spécialiste ou par un agent de la santé ayant des compétences dans le domaine pour une meilleure prise en charge.
- De respecter scrupuleusement les conseils des agents de la santé dans leur traitement.
- De respecter les mesures prophylactiques du paludisme.

Aux personnels soignants

- D'accorder une plus grande attention aux conditions de prescription des antipaludiques en général et des CTA en particulier.
- De promouvoir la tenue de séminaires visant les agents de la santé dans le cadre de la formation continue.
- De faire le diagnostic biologique du paludisme avant tout traitement antipaludique.
- De bien entretenir les registres de consultation (particulièrement le CSRef de Kati)

Aux autorités sanitaires

- D'initier des enquêtes périodiques dans l'intérêt de la santé publique sur la prescription et la consommation des antipaludiques au Mali.
- Encourager la disponibilité d'autres Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine en DCI en plus de l'arsucam en DCI (artésunate+amodiaquine).
- Doter les CSCOM d'un laboratoire d'analyse médicale et équiper les blocs chirurgicaux des différents CSRef en particulier celui de kati.
- Continuer la sensibilisation de la population sur l'importance des moustiquaires imprégnées.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- 1.** OMS. Comité d'expert du paludisme : vingtième rapport.2000
- 2.** Anonyme. *he Abuja Declaration on Roll Back Malaria in Africa.2000*
- 3.** BROOKER S, GUYATT H, OMUMBO J, SHRETTA R, DRAKE L, OUMA J. Situation analysis of malaria in school-aged children in Kenya . *Parasitol Today. 2000 ;16(5):183-6.*
- 4.** TRAORE A M. Analyse de la situation du paludisme au Mali et les stratégies de prise en charge des formes graves et compliquées dans le service de pédiatrie de l'hôpital National Gabriel Touré. *Thèse de médecine ; Bamako 2001. – 83p ; 01-M-121.*
- 5.** WHO 1993. A global strategy for malaria control.
- 6.** WORLD HEALTH ORGANIZATION (1998). Comité d'experts du paludisme. Vingtième rapport .<http://mosquito.who.int/docs/ecr20fr.htm>
- 7.** RBM.cadre pour la surveillance des progrès et l'évaluation des résultats et de l'impact.OMS, Genève 2000. WHO /CDS/RBM/2000.25
- 8.** DUFLO B, BALIQUE H, RANQUE P, DIALLO AN, BRUCKER G, ALAVI H, PRESCOTT N. Estimation of the impact of the principal diseases in rural Mali. *Rev Epidemiol Sante Publiqu 1986; 34(6):405-18.*
- 9.** DIAWARA F. Contribution à l'étude des convulsions fébriles de l'enfant et du nourrisson à l'HGT. *Thèse de médecine, Bamako 1995 ; 71p.*
- 10.** DOLO A. Réponse immunitaire ANTI_TRAP et morbidité palustre dans une zone d'hyperendémie palustre au Mali (Afrique de l'ouest). *Thèse de doctorat, université de Rome, 1998.*
- 11.** NIAMBELE M. B. Caractéristiques épidémiologiques et distributions temporo-spatiale des formes graves et compliquées du paludisme. *Thèse de médecine. Bamako, 1999. 87p, 99-M-62.*
- 12.** POUDUOGOU B. Epidémiologie du paludisme grave au Mali : Intérêt des anticorps anti_trap (thrombospondin related anonyms protein). *Thèse de médecine, Bamako, 1995; 92p, 95-M-28.*
- 13.** Anonyme. Annuaire système local d'information sanitaire 2002.
- 14.** DOUMBO. O, SANGARE.O, TOURE. Y. Paludisme dans le Sahel : exemple du Mali. *Mal. Trop. Transm. , Ed. , AUPELF- UREF.2002-2003*

