

Ministère des Enseignements
Secondaire, Supérieur et de la
Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ DE BAMAKO



République du Mali
Un Peuple - Un But - Une Foi

**FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET
D'ODONTO - STOMATOLOGIE**

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2007-2008

N°...../

Thèse

**FREQUENCE DE PRESCRIPTION DES
COMBINAISONS THERAPEUTIQUES A BASE
D'ARTEMISININE DANS LE CENTRE DE SANTE
DE REFERENCE DE LA COMMUNE III ET UN
CENTRE DE SANTE COMMUNAUTAIRE DE LA
COMMUNE III DU DISTRICT DE BAMAKO
DE JUILLET A DECEMBRE 2007**

Présentée et soutenue publiquement le/...../2008
devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et
d'Odonto-Stomatologie

Par Mlle Fatimata SINENTA

Pour obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie

(DIPLOME D'ETAT)

Jury

Président :

Pr. Elimane MARIKO

Membres :

Dr. Saibou MAIGA

Dr. Kandiouira TOURE

Directeur de these :

Pr. Mamadou KONE

DEDICACES

Au tout puissant « ALLAH »

Je remercie « ALLAH » de m'avoir donné le temps, la force, le courage et le moyens nécessaires pour mener ce travail à terme.

A Mon Père, Professeur Bakary SINENTA

Homme de droiture, de dignité et de morale, j'ai fait preuve de courage et de persévérance comme tu l'as toujours conseillé, ce travail est le tien.

Que le Bon Dieu vous protège et vous donne longue vie à nos côtés.

A ma mère Dr Sinenta Setou Coulibaly,

Femme de courage et d'abnégation, merci pour les encouragements et conseils prodigués durant ce travail.

A mes frères Kader, Vadim et Boua SINENTA, recevez l'expression de ma profonde gratitude pour les mots d'encouragement pendant la durée du travail.

A toutes les familles SAMAKE, SINENTA, COULIBALY (oncles, tantes, cousins et cousines) que chacun et chacune trouvent ici le soutien matériel, moral et psychologique dont j'ai bénéficié pour la réalisation de ce travail.

Que le Bon Dieu renforce d'avantage les liens qui unissent tous les membres des familles.

REMERCIEMENTS

A mes camarades, aînés, promotionnaires et cadets de la FMPOS.

Merci pour votre collaboration et bon courage.

A tout le personnel du centre de santé de référence de la commune III du district de Bamako, merci pour votre accueil

M^{me} le Médecin chef du centre de santé de référence de la commune III Du District –

Merci de m’ avoir accueilli dans votre établissement.

A tout le personnel du centre de santé communautaire de Dravela –Bolibana (ASACODRAB)

Merci pour votre accueil au sein de l’ établissement

**A notre Maître et Président du Jury,
Le Professeur Colonel Elimane MARIKO,
Pharmacologue chargé de cours à la FMPOS chargé de mission au MFAAC ,**

cher Maître ,c'est un grand plaisir que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse malgré votre multiples occupations .

Votre simplicité et votre modestie font de vous un homme admirable .Dès nos premiers pas dans cette faculté nous avons été impressionnés par votre sens élevé de la personnalité humaine.

Cher Maître , recevez ici l'expression de notre profonde gratitude .

A notre Maître et Directeur de thèse

Professeur Mamadou KONE

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

Directeur adjoint du centre national des œuvres universitaires du Mali

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

Membre du groupement Latin et Méditerranéen de Médecine du sport.

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

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

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

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

A notre Maître et juge Docteur Saïbou MAIGA

Maître assistant en législation à la FMPOS

vos rigueur scientifique, votre disponibilité, votre simplicité, votre ardent désir à transmettre aux autres vos large connaissance et vos compétences techniques font de vous un homme apprécié.

Votre apport pour la réalisation de ce travail fut plus que considérable, il est aussi le votre.

Permettez cher Maître de vous réitérez toute notre reconnaissance et veuillez ici notre profond respect et nos sincère remerciement.

A notre Maître et juge Docteur Kandioura TOURE, médecin épidémiologiste à la Direction Nationale de la santé

Chef de la section surveillance épidémiologique à la division prévention et lutte contre la maladie de la DNS.

Coordinateur National du Programme d'Appui à la surveillance épidémiologique phase II

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Votre disponibilité, votre gentillesse et votre rigueur font de vous un homme apprécié par tous

Recevez ici , cher Maître nos sincères remerciements

LES ABREVIATIONS

AS : Artesunate

AT :Artemether

AQ :Amodiaquine

CSCOM : Centre de Santé Communautaire

CNOU : centre nationale des œuvres universitaires

Cs Ref : Centre de Santé de Référence

DNS : direction nationale de la sante

CTA : combinaison thérapeutique a base d'artemisinine

DCI : dénomination commune internationale

FMPOS : faculté de médecine de pharmacie et d'otonto stomatomatologie

Ge :goutte épaisse

IRA :insuffisance respiratoire aigue

INRSP : institut national de recherche en sante publique

Lu: lumefantrine

Me :mefloquine

MRTC :malaria research and training center

OMS :organisation mondiale de la sante

PPM : pharmacie populaire du MALI

PNLP : programme nationale de lutte contre le paludisme

Sp: sulfadoxine pyrimetamine

TDR: test de diagnostic rapide

TNF: tumor necrosis factor

SOMMAIRE

Introduction	1
Objectifs.....	2
Généralités	3
Méthodologie.....	21
Résultats.....	23
Conclusion et Recommandations.....	32
Références Bibliographiques.....	36
Les Annexes.....	39

I- INTRODUCTION :

Le Paludisme reste toujours un problème majeur de santé publique dans le monde. Selon des estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), on enregistre annuellement dans le monde 500 millions de cas cliniques et près de 3 millions de décès dont la majorité en Afrique.

Au Mali le paludisme se caractérise par son endémicité dans les régions du centre et du sud et son potentiel épidémique dans les régions du Nord(2)

On estime à 809429 en 2003, le nombre de cas enregistrés par les formations sanitaires publiques et seulement 29% des traitements sont appropriés.

La faible utilisation des résultats de laboratoires et l'absence des techniciens de laboratoires limitent la précision diagnostique du paludisme.(2)

Ces différents constats nous ont conduit à étudier l'application de l'une des stratégies de l'OMS adoptées par le Programme Nationale de Lutte contre le Paludisme au niveau de deux structures décentralisées de la commune III du District de Bamako.(2)

Ces stratégies sont basées sur la prescription des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) pour le traitement du paludisme simple après confirmation biologique.

- Les Objectifs

a)-Objectif Général:

- Etudier la prescription de combinaisons thérapeutiques à base d'Artemisinine chez les patients atteints de paludisme non compliqué au niveau du centre de santé de référence et d'un centre de santé communautaire de la commune III du District de Bamako de Juillet à Décembre 2007

b)- Objectifs spécifiques:

- Déterminer le taux de prescription des CTA chez les patients soignés pour paludisme non compliqué au niveau des centres retenus
- Déterminer le taux de prescription des CTA chez les enfants de 0 à 5ans soignés pour paludisme non compliqué au niveau des centres retenus
- Vérifier l'application des normes de la prescription des CTA dans les centres retenus.

I- GENERALITES

I-1- LE PALUDISME

Divers facteurs, y compris la propagation de la résistance, font du paludisme l'infection humaine et la plus grande endémie parasitaire répandue à travers le monde.

(31)

Parmi ces facteurs peuvent être cités (30)

* l'instabilité climatique à l'origine des inondations qui peuvent augmenter la transmission du paludisme dans différentes situations ;

*le réchauffement global de la planète peut accroître la transmission dans certaines régions, mais vraisemblablement conduire à une large diffusion géographique du paludisme,

*les guerres civiles qui sont à l'origine de l'effondrement des programmes de lutttes contre le paludisme et le surpeuplement des réfugiés, certains d'entre eux provenant de régions endémiques vers celles non endémiques, ce qui augmente encore la transmission et peut conduire aux épidémies ;

*l'infection à VIH augmente la susceptibilité au paludisme, accroît le fardeau dans les services de santé et réduit le nombre de personnel capable de traiter le paludisme (30)

*la résistance aux insecticides (30)

Les pays situés dans les zones endémiques voient évoluer leur taux de mortalité et de morbidité et l'alourdissement des fardeaux économiques et sociaux.

Plus de 40% de la population mondiale vit dans les zones endémiques (31) soit 2,2 milliards de personnes exposées (30) .

Il est estimé qu'il y a eu dans le monde 515 (300- 600) millions d'épisodes cliniques de paludisme à *P. falciparum* en 2002 et 2 à 3 millions d'accès sévères (30) .Au niveau régional , la plupart des événements cliniques attribuables à *P. falciparum* étaient concentrés en Afrique (70%) mais la régions très peuplée de l'Asie du Sud Est contribue pour 25% d'accès fébriles mondiales en 2002 (32) .

Selon des évaluations, la mortalité palustre serait de 1 million de décès par an soit 3000 décès par jour (30)

En 1990, l'incidence annuelle globale de la maladie était de 213 millions de cas. En 1995, on avait 221 millions d'attaques à *P. falciparum* en Afrique et 51, millions en dehors du continent africain. (32)

En 1998 il y avait 273 millions d'attaques cliniques à travers le monde et 90% de l'incidence globale de la maladie est portée par l'Afrique (32)

A présent, 96,8 millions d'africains vivent dans 43 métropoles dont 28 sont localisées dans les régions à risque de transmission du paludisme.

Le continent africain connaît une énorme variation des risques d'infection palustre allant de moins d'une nouvelle infection par an à trois nouvelles infections par jour.

