

**Ministère des Enseignements Secondaire,  
Supérieur et de la Recherche Scientifique**

**République du Mali**

-----  
**Université de Bamako**  
-----

-----  
**Un Peuple - Un But - Une Foi**

**Faculté de Médecine, de Pharmacie et  
d'Odonto-Stomatologie**



**Année Universitaire 2007/2008  
Thèse**

**N°...../2008**

***TITRE :***

***ANALYSE DE LA PRESCRIPTION DES DERIVES DE  
L'ARTEMISININE ET LEURS COMBINAISONS  
THERAPEUTIQUES DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME  
SIMPLE AU CENTRE DE SANTE DE REFERENCE DE KATI***

**Thèse présentée et soutenue publiquement le ----/----/2008  
devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-  
Stomatologie**

***Par Mr Klétigui Casimir Dembélé***

**Pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat).**

***Jury :***

**Président : Pr. Moussa Harama**

**Membre : Dr. Saibou Maïga**

**Dr. Abdoulaye Koné**

**Directeur : Pr. Elimane Mariko**

# SOMMAIRE

*Analyse de la prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple au CSRef de Kati*

## SOMMAIRE

	<i>Pages</i>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>OBJECTIFS .....</b>	<b>3</b>
<b>GENERALITES .....</b>	<b>4</b>
<b>A/ Rappel sur le paludisme</b>	
<b>1 Définition .....</b>	<b>4</b>
<b>2 Agent pathogène .....</b>	<b>4</b>
<b>3 Vecteur .....</b>	<b>4</b>
<b>4 Cycle évolutif des plasmodies .....</b>	<b>4</b>
<b>4.1 Chez l'homme .....</b>	<b>4</b>
<b>4.1.1 Phase exo-érythrocytaire .....</b>	<b>5</b>
<b>4.1.2 Phase endo -érythrocytaire .....</b>	<b>5</b>
<b>4.2 Chez l'anophèle .....</b>	<b>5</b>
<b>5 Physiopathologie du paludisme .....</b>	<b>6</b>
<b>5.1 Accès palustre simple .....</b>	<b>6</b>
<b>5.2 Neuropaludisme .....</b>	<b>7</b>
<b>5.3 Complication rénale .....</b>	<b>8</b>
<b>5.4 Splénomégalie tropicale .....</b>	<b>9</b>
<b>5.5 Immuno-suppression d'origine palustre .....</b>	<b>9</b>
<b>6 Anatomie pathologie du paludisme .....</b>	<b>10</b>
<b>7 Groupes à risque .....</b>	<b>11</b>
<b>8 Répartition géographique dans le monde .....</b>	<b>12</b>
<b>8.1 Afrique .....</b>	<b>12</b>
<b>8.2 Amérique .....</b>	<b>12</b>
<b>8.3 Océanie .....</b>	<b>13</b>
<b>8.4 Asie .....</b>	<b>13</b>
<b>8.5 Europe .....</b>	<b>13</b>
<b>9 Formes étiologiques .....</b>	<b>13</b>
<b>Paludisme à P.vivax .....</b>	<b>13</b>
<b>Paludisme à P.ovale .....</b>	<b>15</b>
<b>Paludisme à P.malariae .....</b>	<b>15</b>
<b>Paludisme à P.falciparum .....</b>	<b>16</b>
<b>10 Formes cliniques .....</b>	<b>17</b>
<b>10.1 Neuropaludisme ou accès pernicieux .....</b>	<b>17</b>
<b>10.2 Paludisme viscéral évolutif .....</b>	<b>18</b>
<b>10.3 Néphropathie palustre .....</b>	<b>18</b>
<b>10.4 Fièvre bilieuse hémoglobinurique .....</b>	<b>18</b>
<b>10.5 Formes associées .....</b>	<b>18</b>