- 15.** DOLO A, CAMARA F, POUDIOUGOU B, TOURE A, KOURIBA B, BAGAYOKO M, SANGARE D, DIALLO M, BOSMAN A, MODIANO D, TOURE YT & DOUMBO O. Epidémiologie du paludisme dans un village de savane soudanienne du Mali (Bancoumana). *Bull Soc Pathol Exot.* 2003 Nov; 96(4): 308-12.
- 16.** <http://www.essor.gov.ml> (Chloroquino-résistance au Mali)
- 17.** TANGARA A. Prescription et disponibilité des antipaludiques dans les CSCOM de la commune urbaine de Kati.
Thèse de pharmacie ; Bamako 2006. 06- P – 8
- 18.** OMS.1990. Formes graves et compliquées de paludisme. *J. trop. MED. and Hug.* 1990.84 (2) :73
- 19.** O.M.S, 1993 : Grandes lignes du plan d'action de l'O.M.S, pour la lutte contre le paludisme.1993-2002 .Conférence ministérielle sur le paludisme, Amsterdam, 27 octobre 1992.
- 20.** CORREA P ;BAH MD ;DIALLO S ;FALL KM ;SOW;N'DIAYE KIP;anthonioz P;ROFFI J. Paludisme et grossesse.XXIX congrès des gynécologues et obstétriciens de la langue française.Dakar(Sénégal),26-29 mai 1982.
- 21.** DEMBELE H. Paludisme et grossesse, saisonnalité et relation avec le petit poids de naissance à Bougoula hameau (Sikasso, Mali).
- 22.** GENTLINI M. Médecine tropicale : In Paludisme. 5ème édition. Paris. Flammarion Medecine-sciences 1993 : pp 91-122.
- 23.** BRICAIRE F ; WOLFF M et CHARMOT G. –Paludisme - Edition Techniques - Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Thérapeutique, 25064 A10, 11-1990, 12p.
- 24.** ADAM C., GENITEAU M., GOUGEROT-POCIDALO M., VERRROUST P., LEBRAS J., GIBERT C. et MOREL-MAROGER L. –Cryoglobuline, circulating immune-complexes and complement activation in cerebral malaria.- *Infect.Immun.*, 1981, 31, 530-535.
- 25.** SEED T.M ET KREIER J.P. – Erythrocyte destruction mechanisms in Malaria. In Malaria. - Academic Press, edit. London, 1980, 2, 1-46.
- 26.** DOUMBO O. Epidémiologie du paludisme au Mali. Etude de la chloroquino-résistance. Essai de stratégie, contrôle basée sur l'utilisation des rideaux imprégnés de fenêtrée associée au traitement systématique des accès fébriles. Thèse de Doctorat, sciences biologiques (parasitologie, pathologie, écologie), MONPELLIER ,1992.
- 27.** LAVERAN A (1880). Note sur un nouveau parasite dans le sang de plusieurs malades atteints de fièvre palustre .Bulletin de l'académie de médecine, séance du 28 décembre 1880, 9, 1346,1347.

28. Cissé Ousmane : Etude de la consommation des antibiotiques, antipaludiques, antiparasitaires, et des objets de pansements à l'infirmierie de l'hôpital de Kati.

Thèse d'état en pharmacie 2003-2004.

29. Longworth D L. Drug-resistant malaria in childhood travelers. Antimicrobial resistant in pediatrics 1995; 42: 649-664.

30. BOUCHAUD O, LE BRAS J, REGNIERB, SAIMOT G, VILDE JL, YENI P. Paludisme : dans Médicaments anti-infectieux de Carbon C.1^{ère} édition. Paris : Flammarion Medecine-Sciences, 1995; 506 p.

31. CHARMOT G - Antipaludiques.- Sem. Hop., éd., Paris, 1987, 63,1435-1452.

32. WARHURST D.C. - Antimalarial drugs. An update. - Drugs, 1987, 33, 50-65.

33. FELIX H., AMBROISE - THOMAS P., CARNEVALE P., MOUCHET J.- Paludisme. Traitement.- Encycl. Méd. Chir., éd., Paris, Maladies Infectieuses, 8089 A10, 9-1984,17p.

34. COULIBALY O : Contrôle de Qualité de deux Antipaludiques : Chloroquine et L'association Sulfadoxine/Pyriméthamine au Laboratoire National de la Santé. Thèse de Pharmacie : Bamako, 1998,95 pp 23.