Le paludisme tue un enfant toutes les 30 secondes en Afrique selon l'OMS. Des estimations récentes indiquent qu'au moins 1 à 2,8 millions d'enfants meurent au Sud du Sahara, la plupart causés par *P. falciparum* (33)

Des études développées dans 29 pays d'Afrique ont permis d'affiner l'estimation de la mortalité palustre en utilisant la méthode des autopsies verbales. La mortalité moyenne serait de 7,3 pour mille années enfants, soit 21% des 15665 décès d'enfants de moins de 5 ans pris en compte dans les sites. Ramené à l'ensemble de l'Afrique, le nombre de décès d'enfants moins de 5 ans serait 800.000 par an environ (33)

Dans une revue de mortalité infantile en Afrique de l'est et du sud, la mortalité palustre des moins de 5 ans avait augmenté de 6,5 pour mille enfants par an entre 1982 et 1989 à 11,9 pour mille enfants par an entre 1991 et 1998.

Dans les régions de paludisme stable, holo ou hyper endémique, dans lesquelles vivent 60% de la population africaine, 4% des décès des nourrissons et 25% de ceux des jeunes enfants de 1 à 4 ans et 60% de 6 ans lui seraient également imputables. En partant de ces extrapolations, on avait évalué le nombre annuel de décès par le paludisme à un million pour une population totale de 600 millions d'habitants (33)

En Afrique, la mortalité palustre reste élevée, en partie en raison de l'accès limité aux soins. Ainsi moins de 5% de sujets atteints consultent dans un hôpital, 15 % consultent dans un dispensaire et 80 % des sujets atteints se font traiter à domicile (33) La région afro tropicale est de loin la plus touchée par la maladie puisqu'elle héberge 85% à 90% des cas observés.

Dans les régions holo et hyper endémiques de paludisme stable, dans lesquelles vivent 60% de la population africaine, le taux d'accès varie de 0,45 à 0,65 par personne et par an, tous âges confondus 33 *

Dans les régions méso et hypo endémiques à risque épidémique, le taux d'accès est de 0,25 par personne et par an.

La combinaison de ces données donne une fourchette de 200 à 280 millions de cas annuels pour une population de 450 millions d'habitants. Le nombre de porteurs de parasites était estimé entre 300 et 350 millions de sujets (33)

Au Mali, le paludisme est responsable de 34 - 39% des motifs de consultation dans les services de santé. Il représente la première cause de décès des enfants de moins de 5ans et la première cause d'anémie chez les femmes enceintes.

Le pays s'est doté d'une politique nationale en 1993 suite à sa participation à la conférence ministérielle d'Amsterdam et a adhéré à l'initiative Roll Back Malaria / faire reculer le paludisme (1999).

I-1-1 Définition : [28]

Le paludisme est une maladie due à un parasite, le plasmodium.

Le plasmodium est un parasite hématophage qui regroupe 4 espèces chez l'homme : plasmodium falciparum, plasmodium vivax, plasmodium malariae, plasmodium ovale.

Le parasite se transmet habituellement par piqure de l'anophèle (moustique femelle) infestée.

I-1-2-Physiopathologie du paludisme [28]

I-1-2-1-paludisme simple :

Après la pénétration des sporozoaires (forme infestante du Plasmodium) dans l'organisme humain, les protozoaires s'installent dans le foie, envahissent les globules rouges entraînant ainsi leur destruction massive. Cette destruction s'accompagne d'une libération de substances pyrogènes. Par la suite il va se produire un éclatement synchrone des rosaces contenues dans les globules rouges. En l'absence de traitement ce phénomène se répète tous les 2 jours (fièvre tierce), ou tous les 3 jours (fièvre quarte) selon l'espèce parasitaire en cause.

La libération du pigment malarique (substance pyrogène produite par le parasite) dans la circulation sanguine est responsable de la fièvre. La destruction des globules rouges entraîne l'anémie et la libération de l'hémoglobine transformée en bilirubine libre par le foie va faire apparaître le subictère.

I-1-2-2 Le paludisme grave et compliqué :

La multiplication massive du parasite dans les capillaires viscéraux profonds est responsable de 4 phénomènes

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

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

I-1-2-3 le paludisme au cours de la grossesse :

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

I-1-3 Prise en charge des cas de paludisme :[2]

I-1 -3-1 Traitement du paludisme simple :

Les combinaisons Artesunate + Amodiaquine (As +Aq) et artemether + lumefantrine ont été retenues pour le traitement du paludisme simple, sur la base des résultats effectués par le MRTC/DEAP sur les monothérapies et les combinaisons thérapeutiques. En tenant compte des critères d'efficacité thérapeutique, d'innocuité clinique, l'influence sur l'acceptabilité et l'observance du traitement, le rapport coût / efficacité, l'aptitude à retarder la pharmaco-résistance, la disponibilité et la possibilité d'une utilisation à large échelle, seule la combinaison artesunate + amodiaquine sera mise à la disposition des structures sanitaires publics. Elle sera utilisée par le personnel de santé à partir du 1^{er} échelon. Le traitement sera offert gratuitement aux enfants de moins de 5 ans.

I-1-3-2- Traitement du paludisme grave et compliqué :

La quinine sera utilisée pour traiter les cas de paludisme grave.

Ces cas seront pris en charge après confirmation par le personnel de santé à partir du 2^{ème} échelon.

La prise en charge des cas de paludisme grave et compliqué chez les enfants de moins de 5ans sera gratuite.

Des mécanismes de fortes subventions seront mises en place pour faciliter l'accessibilité financière pour les personnes âgées de plus de 5ans. Tout cas de paludisme chez la femme enceinte doit être considéré comme grave et doit être traité avec la quinine.

I-1- 4 Évolution des stratégies de prise en charge du paludisme :

Au Mali de 1978 à 2003 la chloroquine était recommandée comme médicament de première intention dans la chimioprophylaxie et le traitement des accès palustres simples, tandis que la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) avait été retenue pour les cas d'échec thérapeutique. (2)

La quinine était réservée pour le traitement du paludisme grave.

Cependant force est de constater une résistance croissante du parasite aux antipaludiques surtout à la chloroquine.

De nombreuses études effectuées par le Malaria Research and training center (MRTC) du département d'épidémiologie des affections parasitaires et l'INRSP ont montré l'existence croissante de la chloroquino-résistance qui varie de 10 à 90% selon les localités. Pour résoudre ce problème le Mali avec l'appui de ses partenaires se propose d'introduire de nouveaux médicaments pour la prise en charge correcte des cas de paludisme au sein des formations sanitaires (2). Il s'agit des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine.

I-2 Combinaison Thérapeutique à base d'artémisinine CTA

I-2-1 Artémisinine et dérivées :

L'artémisinine (Ginghaosu) est le principe antipaludique isolé d'*Artemisia annua* L par des chimistes chinois. C'est un lactone sesquiterpénique porteuse d'un pont peroxyde.

L'artémisinine est peu soluble dans l'huile comme l'artémether et l'artéether. Les dérivées les plus solubles dans l'eau sont l'artésunate de sodium et l'acide arténilique. Ces dérivés sont peu actifs contre les schizontes sanguins que le composé initial et ce sont les antipaludiques les plus rapidement efficaces que l'on connaisse. On les utilise dans le traitement du paludisme non compliqué ou grave (T2).

I-2-1-1 Artémisinine :

I-2-1-1-1 Pharmacocinétique :

Après l'administration par voie orale l'artémisinine est rapidement, mais pas complètement absorbée, le pic de concentration est atteint 1 à 2 heures après l'administration (13-14)

L'artémisinine est rapidement métabolisée in vivo en Dihydroartémisinine.

La demi-vie d'élimination est de 2 à 5 heures (14-15) dans le cas des suppositoires, la biodisponibilité est de 30% inférieure à celle qui résulte d'une administration orale

I-2-1-1-2 Effets indésirables :

Les effets indésirables sont les suivants :

(Principalement des modifications non spécifiques du segment ST et un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré(16).

I-2-1-1-3 Utilisation pendant la grossesse :

On peut utiliser l'artémisinine pour le traitement de paludisme non compliqué pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse dans les zones où il existe une poly chimiorésistance (16).

I-2-1-2 Artémether

I-2-1-2-1 Pharmacocinétique :

La pharmacocinétique de l'Artémether après administration par voie orale se révèle analogue à celle de l'artémisinine, avec des concentrations plasmatiques maximales moyennes atteintes en 1 à 2 heures et une demi-vie plasmatique moyenne de 2 à 3 heures (17) L'activité antipaludique plasmatique est sensiblement plus élevée après administration intramusculaire qu'après prise par voie orale(18).

I-2-1-2-2 Effets indésirables :

Les essais toxicologiques effectués sur des chiens et des rats indiquent que des effets neurotoxiques potentiellement mortels et dépendants de la dose peuvent se produire après injection intramusculaire d'Artémether aux doses supérieures à celles qui sont utilisées pour le traitement du paludisme (19)

On n'a pas fait état d'observations de ce genre chez des sujets humains recevant des doses thérapeutiques normales d'Artémether.

I-2-1-2-3 Utilisation pendant la grossesse :

Comme l'Artemisinine c'est-a- dire pendant les 2èmes et 3emes trimestre de la grossesse dans les zones de poly-chimiorésistance.

I-2-1-3 Artesunate :

I-2-1-3-1 Pharmacocinétique :

Après administration par voie orale, la pharmacocinétique de l'Artesunate se révèle analogue à celle de l'artemisinine la concentration plasmatique maximale moyenne étant atteinte en une à deux heures, avec une demi-vie plasmatique moyenne comprise entre deux et trois heures. Les concentrations plasmatiques d'Artesunate sont plus irrégulières après administration de suppositoires qu'après administration intraveineuse.