• Paludisme dû à plusieurs souches plasmodiales.....	18
• Paludisme et salmonélose .....	19
• Paludisme et hépatite virale .....	19
• Paludisme associé à une amibiase .....	19
10.6 Forme selon le terrain .....	19
• Paludisme de la femme enceinte .....	19
• Paludisme de l'enfant .....	19
• Paludisme congénital.....	20
• Paludisme des aéroports .....	21
• Paludisme des prémuni .....	21
• Paludisme des sujets immunodéprimés et des opérés	21
11 Diagnostique du paludisme au laboratoire .....	22
11.1 Diagnostic parasitologique.....	
11.1.1 Goutte épaisse.....	22
11.1.2 Frottis mince.....	22
11.2 Diagnostic sérologique .....	22
12 Profil épidémiologique au Mali .....	24
13 Schéma thérapeutique curatif du paludisme .....	24
14 Protocole de traitement du paludisme non compliqué ou paludisme simple.....	25
14.1 Signes .....	25
14.2 Analyse recommandés.....	25
14.3 Traitement recommandé.....	26
14.4 Quelques conseils à donner aux patients.....	26
15 Traitement des accès palustres répété.....	27
16 Traitement d'une fièvre bilieuse hémoglobinurique .....	28
17 Traitement du paludisme viscéral évolutif .....	28
18 Traitement des accès palustres pernicioeux .....	29
19 Antipaludiques .....	30
19.1 Définition .....	30
19.2 Classification .....	30
19.2.1 Schizonticides érythrocytaires .....	30
19.2.1.1 Les amino-4-quinoléines.....	30
- la chloroquine .....	30
-l'amodiaquine .....	30
a) Propriétés pharmacologiques .....	30
b) Mécanisme d'action.....	31
c) Pharmacocinétique .....	31
d) Posologie .....	31

e) Effets secondaires .....	31
f) Présentation.....	32
<b>19.2.1.2 Les amino-alcools .....</b>	<b>32</b>
- la quinine .....	32
- l'halofantrine.....	32
- Mefloquine.....	32
<b>19.2.1.3 Les antifolates.....</b>	<b>32</b>
a) Antifoliques .....	33
b) Antifoliniques.....	33
<b>19.2.1.4 les Antibiotiques .....</b>	<b>33</b>
<b>19.2.1.5 Les dérivés de l'artémisinine .....</b>	<b>33</b>
a) Artéméther .....	33
a-1) Origine.....	33
a-2) Propriétés physico-chimiques .....	34
a-3) Classification.....	34
a-4) Pharmacocinétique .....	35
a-4-1) Absorption .....	35
a-4-2) Distribution.....	35
a-4-3) Biotransformation .....	35
a-4-4) Elimination .....	35
a-5) Mécanisme d'action.....	35
a-6) Nature des effets .....	36
a-7) Résistance.....	36
a-8) Indication .....	36
a-9) Modalité d'emploi.....	36
a-10) Contre indication .....	36
a-11) Synonyme .....	36
a-12) Présentation .....	36
b) Artésunate.....	37
b-1) Origine .....	37
b-2) Propriétés physico-chimiques .....	37
b-3) Pharmacocinétique.....	37
b-4) Mécanisme d'action.....	37
b-5) Indication .....	38
b-6) Modalité d'emploi.....	38
b-7) Contre-indication.....	38
b-8) Effets indésirables.....	38
b-9) Synonyme.....	38
b-10) Présentation .....	38
<b>19.2.2 Schizonticides hépatiques.....</b>	<b>38</b>