35. MILTON K.A., EDWARDS G., WARD S.A., ORME M.L.E, BRECKENRIDGE A. M - Pharmacokinetics of halofantrine in man: effects of food and dose size. - Br. J. Pharmacol., 1989, 28, 71-77.

36. WOLF A.D. - Mefloquine.In: F.E. Hahn (ed.), Antibiotics, Vol.6. Modes and mechanism of Microbial Growth Inhibition. Springer Verlag, ed., Berlin, 1993, 108-120.

37. SISSOKO C.H Incidence du paludisme grave et compliqué chez l'adulte au cours de l'année 2003 dans le service de réanimation de l'HGT. Thèse, Med, Bamako, 2006 ;28

38. www.impact-malaria.com

39. <http://www.esculape.com/medicament/coartem.html>

40. Kanté O. Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance de l'association Sulfalène/pyriméthamine/Amodiaquine versus Artemether/lumefantrine dans le traitement du paludisme non compliqué à Plasmodium falciparum au Mali (Sotuba, Kambila). Thèse de Pharmacie, Bamako 2007 ; 07- P – 12

41. PICQ JJ, CHARMOT G, RICOSSE JH. [comparative study of a single dose of the pyrimethamine-sulfamethopyrazine combination and chloroquine in the

treatment of malaria attacks caused by *Plasmodium falciparum* in semi-immune patients in endemic areas (study carried out in Bobo Dioulasso, Upper Volta)]. *Med Trop* 1972; 32: 527-46.

42. PICQ JJ, CHARMOT G, LAFAYE A, RICOSSE JH. [Duration of action of the pyrimethamine-sulfamethopyrazine combination in a *Plasmodium falciparum* endemic zone] *Bull Soc Pathol Exot* 1975; 68: 61-7.

43. HAGOS B, KHAN B, OFULLA AV, KARIUKI D, MARTIN SK. Response of *falciparum* malaria to chloroquine and three second line antimalarial drugs in a Kenyan coastal school age population. *EASAT ou SGOT Afr Med J.* 1993; 70(10):620-3

44. FLEMING A.F.-Antimalarial prophylaxis in pregnant Nigerian women.- *Lancet*, 1990, 335, 45.

45. MESHNICK R .M.1991.Artemisinin (Quinghaosu) the role of intracellular hemin in its mechanism of antimalarial action, molecular and, molecular and biochemical parasitology, 49,180-19

46. TOROK M.E; WHITE N.J; KRISHNA S.1992, intra-rectal artemether is efficacious in *Plasmodium falciparum* infection in rats.Abstract of 13th international congress for tropical medicine and malaria. THAILAND 1992.

47. HIEN T.T; Arnold K, 1992 Artemisinin and its derivatives in the treatment of *falciparum* malaria in VIET-NAM, Abstract of 13th international congress for tropical medicine and malaria, THAILAND.

48. BOULOS M ; Santini M.O ; Segurado A.A.C ; Carvalho N ; B ; Amat.N.V1994 Rôle de l'artémisinine et de ses dérivés dans le traitement du paludisme. Rapport OMS, 1067, 35-45.

49. Rapport d'une consultation technique de l'OMS, 4-5 Avril 2001 ? Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques

50. FOFANA M. Efficacité comparée de la chloroquine et des combinaisons thérapeutiques artesunate+chloroquine, amodiaquine+artesunate et artesunate+sulfadoxine-pyriméthamine dans le traitement du paludisme simple en zone d'endémie au Mali. *Thèse, Pharm, Bamako, 2003; 45.*

51. M ADJUIK, P AGNAMEY, A BABIKER, S BORRMANN, P BRASSEUR, M CISSE, F COBELENS, S DIALLO, J F FAUCHER, P GARNER, S GIKUNDA, P G KREMSNER, S KRISHNA, B LELL, M LOOLPAPIT, P-B MATSIEGUI, M A MISSINOU, J MWANZA, F NTOUMI, P OLLIARO, P OSIMBO, P REZBACH, E SOME, W R J TAYLOR. Essai randomisé multicentrique de la combinaison amodiaquine+artesunate comparé à l'amodiaquine chez les enfants en Afrique. *Lancet* 2002; 359:1365-72.