I-2-1-3-2 Effets indésirables :

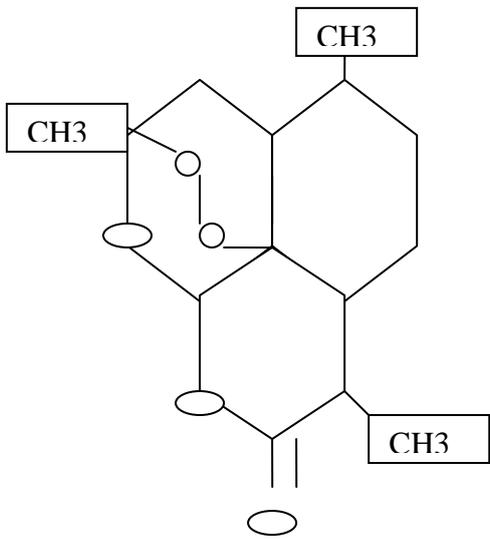
Il n'y a aucune réaction indésirable grave qui soit attribuable à la prise du médicament.

I-2-1-4 Dihydroartémisinine :

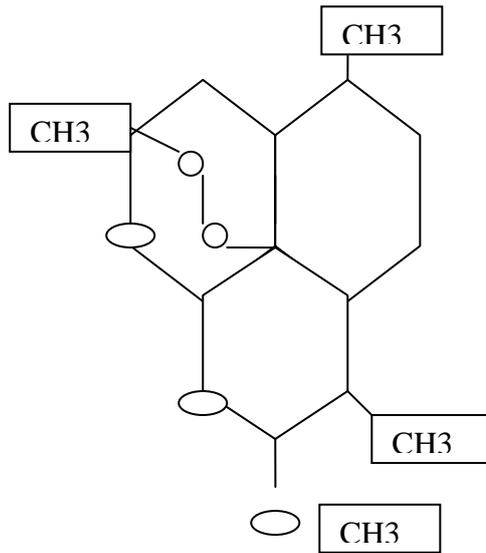
I-2-1-4-1 Pharmacocinétique :

Une fois ingérée, la Dihydroartémisinine est rapidement résorbée et sa demi-vie d'élimination est courte, mais on sait peu de choses de son métabolisme. Le pic de concentration plasmatique est obtenu 1 à 2 heures et le composé disparaît de la circulation en 8 à 10 heures

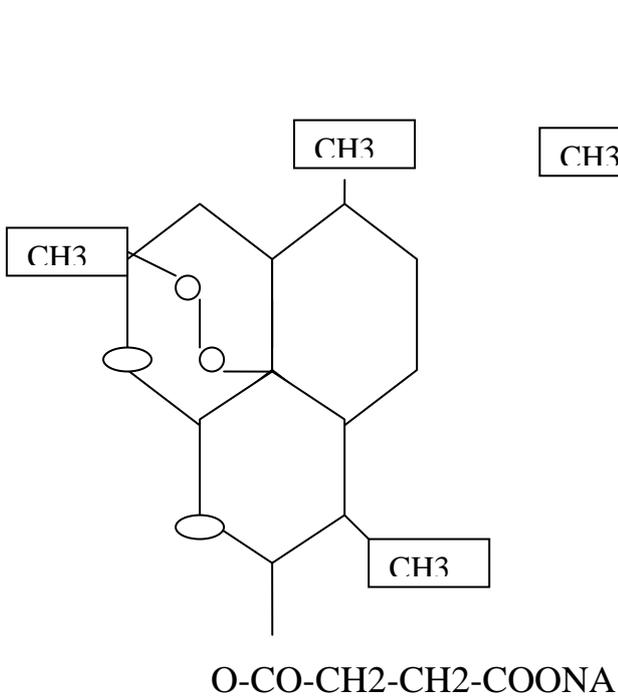
I-2-1-5 Formules chimiques de l'Artemisinin et ses dérivés



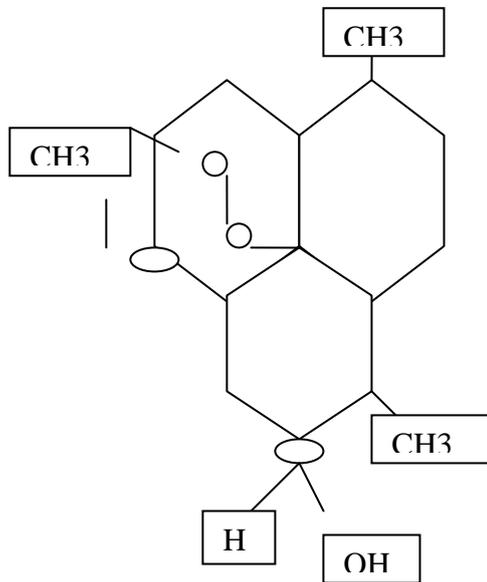
A) Artemisinin



B) Artemether



C) Artesunate



D) Dihydroartemisinin

I-2-2 LES MOLECULES ASSOCIEES A L'ARTEMISININE ET SES DERIVES

I-2-2-1 Amodiaquine :

I-2-2-1-1 Pharmacocinétique :

Après administration par voie orale, l'Amodiaquine est rapidement et largement métabolisée sous forme de son métabolite pharmaco logiquement actif, la déséthylamodiaquine le composé initial n'étant plus décelable au bout de huit heures [25].

I-2-2-1-2 Effets indésirables :

Des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des diarrhées et des démangeaisons.

I-2-2-1-3 Utilisation pendant la grossesse :

Rien n'indique que l'Amodiaquine soit contre indiquée pour le traitement du paludisme pendant la grossesse.

I-2-2-2 Sulfadoxine pyrimethamine :

I-2-2-2-1 Pharmacocinétique :

La sulfadoxine, pyrimethamine sont très largement liés aux protéines et possèdent une demi-vie d'élimination relativement longue, respectivement égale 180 heures pour la sulfadoxine et 95heures pour la pyrimethamine [22]

I-2-2-2 -2-Effets indésirables

La SP est en général bien tolérée lorsqu'on l'administre aux doses recommandées pour le traitement du paludisme

Les manifestations indésirables plus graves sont liées à une hypersensibilité aux sulfamides présents dans l'association, elles intéressent la peau et les muqueuses et apparaissent en principe lorsqu'on répète l'administration.

I-2-2-2-3 Utilisation pendant la grossesse :

Rien n'indique que l'utilisation de la SP pour traiter le paludisme chez la femme enceinte ait un quelconque effet sur le fœtus [22]

I-2-2-3 La mefloquine

I-2-2-3-1 Pharmacocinétique :

La mefloquine est très largement fixée aux protéines plasmatiques (à 98% dans le plasma) et elle possède une longue demi-vie d'élimination qui varie entre 10 et 40 jours chez l'adulte mais qui tend à se réduire chez les enfants et les femmes enceintes.

I-2-2-3-2 Effets indésirables

- Troubles neurologiques (20%) : vertiges, Sensation d'ébriété et de malaise, obnubilation, insomnie, céphalées
 - Troubles digestifs : Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs gastrique.
 - Manifestations allergiques cutanées (prurits)
 - Troubles fonctionnels cardiaques
 - élévation transitoire des transaminases

I-2-2-3-3 Utilisation pendant la grossesse

S'étant révélée tératogène chez l'animal, elle est contre indiquée pendant toute la durée de la grossesse

I-2-2-4 Luméfantrine :

I-2-2-4-1 Pharmacocinétique :

La résorption de la Luméfantrine est variable et elle augmente lorsque le médicament est pris avec de la nourriture.

Les taux maximaux s'observent 6 à 12 heures après l'administration.

La demi-vie est de 88 heures chez les sujets en bonne santé et environs deux fois plus chez les paludéens

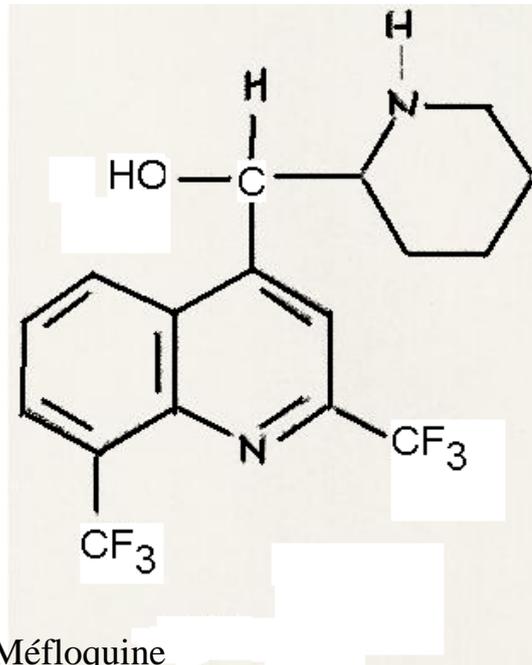
I-2-2-4-2 Effets indésirables

Ce sont : vertiges et fatigues, anorexie, nausées, vomissement, douleurs abdominales, palpitations, myalgies, troubles du sommeil, arthralgies, céphalées et érythème [26]

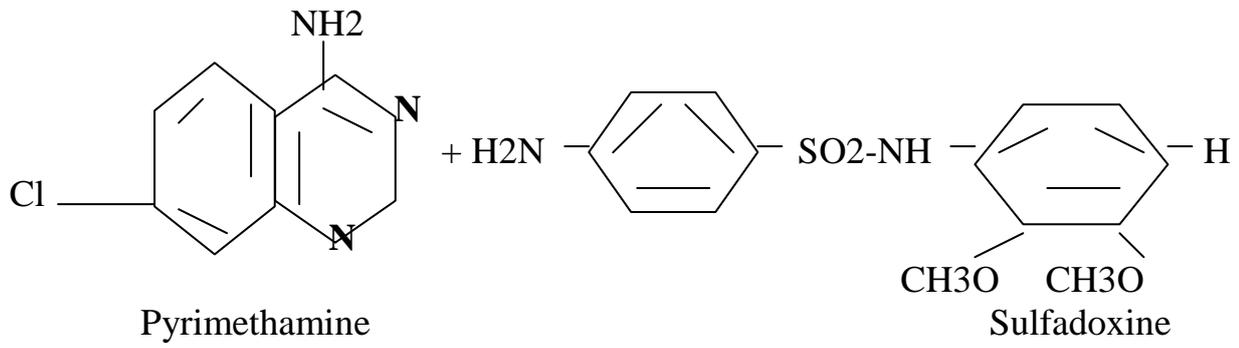
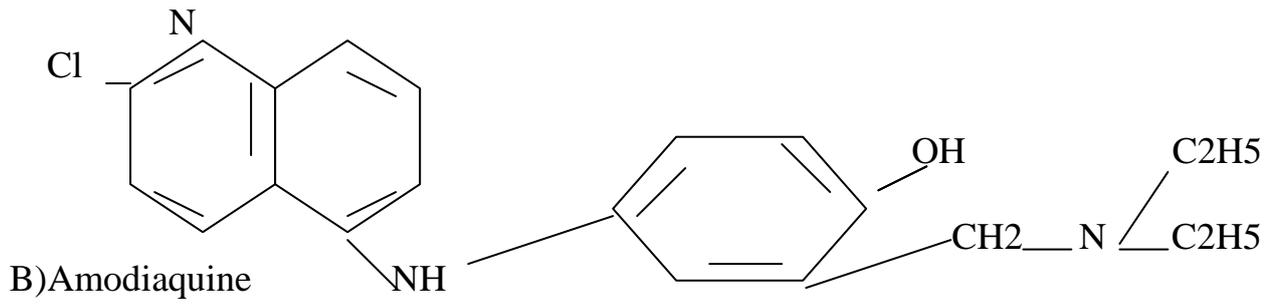
I-2-2-4-3 Utilisation pendant la grossesse :