- la primaquine .....	38
- le proguanil.....	39
- la doxycycline .....	39
<b>19.3 Combinaisons thérapeutiques antipaludiques.....</b>	<b>39</b>
<b>19.3.1 Définition .....</b>	<b>39</b>
<b>19.3.2 Combinaisons à base d'artémisinine .....</b>	<b>39</b>
<b>19.3.3 Raisonnements pour les combinaisons thérapeutiques antipaludiques .....</b>	<b>40</b>
<b>19.3.4 Combinaisons thérapeutiques recommandées par l'OMS40</b>	
<b>A. Artésunate + SMP .....</b>	<b>40</b>
<b>A.1 Artésunate.....</b>	<b>40</b>
<b>A.2 SMP.....</b>	<b>41</b>
<b>A.3 Pyriméthamine .....</b>	<b>42</b>
<b>B. Artésunate + luméfantrine .....</b>	<b>42</b>
- Pharmacologie.....	43
- Posologie.....	43
- Effets secondaires possibles.....	43
<b>C. Artésunate + Amodiaquine .....</b>	<b>43</b>
<b>C.1 Indications thérapeutiques.....</b>	<b>43</b>
<b>C.2 Posologie et durée du traitement .....</b>	<b>44</b>
<b>C.3 Mode et voie d'administration.....</b>	<b>44</b>
<b>C.4 Contre-indication.....</b>	<b>44</b>
<b>C.5 Mises en garde et précautions particulières d'emploi45</b>	
<b>C.5.1 Amodiaquine.....</b>	<b>45</b>
<b>C.5.2 Artésunate.....</b>	<b>45</b>
<b>C.6 Grossesse et allaitement .....</b>	<b>45</b>
- Grossesse .....	45
- Allaitement .....	45
<b>C.7 Effets indésirables.....</b>	<b>45</b>
a) Liés à l'amodiaquine.....	45
b) Liés à l'artésunate.....	46
<b>C.8 Surdosage.....</b>	<b>46</b>
a) Amodiaquine .....	46
b) Artésunate .....	46
<b>C.9 Propriétés pharmacologiques .....</b>	<b>47</b>
a) Propriétés pharmacodynamiques .....	47
• Liées à l'amodiaquine .....	47
• Liées à l'artésunate .....	47
b) Propriétés Pharmacocinétiques .....	48

• Amodiaquine .....	48
• Artésunate .....	48
<b>D. Artésunate + méfloquine.....</b>	<b>48</b>
<b>1 Indication.....</b>	<b>48</b>
<b>2 Contre indication.....</b>	<b>49</b>
<b>3 Comment utilisé Artéquin .....</b>	<b>49</b>
<b>4 Précaution d'emploi .....</b>	<b>49</b>
<b>5 Grossesse et allaitement .....</b>	<b>49</b>
<b>6 Effets indésirables .....</b>	<b>50</b>
<b>7 Présentation.....</b>	<b>50</b>
<b>20. Résistances aux antipaludiques .....</b>	<b>50</b>
<b>20.1 Définition .....</b>	<b>50</b>
<b>20.2 Conditions d'apparition des résistances aux antipaludiques</b>	<b>51</b>
<b>20.3 Mécanisme de la chimiorésistance.....</b>	<b>52</b>
<b>20.4 Chimiorésistance au Mali .....</b>	<b>53</b>
<b>21. Chimio prophylaxie du paludisme .....</b>	<b>53</b>
<b>22. Toxicologie.....</b>	<b>54</b>
- Méfloquine.....	54
- Pyriméthamine.....	55
<b>23. Structures chimiques .....</b>	<b>56</b>
<b>B/ Généralité sur la prescription.....</b>	<b>57</b>
<b>METHODOLOGIE .....</b>	<b>58</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>62</b>
<b>COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS .....</b>	<b>73</b>
<b>CONCLUSIONS .....</b>	<b>76</b>
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>77</b>
<b>ANNEXE .....</b>	<b>78</b>

# ABREVIATIONS

*Analyse de la prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple au CSRef de Kati*



## ABREVIATIONS

<b>/h</b>	par heure
<b>ADN</b>	acide désoxyribo nucléique
<b>Amp</b>	ampoule
<b>AS</b>	artésunate
<b>Av J-C</b>	avant Jésus Christ
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier universitaire
<b>Comp ou Cp ou Lactab</b>	comprimé
<b>CQ</b>	chloroquine
<b>CSAR</b>	centre de santé d'arrondissement revitalisé
<b>CSCOM</b>	centre de santé communautaire
<b>CSRef</b>	centre de santé de référence de Kati
<b>CTA</b>	combinaison thérapeutique à base d'artémisinine
<b>DCI</b>	dénomination commune internationale
<b>FMPOS</b>	Faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie
<b>Hbts</b>	habitants
<b>HGT</b>	hôpital Gabriel Touré
<b>IgM</b>	immunoglobuline de type M
<b>IM</b>	intramusculaire
<b>INJ</b>	injectable
<b>IV</b>	intraveineux
<b>J</b>	jour (s)
<b>MDAC</b>	Ministère de la défense et des anciens combattants
<b>Mg/j</b>	milligramme par jour
<b>MRTC</b>	Malaria Research and Training Center
<b>OMS</b>	organisation mondiale de la santé
<b>PMI</b>	protection maternel et infantile
<b>SMP</b>	sulfaméthoxypyrazine
<b>SP</b>	sulfadoxine pyriméthamine
<b>SSP</b>	soins de santé primaire