52. The use of artemisinin and its derivatives as antimalarial drugs: report of a joint CTD/DMP/TDR informal consultation. Geneva, World Health Organisation, 1998 WHO/MAL/ 98.1086.

53. WHO Informal Consultation on the neurological investigations required for patients treated with artemisinin compounds and derivatives. Geneva, World Health Organisation, 1998.

54. TRAORE A.A. Evaluation de l'efficacité de deux combinaisons à base d'artémisinine dans le traitement du paludisme simple : Co-artem^R vs Coartem^R dans une zone périurbaine (Sotuba)

Thèse de médecine 2005 ; Bamako 05 M216

55. COUBALY Y. Epidémiologie du paludisme en milieu périurbain de Bamako et essai d'une stratégie de lutte basée sur l'utilisation des supports imprégnés de perméthrine et le traitement systématique des cas fébriles. Thèse, Med, Bamako, 1996 ; 51.

56. KOURIBA B. Epidémiologie de la chloroquino-résistance au Mali; intérêt d'un test rapide de détection des souches chloroquino-résistantes de *Plasmodium falciparum* par l'utilisation de l'hydrogène (³H) et la vérapamil. 1992 ENMP N°20

57. CAMARA F. Evolution de la chimiorésistance des souches Maliennes de *plasmodium falciparum* aux amino-4-quinoléines de 1985 à 1991. Thèse, Med, Bamako, 1991; 41.

58. www.mepha.com (ARTESUNATE+MEFLOQUINE 600mg/750mg)

59. SOGOBA M. Paludisme; Epidémiologie chloroquino-résistance et étude de la réinfection après traitement au Fansidar[®] dans deux zones d'endémicité différentes au Mali. Thèse, Bamako, 1999; 67.

60. FRISK- HOLMERM M, BERGKVIST Y., DOMEIJ6NYBERG B.
- Chloroquine serum concentration and side effects: evidence for dose dependent kinetics. – Clin. Pharmacol. Ther. 1979,

61. LEONARDO BASCO, PRINGWALD. Chimiorésistance du paludisme: problème de la définition et de l'approche technique. Cahier d'études et de paludisme.-OMS., (Série rap.techn.) 1975, n° 579.- O.M.S., édit. Genève.

62. Yattasaye Amina : Analyse de la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans les centres de santé de référence du district de Bamako : cas des communes I, IV et V
Thèse d'état en pharmacie. Bamako 2004 04-P-36

63. The GLOBAL FUND, to fight AIDS, Tuberculosis and Malaria; PNLP

- 64** .FELIX J., NOZAIIS J.P et GENTILINI M. - Mise au point sur le traitement actuel du paludisme. concours Méd., 1980, 103, 1075-1079.
- 65** .ADAM C., GENITEAU M., GOUGEROT-POCIDALO M., VERROUST P., LEBRAS J., GIBERT C. et MOREL-MAROGER L. -Cryoglobuline, circulating immune-complexes and complement activation in cerebral malaria.- Infect.Immun., 1981, 31, 530-535.
- 66** OMS 1984. La Chimiothérapie du Paludisme, 39-74.
- 67** Traoré A :
Les prescriptions d'urgence en pédiatrie du CHU GT (thèse pharmacie Bamako 2004).
- 68.** Douma A :
Physiologie de la prescription médicamenteuse au service de Traumatologie de HGT (thèse pharmacie, Bamako 1999).
- 69.** Diaby M :
Etude de prescription, de délivrance et perspective de mise en place d'un système de pharmacovigilance dans le district de Bamako (thèse pharmacie, Bamako 2004).
- 70.** Formation des cadres de la santé à l'application de la politique des MEG et au recouvrement des coûts dans le cadre de l'initiative de Bamako, septembre 1996 Mali.
- 71.** Daniel et Bismuth Ch:
Les intoxications aiguës non médicamenteuses, édition technique EMC (Paris-France), toxicologie pathologie du travail 1600 IG 05, 4-1990.
- 72.** Comment choisir et prescrire un traitement antibiotique : In abrégé d'antibiothérapie. Masson, édition Paris 1990.
- 73.** Groupe Scientifique de l'O.M.S -les progress en immunologie du 33. Groupe Scientifique de l'O.M.S -les progress en immunologie du paludisme.-OMS., (Série rap.techn.) 1975, n° 579.- O.M.S., édit. Genève.
- 74.** <http://www.who.int/hiv/amds/5> (COMBINAISONS THERAPEUTIQUES ANTIPALUDIQUES)
- 75.** DIALLO B. EVALUATION DE L'EFFICACITE DE TROIS INSECTICIDES DE SYNTHESE SUR LES VECTEURS DU PALUDISME AU MALI ET LEUR REMANENCE SUR LES SUPPORTS IMPREGNES.
Thèse de Pharmacie, Bamako 2006 ; 06 – P- 28.

FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : COULIBALY

PRENOMS : Balla Fatogoma

TITRE DE LA THESE : Prescription et disponibilité des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine au Centre de Santé de Référence et au centre de santé catholique de Kati.

ANNEE : 2007-2008

VILLE : Kati

PAYS D'ORIGINE : Mali

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto stomatologie.

SECTEURS D'INTERET : Parasitologie, Thérapeutique

RESUME :

De novembre 2007 à avril 2008, nous avons fait une étude sur la Prescription et la disponibilité des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine au Centre de Santé de Référence et au centre de santé catholique de Kati.

Notre étude a concerné 1057 cas.

L'artésunate+amodiaquine 50mg/153mg a été la CTA la plus prescrites avec 818 prescriptions soit 77,38 %.

La forme galénique la plus utilisée était les comprimés avec au total 1009 prescriptions soit 95,45 %.

Dans 818 prescriptions soit 77,38 %, les CTA prescrites étaient disponibles au niveau des deux centres de santé et dans 239cas soit 22,62%, elles étaient disponibles dans les officines de pharmacie de la ville de Kati.

Des troubles gastro-intestinaux ont été constatés, pendant le traitement, chez 583 patients soit 55,15%.

Nous avons obtenu 99,53% de satisfaction, pour un effectif de 1052 patients.

Prescription et disponibilité des CTA au CSRef et au centre de santé catholique de KATI

Fiche d'enquête N°

I. Identité du patient :

1. Date de la consultation :
2. Nom et Prénom(s) :
3. Sexe : Masculin /___/ Féminin /___/
4. Age : an(s) mois
5. Ethnie : Bambara /___/ Malinké/___/ Sarakolé/___/ Peulh/___/
Khassoké /___/ Sonrhaï/___/ Wolof/___/ Bobo/___/ Dogon/___/
Minianka/___/ Senoufo/___/ Autre :
6. Profession : Fonctionnaire/___/ Militaire/___/ Ouvrier/___/
Commerçant/___/ Cultivateur/___/ Artisan/___/ Chauffeur/___/ Ménagère/___/
Religieux (se) /___/ Elève/Étudiant/___/ Enfant/___/ Autre:
7. Résidence ou Adresse :

II. Traitement reçu avant une Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine :

III. Motifs de consultation

- Fièvre /___/ Courbature générale /___/ Nausée /___/
Vomissement /___/ Céphalée /___/ Autre :

IV. Diagnostic retenu :

- Accès palustre simple /___/ Accès palustre pernicieux /___/

V. Examen de laboratoire (Goutte Epaisse) :

- Goutte Epaisse positif /___/ Goutte Epaisse non fait /___/

VI. Traitement :

1. Profil du prescripteur :

- Médecin /___/ Étudiant exerçant la fonction d'interne/___/
Infirmier d'état/___/ Autre:

2. Médicament prescrit :

Désignation		Dosage	Forme	Durée du traitement	Posologie
DCI	Spécialité ou générique				

3. Disponibilité au centre :

Oui /___/ Non /___/

4. Disponibilité dans les officines de pharmacie

Oui /___/ Non /___/

VII. **Evolution de l'état clinique :**

Satisfait /___/ Pas satisfait /___/ Décès /___/

VIII. **Effets Secondaires :**

Trouble gastro-intestinal /___/ Nausée /___/ Vomissement /___/

Hypersensibilité à l'un des composants du médicament /___/

Absent /___/

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer dans l'intérêt de la Santé Publique ma profession, avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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 !