Contre indiqué pendant la grossesse

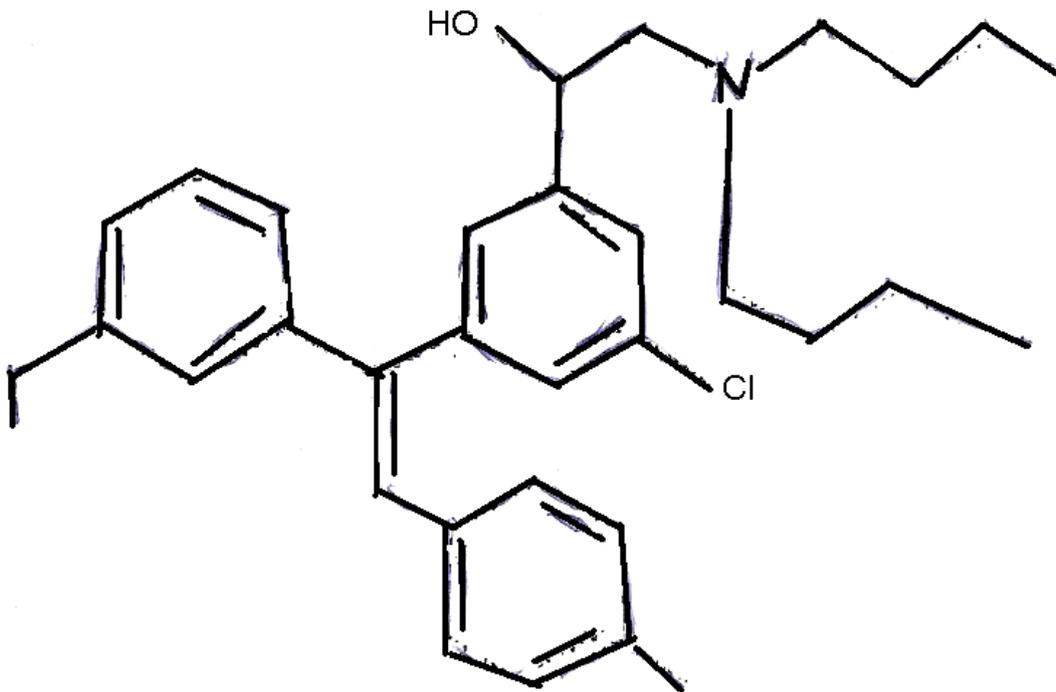
I-2-2-5 Formules chimiques des molécules associées à l'Artemisinine et ses dérivés



A - Méfloquine



C) Sulfadoxine – Pyrimethamine (SP)



D) Lumefantrine

I-2-3 Combinaison Thérapeutiques à base d'artémisinine

I-2-3-1 Définition [23]

- Le traitement par combinaison d'antipaludiques consiste dans l'administration simultanée de deux schizontocides sanguins ou d'avantages dont les modes d'actions sont indépendants et dont les cibles biochimiques intraparasitaires sont différents [23]
- Le traitement combiné à base d'artémisinine (CAT) est une combinaison thérapeutique d'antipaludiques dans laquelle figure un dérivé de l'artémisinine
- Ces combinaisons thérapeutiques peuvent se présenter soit sous la forme de combinaisons fixes, dans lesquelles les principes actifs sont associés à l'intérieur d'une même forme galénique (comprimés ou gélules), ou sous forme de combinaisons libres dans lesquelles on administre simultanément plusieurs médicaments en comprimés ou gélule distincts

I-2-3-2- Principe des CTA [26]

- Associer un dérivé de l'Artemisinin à action rapide, mais de courte durée (2 heures d'actions) avec un autre antipaludique à action lente mais prolongée (72 heures) ce qui va retarder l'apparition de la résistance à ces molécules selon l'OMS .

I-2-3-3 les buts de la combinaison thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) [26]

- 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 7jours pour les dérivées de l'artémisinine, c'est le socle de la nouvelle politique des médicaments antipaludiques du PNLP

I-2-3-4 Les principales combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) [2]

- la combinaison Artesunate + Amodiaquine (AS+AQ)
- la combinaison Artémether + Luméfantine (AT+LU)
- la combinaison Artesunate +sulfadoxine-pyriméthamine (AS + SP)
- la combinaison Mefloquine + Sulfadoxine-pyriméthamine (Me +SP)

I-3 Notion sur prescription

I-3-1 Origine de la prescription [4]

La médecine et la pharmacie étaient confondues au cours des siècles. Elles étaient exercées par la même personne. Hippocrate, père fondateur de la médecine à préparé des médicaments.

Claudus-Galenus, qui était le médecin de Marc Aurèle empereur romain s'est particulièrement intéressé à la préparation des formes pharmaceutiques à son temps. Avec l'évolution des connaissances scientifiques, la médecine et la pharmacie ont été séparées.

Cette séparation s'est opérée très lentement et de façon paisible, selon les pays. C'est ainsi que les pharmaciens se sont occupés de la préparation et de la délivrance des médicaments. Le Médecin, le Chirurgien dentiste, la sage femme, le Vétérinaire qui sont inscrits à leurs ordres respectifs prescrivent dans la limite de leur compétence et suivant une liste établie.

Le pharmacien délivre soit des médicaments préparés à l'avance, soit extemporainement.

I-3-2 Définition Juridique du Médicament : [4]

En se référant à l'article 511 du code de la santé publique, l'article 34 du décret 91-106/PRM du 15 Mars 1991, a défini médicament « Toute substance, ou drogue ou composition chimique présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic ou restaurer, corriger ou modifier leur fonction » sont également considérés comme médicaments, les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques et biologiques ne constituant pas elles-mêmes des médicaments mais dont les propriétés confèrent à ces produits soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique, soit des propriétés de repas d'épreuves.

I-3-3 Cadre législatif de la prescription : [4]

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

I-3-4 Avancements officiels relatifs à la prescription.

Les textes qui règlementent la prescription au Mali sont très mal connus des personnels sanitaires dans la pratique quotidienne n'importe quel agent de la santé peut prescrire.

Actuellement les textes qui résument la prescription sont les suivants :

- le décret n° 91-106/PRM de Mars 1991 portant organisation de l'exercice privé des professions sanitaires et suivant l'arrêté N° 4318/MSP-AS-PF/CAB du 03 Octobre 1991 fixant les modalités d'organisation de l'exercice privé des professions sanitaires dans le secteur pharmaceutique et d'opticien lunetier .
- Dans le sens des textes submentionnés, le pharmacien ne peut délivrer des produits ou des préparations contenant des substances que sur présentation d'une ordonnance d'un médecin ou d'un vétérinaire.

Toute fois les chirurgiens dentistes et les sages-femmes peuvent prescrire sur ordonnance certaines substances des tableaux A,B et C dont la liste sera fixée par décision du Ministre chargé de la santé publique après avis de l'ordre national des Médecins et celui des chirurgiens dentistes et des sages femmes.

Il faut noter que les médicaments des tableaux A,B,C ont fait l'objet d'une nouvelle classification

Selon la nouvelle réglementation en France par le décret du 29 décembre 1988 et son Arrêté d'application du 22 Février 1990 fixant les substances vénéneuses comme suit.

- Liste 1 : Correspondant aux médicaments et substances toxiques (tableau A)
- Liste 2 : Correspondant aux médicaments et substances dangereuses (tableau B)

- Liste 3 : Correspondant aux stupéfiants (tableau c)

I-3-5 Prescripteurs tolérés : [4]

Certains agents, en raison de la responsabilité de leur fonction, sont autorisés à prescrire certains médicaments des tableaux A, B et C. cette dérogation concerne les infirmiers d'Etat et les infirmiers du 1^{er} Cycle. La lettre circulaire 2404/DNSP du 30 octobre, autorise le personnel paramédical à prescrire sur ordonnance des produits du diagnostic médical considéré comme médicaments.

Sont visés par exemple des produits opacifiants utilisés en radiologie.

I-3-6 Conception de médicaments essentiels: [4]

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit les médicaments essentiels comme étant des médicaments sûres, fiables et qui :

- Répondent aux besoins réels et courants
- Ont une valeur thérapeutique significative
- Sont d'un niveau acceptable de sécurité

C'est en 1978 que l'OMS a publié la première liste des médicaments essentiels. Elle comprend environ deux cent (200) médicaments essentiels sous le nom de génériques capables d'après l'OMS de répondre avec les meilleurs rapports coût/efficacité.

Au Mali, en 1989, une liste de 60 médicaments a été élaborée par les autorités. Elle devrait remplacer environ 356 spécialités pharmaceutiques sur quelques 1200 commercialisés au Mali.