HOMMAGES  
AUX  
MEMBRES DU JURY

*Analyse de la prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs  
combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple au  
CSRef de Kati*

**A notre maître et président du jury**

**Pr. Moussa HARAMA**

**Pr. Chargé de cours et travaux pratiques de chimie organique et de  
chimie analytique qualitative à la FMPOS,  
Responsable de l'enseignement de chimie à la FMPOS**

Honorable maître,

Nous sommes comblés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider le jury de ce modeste travail malgré vos multiples occupations. A ce titre, votre choix n'est pas fortuit, vos qualités pédagogiques, scientifiques et humaines font de vous une référence.

La clarté de vos cours de chimie nous ont tant émerveillé et font de vous un homme respecté et admiré de vos étudiants que nous sommes.

Veillez agréer, cher maître, l'expression de notre profonde admiration.

**A notre maître et juge**

**Dr. Saïbou MAIGA, Pharmacien de l'officine du point G  
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. Abdoulaye KONE, médecin généraliste au centre de santé de**  
**référence de Kati**

Honorable maître,

Nous avons bénéficié de votre courtoisie, votre sympathie et votre coopération tout le 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.

*Analyse de la prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple au CSRef de Kati*

**PLAN**

**INTRODUCTION**

**OBJECTIFS**

**GENERALITES**

**METHODOLOGIE**

**RESULTATS**

**COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS**

**CONCLUSION**

**RECOMMANDATIONS**

**ANNEXE**

**BIBLIOGRAPHIE**

# INTRODUCTION

*Analyse de la prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple au CSRef de Kati*

## **IMPORTANCE DU SUJET :**

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, plus de deux milliards de personnes sont exposées à l'infection palustre soit près de 30% de la population mondiale et environ 112 millions de cas de paludisme maladie par an ; on estime à un décès par paludisme toutes les 20 à 25 secondes dans le monde. [1]

L'OMS estime qu'en majorité, les décès qui sont causés par le paludisme, (90%) se produisent en Afrique au sud du Sahara et affectent surtout les enfants de moins de 5 ans [2].

Il est estimé que quatre enfants africains meurent du paludisme toutes les minutes[3] et les spécialistes estiment qu'en l'absence de stratégies efficaces d'intervention contre la maladie, le nombre de cas d'accès palustre va doubler durant les vingt prochaines années.[4]

Au Mali, le paludisme reste un problème majeur de santé publique puisqu'il est la première cause de mortalité et représente à lui seul 33 à 35% des consultations dans les centres de santé [5]. De même, il entrave la scolarité des enfants en étant à l'origine d'un taux d'absentéisme scolaire prononcé [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 membres du secteur privé et les ONG ont pour objectif principal de réduire de moitié le taux de mortalité causé par le paludisme dans le monde d'ici 2010, grâce à une meilleure disponibilité auprès de nos populations les plus pauvres d'une gamme de produits antipaludiques efficaces. [7]

En plus de la découverte des propriétés chimiques des organochlorés, organophosphorés, carbamates, pyrèthrine utilisés comme insecticides, [8] l'apparition des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans nos pays devraient permettre d'améliorer la prise en charge adéquate du paludisme de ralentir le développement de la résistance du plasmodium aux antipaludiques et de réduire la mortalité et la morbidité dues au paludisme. [9]

Cependant, ces médicaments sont largement consommés soit par automédication, soit par prescription médicale sans la confirmation du