En 1991, le gouvernement a adopté des textes juridiques fixant la liste des médicaments essentiels en nom générique (189). Formes et dosages confondus, qui seront seuls exonérés d'impôt et taxe douanières interdisant l'importation par la pharmacie populaire du Mali (PPM) de 350 équivalents en Spécialités correspondant aux médicaments libellés en DCI.

La dernière liste fut révisée au Mali par Arrêté N° 04-0563/MS-SG du 17 Mars 2004, fixant la liste des médicaments essentiels en dénomination commune international (DCI) et indiquant leur niveau dans la pyramide sanitaire

L'existence d'une liste de médicaments essentiels ne signifie pas que les autres médicaments n'ont aucune utilité, mais que dans le cadre de la politique nationale donnée, ces médicaments sont les plus appropriés pour le traitement des maladies courantes et doivent être financièrement, géographiquement et physiquement accessible conformément à l'objectif général de la Politique Pharmaceutique Nationale

A - METHODOLOGIE :

1/ cadre d'étude :

Notre étude s'est déroulée au centre de santé de référence de la commune III et au centre de santé communautaire de Dravéla-Bolibana.

La commune III couvre une superficie d'environ 23 km² soit 7% de la superficie du district compte 119.287 habitants et comporte 22 quartiers.

La commune III est l'une des communes les plus dotées en infrastructures sanitaires et comptent les centres d'état civil.

Les activités économiques dominantes sont le maraichage, le commerce et les services.

La population est cosmopolite et presque toutes les ethnies s'y côtoient dans une parfaite symbiose.

Elle renferme aussi un grand nombre d'intellectuels de l'administration coloniale.

La majorité de la population est jeune.

2- Type et Durée de l'Etude :

Il s'agit d'une étude transversale à vocation rétrospective de six (6) mois allant de Juillet 2007 à Décembre 2007

3 - Critère d'inclusion des patients:

Tous les patients soignés pour paludisme simple pendant la période d'étude dans les centres retenus.

4-Critères de non inclusion :

- les patients soignés pour paludisme grave
- les patients souffrants d'autres affections

5-Collecte des données :

Les données ont été collectées à partir des registres de consultation tenus par les personnels soignants des différents centres.

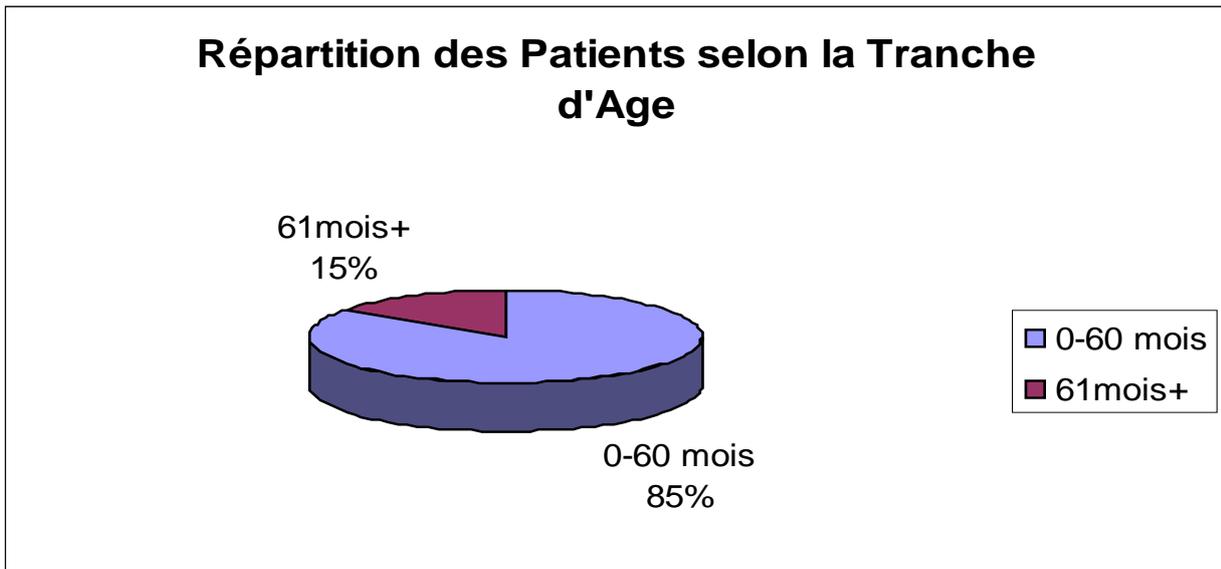
6-Analyse des données :

Les données ont été analysées sur épi info version33,

B-RESULTATS :

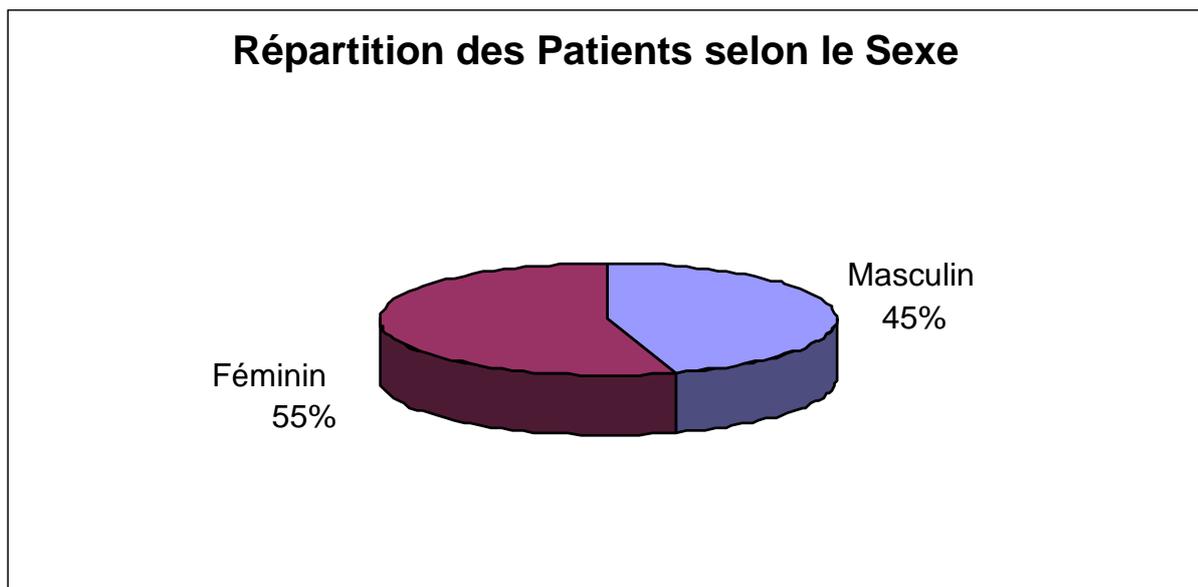
a- Centre de Santé de Référence de la commune III

Figure I :



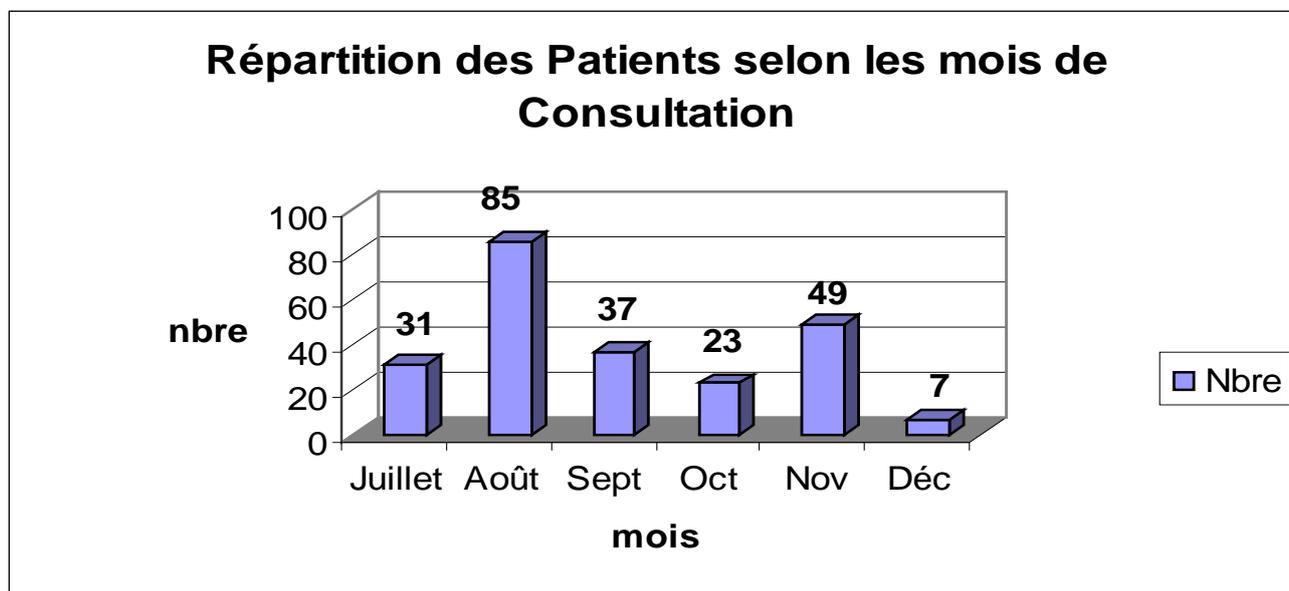
La tranche d'âge la plus représentée était celle de 0 à 60 mois avec un pourcentage de 85%.