*Analyse de la prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple au CSRef de Kati*

diagnostic de paludisme avec les risques d'anticiper la survenue de la résistance du parasite à ces médicaments, de favoriser le non respect de la durée du traitement ou de la posologie, d'augmenter les risques d'intoxication suite à des surdosages. [10]

Face à des rechutes et à l'apparition de souches résistantes de *Plasmodium*, ces médicaments à base d'artémisinine constituent un espoir et un alternatif aux antipaludéens classiques motivant ainsi cette étude qui s'est fixé comme objectifs



# OBJECTIFS

*Analyse de la prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple au CSRef de Kati*

## **OBJECTIFS**

### **1) Objectif général :**

Analyser la prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple au centre de santé de référence de Kati

### **2) Objectifs spécifiques:**

- Identifier les antipaludiques prescrits
- Recenser les dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques
- Déterminer la molécule la plus prescrite
- Faire des propositions pour une meilleure utilisation de l'artémisinine, ses dérivés et ses combinaisons thérapeutiques dans la cure du paludisme non compliqué.

*Thèse de Pharmacie 2007-2008 / Klétigui casimir Dembélé*

# GENERALITES

*Analyse de la prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple au CSRef de Kati*

## GENERALITES

### A/ Rappels sur le paludisme :

#### 1. Définition : [11].

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.

#### 2. Agent pathogène :

Les plasmodies sont des protozoaires appartenant à l'embranchement des sporozoaires, de la classe des hémosporidae, de l'ordre des hémosporida et de la famille des plasmodiidae.

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

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

#### 3. Le vecteur :

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

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 : Anophèles gambiae (sl), Anopheles funestus, Anophèles maculpennis, Anopheles arabiensis.

#### 4. Cycle évolutive des plasmodies [12] :

Les plasmodies sont des parasites intra cellulaires ayant un cycle de reproduction complexe se déroulant chez deux hotes 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) puis dans le sang (phase endo-érythrocytaire).

Analyse de la prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple au CSRef de Kati

#### **4.1.1 Phase exo érythrocytaire :**

Après la piqûre infectante d'un anophèle femelle, les sporozoïtes injectés regagnent les hépatocytes où ils se transforment en trophozoïtes exo érythrocytaire, 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<sup>er</sup> ordre qui sont libérés dans le sang circulant par éclatement des hépatocytes.

#### **4.1.2 Phase érythrocytaire ou endoérythrocytaire:**

Les mérozoïtes de 1<sup>er</sup> 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 à maturité 8 à 32 merozoïtes variables selon l'espèce plasmodiale ; après leur libération par l'éclatement du schizonte, les merozoïtes de 2<sup>ème</sup> 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 ovale*, 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'anophèle :**

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 macro gamétocytes quittent les érythrocytes réalisent leur division chromatinienne et se transforment en gamètes haploïdes ou gamètes femelles.

Les microgametocytes après une série très rapide de division donnent des gamètes males. Les gamètes males 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 la face externe formant l'oocyste. Après deux à trois jours, il s'entoure d'une paroi épaisse et subit une méiose. Après plusieurs mitoses, sont formés des sporozoïtes libérés par éclatement d'oocystes et regagnent la glande salivaire du moustique d'où ils seront injectés lors de la piqure infectante.



## **5. Physiopathologie du paludisme [13,14] :**

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 exoérythrocytaire (hépatique), demeure strictement asymptomatique et les seules manifestations cliniques décelables résultent de la schizogonie endoérythrocytaire. Pour une assez large part, la physiopathologie du paludisme a bénéficié ces dernières années des connaissances acquises grâce aux cultures de *P.falciparum*.