Figure II :



Le sexe le plus représenté était le sexe féminin avec un pourcentage de 55%

Figure III :



le mois d'Aout a été le mois pendant lequel nous avons relevé le plus grand nombre de cas de paludisme simple soit 85 cas

Tableau I : répartition de l'échantillon selon les confirmations biologiques demandées

Test (Frottis GE ou TDR)	Fréquence	Pourcentage (%)
Oui	2	0.9
Non	230	99.1
Total	232	100

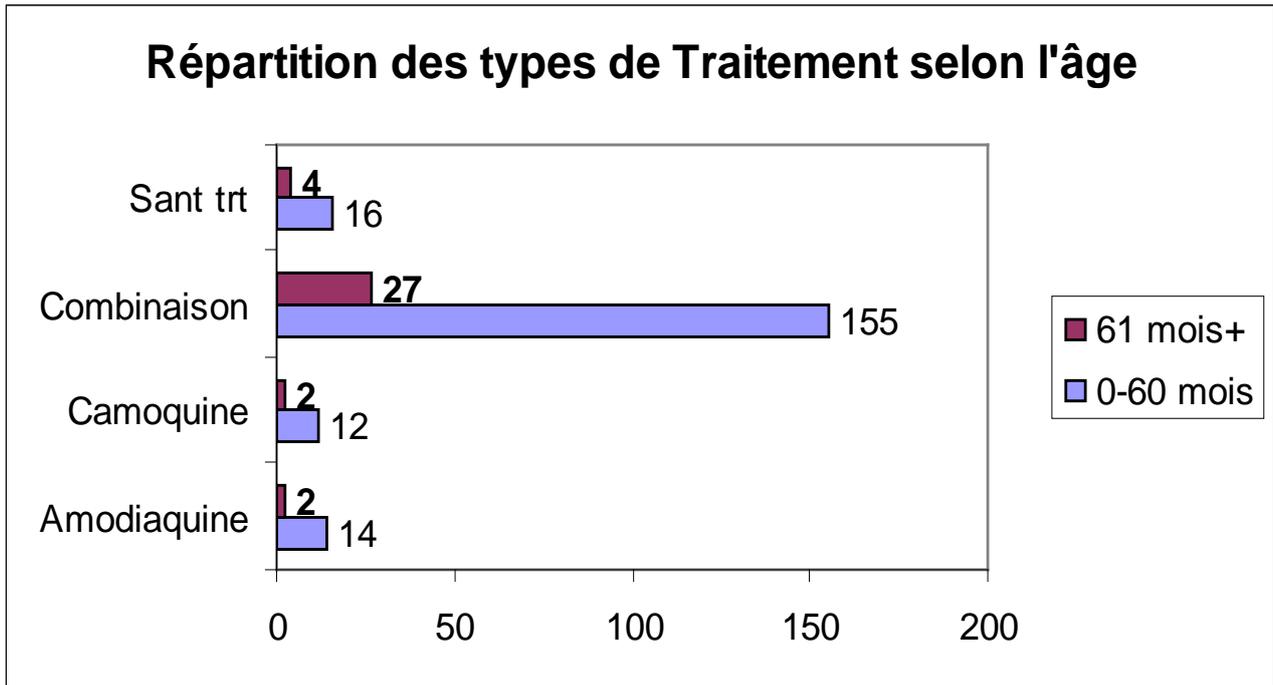
Deux confirmations biologiques ont été seulement demandées.

Tableau II : répartition des tests selon l'âge

Test (Frottis GE ou TDR)	0 à 60mois	61 mois et +	TOTAL
Oui	1	1	2
Non	196	34	230
Total	197	35	232

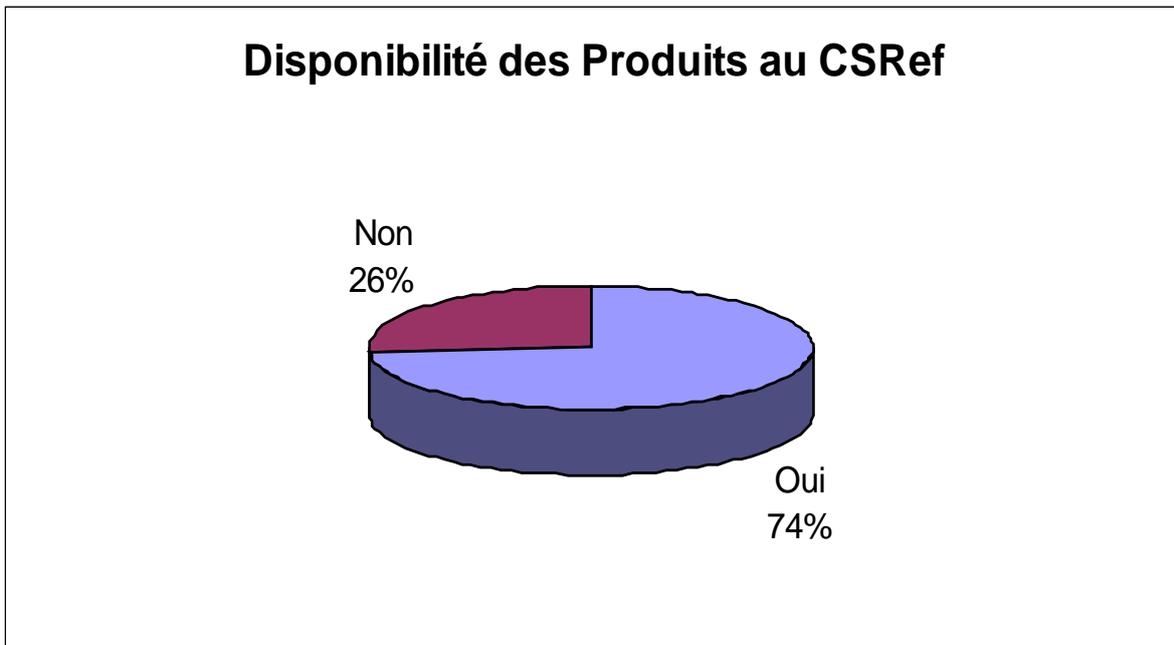
Une seule confirmation biologique a été demandée et le résultat a été négatif pour les enfants de 0 à 60 mois.

Figure IV :



182 combinaisons thérapeutiques à base d'Artémisinine ont été prescrites dont 27 pour les enfants de 0 à 60 mois.

Figure V :



La majorité des antipaludiques prescrit était disponible au centre avec un pourcentage de 74%.

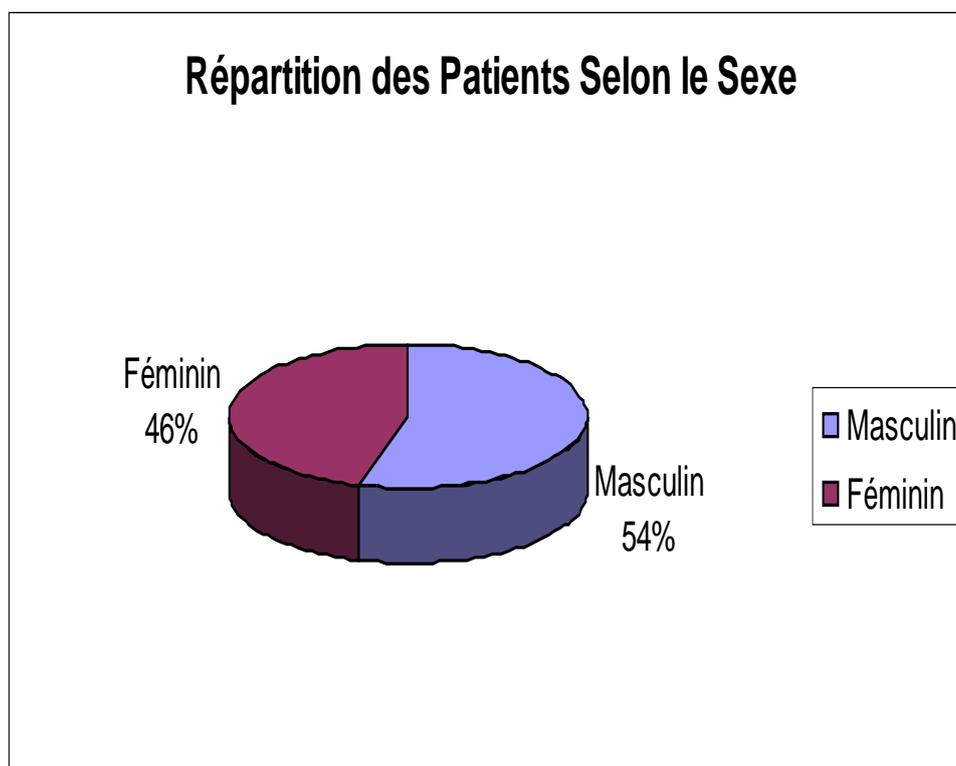
b-Centre de Santé Communautaire de la commune III

Tableau III : répartition de l'échantillon selon l'âge

AGE	FREQUENCE	POURCENTAGE (%)
0 à 5ans	123	19,5
6 à 13ans	89	14,1
≥ 14 ans	419	66,4
Total	631	100