### **5.1 Accès palustre simple :**

Pour la fièvre, le facteur déclanchant est la libération, au moment de l'éclatement des hématies parasitées, du pigment malarique (hémozoïnes) qui se comporte comme une substance pyrogène agissant sur les centres bulbaires de la thermorégulation. La quantité d'hémozoïnes libérée par chaque hématie est évidemment négligeable mais lorsque la parasitémie atteint un certain seuil, le nombre d'hématies parasitées qui éclatent en libérant du pigment pyrogène est suffisant pour entraîner des manifestations fébriles. Pendant la phase du début, le cycle endo-érythrocytaire des différents plasmodiums est encore mal synchronisé. La fièvre a alors une allure continue et elle est généralement modérée. Progressivement, les cycles se synchronisent et la libération régulièrement répétée du pigment malarique confère à l'accès palustre l'une de ses caractéristiques principales, la périodicité. Pour une part, l'anémie résulte évidemment de l'éclatement des hématies parasitées. Pourtant il ne semble pas s'agir là du phénomène le plus important et le rôle principal reviendrait à des mécanismes immunologiques :

- fixation d'antigènes solubles sur les membranes érythrocytaires responsables d'hémolyse sous l'action des anticorps correspondants,
- action de facteurs plasmatiques, libérés par le plasmodium et fragilisant la paroi érythrocytaire,
- activité opsonisante d'autres produits du métabolisme parasitaire, favorisant la phagocytose des hématies par les histiocytes. L'hépatomégalie et surtout la splénomégalie sont la conséquence de l'hyperactivité du système réticulo-endothélial, chargé de débarrasser l'organisme aussi bien du pigment malarique que des débris érythrocytaires.



## **5.2 Neuropaludisme :**

C'est dans ce domaine que la physiopathologie a fait des progrès les plus récents. Le neuro-paludisme est en effet uniquement provoqué par *P.falciparum* dont les schizontes endo-érythrocytaires sont normalement absents du sang périphérique et ne se trouvent que dans les capillaires viscéraux, cérébraux en particulier. On a longtemps considéré que la présence d'hématies parasitées par ces formes évolutives volumineuses suffisait à expliquer les phénomènes de micro thromboses ou, en tout cas, le ralentissement circulaire déclanchant la suite des troubles observés dans le neuro-paludisme. En fait, le *primum movens* pourrait être la présence, à la surface des hématies parasités, de protubérances particulières appelées, « knobs » par les auteurs anglo-saxons. Ces micros protubérances provoquent un phénomène d'adhérence sur l'endothélium vasculaire et une stase circulaire. Il en résulte une séquestration puis la formation de thrombine intra vasculaire avec, très probablement, l'intervention supplémentaire de phénomènes immunologiques puisque les protubérances possèdent une activité antigénique apparemment importante.

Le ralentissement du flux capillaire provoque de l'anoxie voire une véritable ischémie responsable d'hémorragies péri vasculaire et de nécrose de la substance blanche. Par ailleurs, surviennent des modifications de la perméabilité capillaire responsable d'œdème. Ces perturbations sont liées non seulement à l'anoxie et aux altérations de la paroi vasculaire mais également à la libération de substances vaso-active (bradykinine, histamine) dont la présence dans le sang a été expérimentalement démontrée. Enfin peut survenir tardivement un syndrome de coagulation intra vasculaire, thrombopénie, chute des cofacteurs de la coagulation et augmentation des produits de dégradation de la fibrine.

De nombreux points restent cependant à éclaircir dans la physiopathologie de l'accès pernicieux. On ignore en particulier pourquoi les seules hématies parasitées par des formes matures de *P.falciparum* adhèrent à l'endothélium des vaisseaux alors que les érythrocytes contenant des schizontes de *P.vivax* ou de *P.malariae* peuvent également présenter des protubérances (knobs) qui se modifient en rien leur adhésivité. Par ailleurs, au sein de l'espèce *P.falciparum*, il existe des souches qui ne provoquent jamais *in vitro*, de protubérances de la membrane érythrocytaire. On ignore si cette hétérogénéité se trouve *in vivo*, ce qui impliquerait alors que certaines souches de *P.falciparum* sont seules capables ou plus régulièrement capables de provoquer des neuro-paludismes.