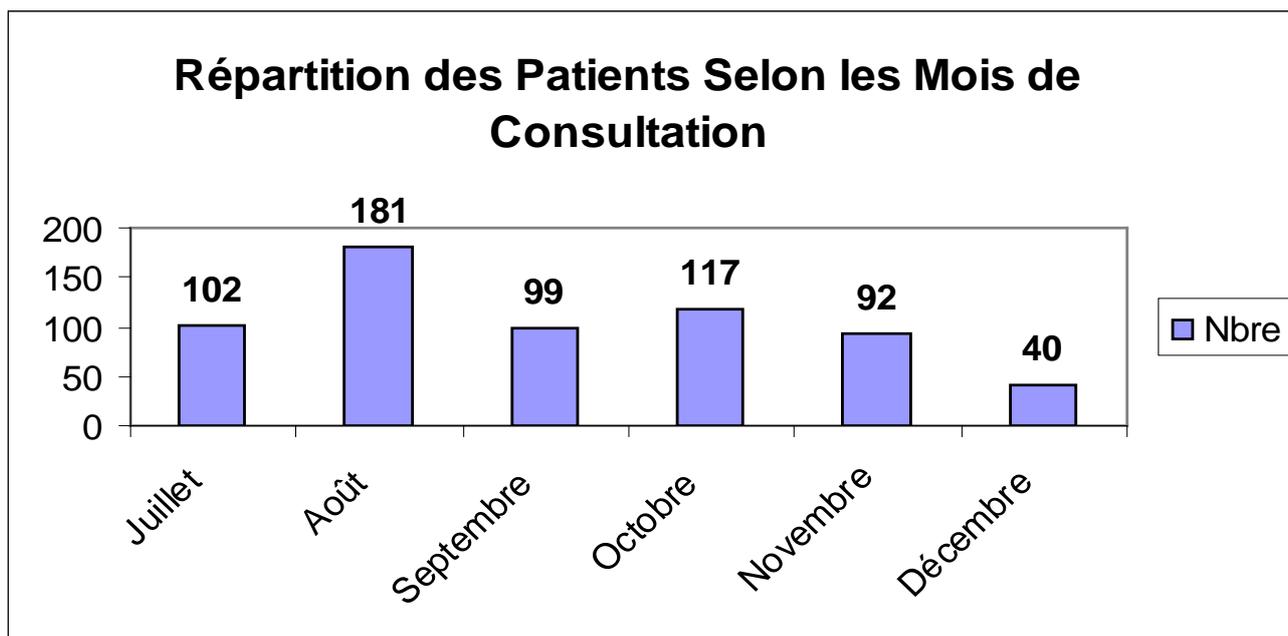
La tranche d'âge la plus représentée était celle des ≥ 14 ans avec un pourcentage de 66,4 %

Figure VI :



Le sexe masculin était plus nombreux avec un pourcentage de 54 %

Figure VII :



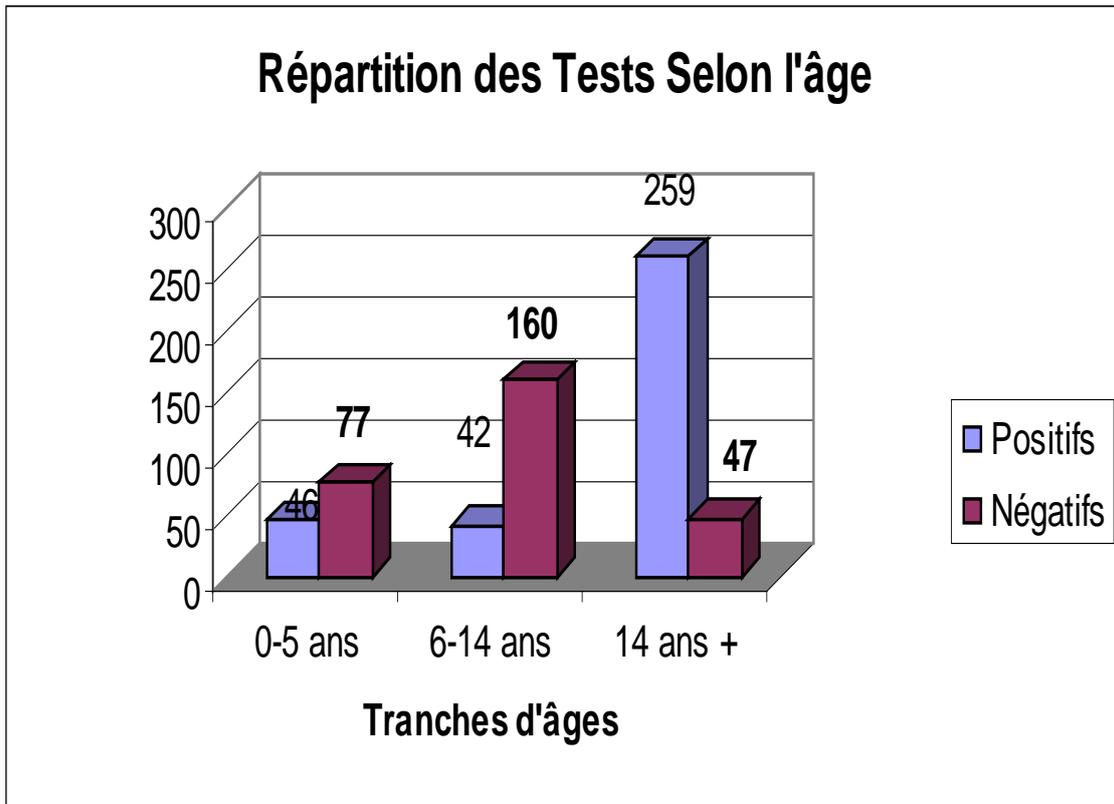
C'est au mois d'Août que nous avons recensé le plus grand nombre de cas paludisme simple soit 181 cas

Tableau IV: répartition de l'échantillon selon les confirmations biologiques demandées

Test (Frottis GE ou TDR)	Fréquence	Pourcentage (%)
Oui	347	55
Non	284	45
Total	631	100

Les confirmations biologiques ont été demandées dans plus de la moitié des cas soit , 55%

Figure VIII :



La majorité des confirmations biologiques a été demandée aux patients de la tranche d'âge de 14ans et plus soit 259 confirmations biologiques.

Tableau V : Répartition des résultats selon la tranche d'âge

Résultat	0 – 5 ans	6 –13ans	14 ans et plus	Total
Positif	37	42	257	336
Négatif	9	0	2	11
Total	39	42	259	347

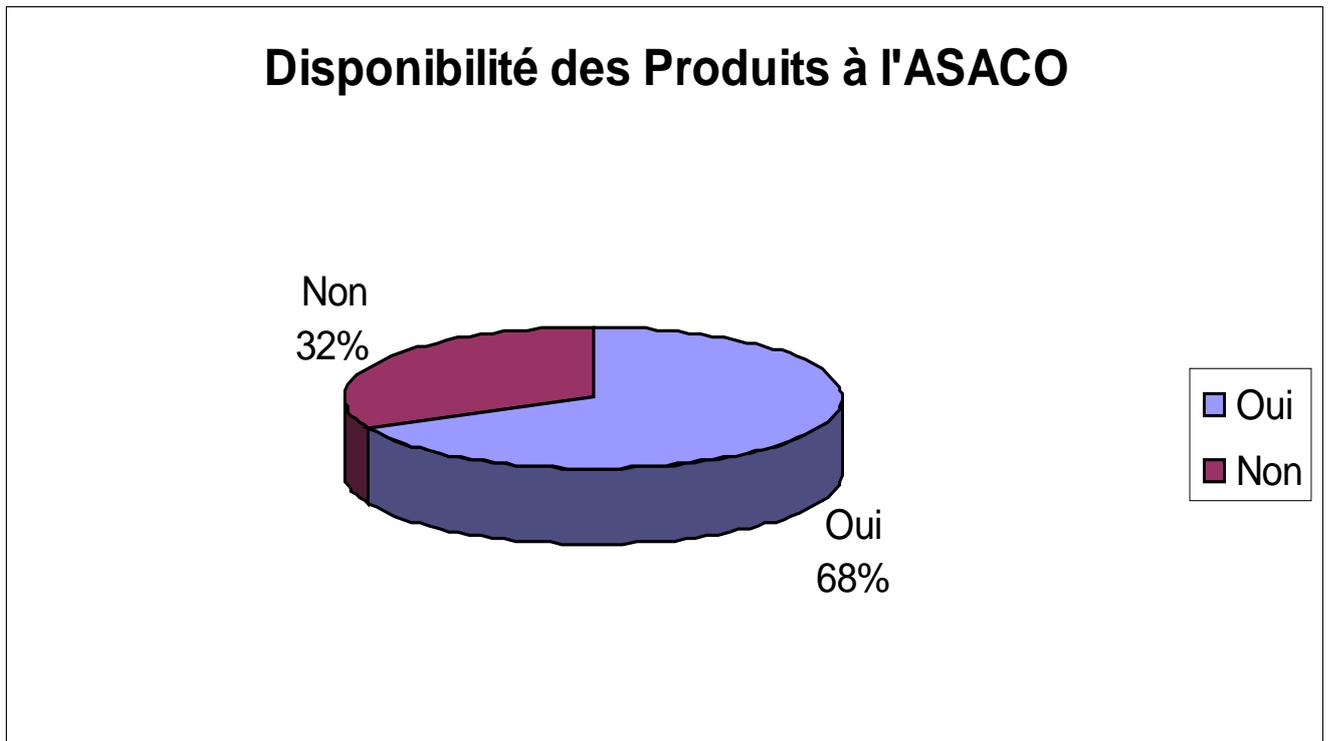
Dans la tranche d'âge de 0 – 5 ans, 46 confirmations biologiques ont été demandées dont 37 sont positives.

Tableau VI :Répartition des types de traitement selon l'âge

Types de traitement	0- 5 ans	6 – 13 ans	14 ans et plus	Total
Afridoxine	0	2	6	8
Alaxin	1	0	0	1
Amodiaquine	1	1	0	2
Arinate	1	1	2	13
Arsiquinoforme	0	5	7	2
Artesiane	1	3	5	9
Artesunate	0	1	1	2
Camoquine	6	0	0	6
Toutes les CTA	103	65	308	476
Malarix	0	0	1	1
Paulquine	0	0	2	2
Plasmotrim	1	4	0	5
Quinimax	4	5	54	63
SP	0	1	2	3
Non indiqué	5	6	27	38
Total	123	419	89	631

Les médicaments les plus prescrits sont les combinaisons soit 476 prescriptions

Figure IX



La majorité des produits était disponible au centre avec un pourcentage de 68%

C – COMMENTAIRE ET DISCUSSION

L'échantillon était constitué de 863 cas dont 232 au niveau du centre de santé de référence de la commune III et 631 au niveau du Centre de Santé Communautaire de Dravela Bolibana

A : CS Ref :

-L'étude a montré que la tranche d'âge de 0 à 60 mois était la plus représentée avec un pourcentage de 85% (figure I) .