### **5.3 Complications rénales :**

Leur physiopathologie a donné lieu à de très nombreux travaux au cours de ces dernières années. Schématiquement, deux types d'atteinte rénale que tout oppose doivent être distinguées au cours du paludisme. Les atteintes aiguës, transitoires, réversibles après un traitement, peuvent s'observer dans les premières semaines d'évolution d'un paludisme à *P.falciparum* ou, beaucoup plus rarement, à *P.vivax*. Elles sont caractérisées par le dépôt d'immunoglobulines (principalement d'IgM) et de complément sur la membrane basale des glomérules et dans les zones mésangiales.

A l'opposé de ces glomérulonéphrites aiguës, les lésions progressives, chroniques, sont caractéristiques du paludisme à *P.malariae*. Elles se développent tardivement, à un stade chronique de l'infection et ne sont pas réversibles sous l'effet d'un traitement antipalustre. Elles sont provoquées par un dépôt granuleux d'immuns complexes. On ignore cependant encore comment les lésions commencent et pourquoi seul le paludisme à *P.malariae* est susceptible d'aboutir à ces atteintes chroniques. Par ailleurs, il est possible que le dépôt d'immuns complexes ne soit pas le seul mécanisme physiopathologique mais qu'interviennent également des phénomènes auto-immuns, liés notamment à des communautés antigéniques entre des constituants plasmodiaux et des substances telles que l'ADN (il faut d'ailleurs marquer que des titres élevés d'anticorps anti-ADN sont fréquemment retrouvés chez les sujets vivant en zone d'endémie palustre).

### **5.4 Splénomégalie tropicale :**

La splénomégalie tropicale est caractérisée par une importante augmentation de volume de la rate associée à un taux élevé d'IgM. On pense actuellement qu'elle serait provoquée par des immuns complexes macromolécules (agglutinine froides, facteurs rhumatoïde, anticorps hétérophiles, anticorps anti-Plasmodium) qui sont ensuite captés par le système réticulo endothélial et provoquent la splénomégalie tropicale. Cela suggère que le point de départ est un désordre génétique de la synthèse des IgM.

### **5.5 Immuno-suppression d'origine palustre :**

L'effet immuno-suppresseur du paludisme est bien démontré mais on ne sait pas encore s'il s'agit d'un phénomène transitoire et partiel ou bien d'une modification totale de la réponse immunitaire du sujet parasité. L'immuno-suppression proviendrait au moins en partie d'une altération des fonctions

macrophagiques. En zone d'endémie, elle entraîne des conséquences évidemment considérables (fréquence et gravité des autres maladies transmissibles). Il est possible qu'elle explique en partie la gravité particulière de la rougeole chez les enfants africains à moins que n'intervienne la production d'une éventuelle substance mitogène qui modifierait chez ces enfants les caractéristiques du virus de la rougeole (comme pour l'action du paludisme sur le virus d'Epstein Bahr et la survenue des lymphomes de Burkitt).

## **6. Anatomie pathologie du paludisme [14,13] :**

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 pigments malariques, l'hémozoïne.

- Le foie augmente de volume et présente une congestion importante, une couleur gris foncé ou ardoisé et devient compact. Microscopiquement, on observe une hyperplasie des cellules de Kupffer contenant du pigment malarique. Par la suite, les dépôts de pigments peuvent envahir les espaces portes, au sein d'un infiltrat lympho-hystocytaire. Les lésions parenchymateuses n'apparaissent que lors des accès pernicioeux ou parfois des fièvres rémittentes bilieuses. On peut alors observer des stades variables de dégénérescence allant de la simple vacuolisation jusqu'à l'apparition de foyer de nécrose disséminée ou centro-lobulaire.
- La rate est toujours augmentée de volume dans le paludisme, elle est molle, congestive, fortement pigmentée avec une teinte grise ardoisée ou noire, selon l'importance et la durée de l'infection. Histologiquement, les sinus sont dilatés, ils contiennent des érythrocytes parasités et de très nombreux macrophages. Dans les cordes de Bill Roth, les cellules du réticulum sont turgescents, marquées de diamètre.  
Dans le paludisme chronique (paludisme viscéral évolutif) la rate est énorme, congestive, très chargée en pigment. Il existe une hyperplasie lympho-plasmocytaire qui évolue vers la fibrose.
- Les reins sont au départ peu atteints dans le paludisme. Cependant au cours des accès pernicioeux, les capillaires glomérulaires et interstitiels sont encombrés d'hématies parasitées et il existe une hyperplasie

endothéliale. Dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique, des lésions non spécifiques de tubulopathie aiguë apparaissent. Enfin, le syndrome néphrotique associé au paludisme à *P.falciparum* est d'origine immuno-pathologique. Des dépôts d'immuns complexes provoquent un épaissement irrégulier de la membrane basale et de l'endothélium des capillaires glomérulaires.