Cela pourrait être du au fait que le paludisme touche beaucoup plus les enfants de moins de 5 ans et à l'absence de registre pour adulte pendant la période d'étude .Par contre selon Ogobara D et Sangho H (27) la majorité des patients étaient âgés de plus de 15 ans .

-Le sexe féminin était plus nombreux que le sexe masculin avec un pourcentage de 55% (Figure II) . Dans la littérature le sexe masculin était plus nombreux que le sexe féminin (27) .

- C'est au mois d'Août que nous avons relevé le plus grand nombre de cas de paludisme simple (figure III) . Cela s'explique par le fait que le mois d'Août constitue une période de très grande transmission de paludisme à cause de la saison de pluie. Dans Les études de SanghoH et OgobaraD, c'est au mois de juillet que le plus grand nombre de cas.

- Deux confirmations biologiques ont été demandées, une pour les enfants de 0 – 60 mois dont le résultat était négatif (tableaux I et II) .

Cela pourrait être du à la non disponibilité des tests au centre pendant notre période d'étude. Par contre les études de SanghoH et de OgobaraD(27) la confirmation biologique a été demandée pour la totalité des patients.

-La majorité des antipaludiques prescrits était les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine soit 182 prescriptions dont les 82, 5 % pour les enfants de 0 – 60 mois (figureIV)

Dans les études de SanghoH et de Ogobara D (27) la quinine était le médicament le plus prescrit (85%).

-La majorité des antipaludiques prescrits était disponible au centre avec un pourcentage de 74% (figure V) .Cela s'explique par le fait que le centre a été bien approvisionné en médicament.

B°) ASACODRAB :

-La tranche la plus représentée était celle de 14 ans et plus avec un pourcentage de 66,4 % (Tableau III) .Ce résultat est presque conforme au résultat de sanghoH et OgobaraD dans lequel les patients avaient plus de 15 ans (27)

-Le sexe masculin était plus nombreux que le sexe féminin avec un pourcentage de 54 % (figure VI) .Ce résultat est proche de celui trouvé par sanghoH et ogobaraD où le sexe masculin prédominait avec un pourcentage de 68 % (27)

-C'est au mois d'Août que nous avons recensé le plus nombre de cas de paludisme simple. (FigureVII) selon sangho H et ogobaraD (27) c'est au de juillet qu'il a été enregistré le plus grand nombre de cas de paludisme simple.

-347 confirmations biologiques ont été demandées. 46 confirmations biologiques pour les enfants de 0- 5 ans dont 37 résultats étaient positifs (tableaux IV, V, figureVIII) .Par contre selon sanghoHet ogobaraD la confirmation biologique a été demandé dans la totalité des cas.

-La majorité des médicaments était les combinaisons thérapeutiques dont les 21,6% pour les enfants de 0 – 5 ans (tableau VI) par contre dans la littérature (27) la quinine était le médicament le plus prescrit (85%).

-La majorité des antipaludiques prescrits était disponible au centre de santé communautaire de dravela Bolibana avec un pourcentage de 68% (figure IX) .Cela est dû au bon approvisionnement du centre en médicament

III - CONCLUSION ET RECOMMANDATION :

1- Conclusion :

Notre étude a permis de conclure que les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine ont été largement prescrites pour le traitement des cas de paludisme simple dans les deux centres étudiés soit 78,4 % pour le CS Ref et 74,4 % pour l'Asacodrab .

Force est de constater que les confirmations biologiques n'ont pas été systématiques.

En effet deux confirmations biologiques seulement ont été demandées au centre de santé de référence de la commune III dont les résultats sont tous négatifs.

347 confirmations biologiques ont été demandées à l'Asacodrab dont 46 confirmations pour les enfants de 0 – 5 ans

Dans les deux centres les antipaludiques prescrits étaient disponibles avec des pourcentages de 74% pour le CS Ref et 68 % pour l'Asacodrab .

2- Recommandations

Aux Patients

- Dormir sous moustiquaires imprégnées d'insecticides
- Eviter l'automédication
- Se rendre aux centres de santé et suivre des directives du prescripteur

Aux personnels Soignants

- Informer les patients sur les mesures préventives
- Suivre des directives du programme national de lutte contre le paludisme
à savoir : Prescription de combinaisons thérapeutiques à Base d'artémisinine après confirmation Biologique ou test de diagnostic rapide (TDR) là ou il n'y a pas de laboratoire .

Aux Autorités

- Faire la promotion de moustiquaires imprégnées d'insecticide
- Informer suffisamment les personnels soignants sur les directives du programme
- Mettre en place des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine adaptées aux enfants.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Monographie de la commune III 2005
- 2- politique nationale de lutte contre le paludisme
- 3- cours de pharmacie hospitaliere2007
- 4- fréquence de prescription des anti-inflammatoires chez les sportifs de 1 division au Mali thèse de pharmacie présentée et soutenue publiquement par Mr Abdoul Wagab Sow 2006
- 5-A global strategy for malaria control Geneva world health organisation 1993
- 6- bloland PB et al beyond cloroquine implications of drug resistance for evaluating malaria therapy efficacy and treatment policy in Africa journal of infection diases
- 7- Marsh k et al malaria disaster in Africa Lancet 1998
- 8-white N.Antimalarial drug resistance and combination chemotherapy
- 9- whit N.J et al Artemisinin and its derivatives as antimalarial drug:report of a ajoint TD/DMP/TDR informal consultation Geneva , world Health organization .1998
- 10-Price RN et al .Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility lancet 1996.
11. Mc Intosh HM . Olliaro P. Artemisinin derivatives for treating Uncomplicated malaria . Cochrane Database System Review 2000.
- 12- Ashton M et al Artemisinin Kinetics and dynamics during oral and rectal of Uncomplicated malaria.Clinical Pharmacology and therapeutics 1996.
- 13- be Vries PJ et al. The pharmacokinetics of a single dose of artesnisinin in patients with Uncomplicated falciparum malaria. Journal of tropical Medicine and hygiene 1997.
- 14-nosten F. artemisinin large community studies.Transaction of the royal society of tropical Medicine and hygiene 1991

- 15-**Mc gready R et al artemisinin derivatives in the treatment of falciparum malaria in pregnancy transactions of royal society of tropical medicine and hygiene 1998
- 16-**Na banychang K et al pharmacokinetic of artemether after oral administration to healthy thai males and patients with acute uncomplicated falciparum malaria
- 17-**Teja-Isavaaharm P et al comparative bioavailability of oral rectal and intramuscular artemether in healthy subjects
- 18-**brewer TG et al. Fatal neurotoxicity of arteether and artemether
- 19-** hientt with nj qinghaosu Lancet 1993
- 20-**Winstanley PA et al the toxicity of amodiaquine its principals metabolites towards Mononuclear leucocyte granulocyte. Monocyte colony forming units
- 21-** wernsdorfer WH Trigg p r. Recent progress of malaria research
- 22-** advances in malaria chemotherapy Report of a who scientific Group
- 23-**Les antipaludique cours de chimie therapeutique 2005-2006
- 24-** white NJ von vugtM Ezzet F clinical pharmacokinetic
- 25-**coartem tablets integrated summary of safety basle Novartis pharma AG
- 26-**obligation dinformer le grand public sur lartemisinine et ses derives Pr Sideye Maiga
- 27-** Attitudes et pratiques du personnel de sante devant les cas de paludisme simple dans le cercle Niono au Mali par SanghoH et Ogobara DOUMDO 1997
- 28-**Manuel de prise en charge des cas de paludisme dans les formations sanitaires
- 29-**Green wood BM ,Bojand K,whity cjm TARJET GAT. Malaria Lancet 2005
- 30-**su KN :Kain KC,Keystone JS Malaria.CMA2004,11 :1693-70j

- 31-SnowR ,GueraCA,Nour AM Miiging Hg and SI.The global distribution of clinical episodes plasmodium falciparum malaria**
- 32-Mouchet J.carnavaleP,coosemans M et L .biodiversite du paludisme dans le monde
In :Impact malaria Paris : jonh libbeye, 2004 :118-200**
- 33-breman JG : the ears of hippotamus, manifestations ,determinants and estimates of Malaria Burden :AMJ Tropical Med Hgg2001 :61 :1-11**

FICHE D'ENQUETE N° _____/

Date _____

Enquêteur : _____

I - Identification du Centre

Centre de Santé de Référence de..... Commune.....

Centre de Santé Communautaire de.....

II - Identification du Patient

Nom.....Prénom.....Age.....jours ou Mois.....Sexe : F M

Motif de Consultation.....

Paludisme présumé.....

Confirmation biologique :	TDR	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Résultat <input type="checkbox"/>
	G.E	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Résultat <input type="checkbox"/>
	Frottis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Résultat <input type="checkbox"/>

Anti paludiques prescrits

Désignation	Formes Galéniques	Dosage	Posologie	Durée du Traitement

Disponibilité des produits au niveau du centre Oui Non

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : SINENTA

PRENOM : FATIMATA

Titre de la thèse : Fréquence de prescription des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine au centre de santé de référence de la commune III et un centre de santé communautaire de la commune III du district de Bamako de juillet à décembre 2007

Année Universitaire : 2007 – 2008

Ville de Soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

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

Secteur d'intérêt : Paludisme

RESUME

Notre étude a porté sur la prise en charge des cas de paludisme simple dans deux centres de la commune III du district de Bamako. Elle a porté sur 863 cas avec 631 au niveau du centre de santé de référence de la commune III et 232 au niveau du centre de santé communautaire de Dravela Bolibana .

La plupart des antipaludiques prescrits était les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine avec respectivement : 182 combinaisons CTA dont 27 pour les enfants de 0- 60 ans au niveau du CsRéf et 476 CTA dont 123 pour les enfants de 0 – 5 ans à l'ASACODRAB. Deux confirmations Biologiques seulement ont été demandées au Cs Réf et 347 confirmations à l'ASACODRAB.

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 !