- La moelle osseuse est macroscopique brunâtre. A l'examen microscopique, on note des sinus très dilatés avec de nombreuses cellules pigmentées, les « leucocytes mélanifères ». la réaction normoblastique est constante et de nombreux parasites sont retrouvés, particulièrement dans le cas de *P.falciparum*.
- Les ganglions lymphatiques sont aussi le siège d'une congestion et d'une hyperplasie parenchymateuse avec, dans les ganglions mésentériques, des dépôts abondants de pigments.
- Le cerveau chez un sujet décédé d'accès pernicieux est caractéristique : teinte grise ou bleu ardoisé, œdème et foyers de ramollissement. Histologiquement, la congestion et la vasodilatation sont intenses, avec des capillaires encombrés d'hématies parasitées et parfois thrombosés. Il existe des infiltrats lymphocytaires diffus ou péri capillaires, avec des cellules chargées en pigment malarique. Des lésions nécrotiques, plus ou moins étendues, bordent les capillaires thrombosés. La congestion méningée est toujours intense et les méninges sont colorées en brun par l'hémozoïne.
- Le placenta montre dans la majorité des cas une énorme concentration parasitaire car les globules rouges contenant de plasmodium sont préférentiellement à ce niveau, pour des raisons encore inconnues. Dans le cas de *P.falciparum*, il existe un très grand nombre de schizontes murs, forme évolutive qui, pour cette espèce plasmodiale, ne sont pas retrouvées dans le sang circulant et ne se développent que dans les capillaires viscéraux (c'est à la suite de cette constatation que le placenta de femmes paludéennes ont été pendant plusieurs années, utilisés comme source d'antigènes plasmodiaux pour la sérologie : MAC GREGOR).

## **7. Les groupes à risque [15,16]:**

- 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).

*Analyse de la prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple au CSRef de Kati*

- Les femmes enceintes semi immunes en particulier les prémigeste (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.

## **8. Répartition géographique dans le monde [15,12]:**

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.

### **8.1 Afrique**

Le paludisme existe en Afrique du nord sous forme de foyer probablement assez limité où l'on rencontre des espèces *P.vivax*, *P.falciparum* et *P.malariae*. Dans toute l'Afrique intertropicale, le paludisme est méso, hyper ou holo-endémique avec des modalités épidémiologiques évidemment variables suivant les cas. Dans ces zones, coexistent seulement *P.falciparum* et *P.malariae* et, de façon beaucoup plus rare, *P.ovale*. En revanche, *P.vivax* est pratiquement inexistant (rôle du groupe sanguin Duffy sur la non réceptivité à cette espèce plasmodiale) sauf à Madagascar. Toutes les îles de l'océan indien sont largement impaludées (y compris l'île Maurice où l'affection a été un moment éliminée). La seule exception est la Réunion qui demeure cependant sous surveillance très étroite étant donné la fréquence des cas importés (Madagascar, Comores).

### **8.2 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.

### **8.3 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 quelques fois intense (nouvelle Guinée, Ile Salomon, Vanuatu).

### **8.4 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 introduite en Afrique de l'est où cependant les cas de résistance demeurent encore peu nombreux.

### **8.5 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, 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 prise limitée de la transmission autochtone, heureusement vite éliminée (Corse, 1970).

## **9. Les formes étiologiques :**

### **❖ 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 les maux de tête, des douleurs lombaires, des nausées et de 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 poursuivent 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 températures 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, sub ictère (teint « terreux » des paludéens). Chez les sujets vivant en zone d'endémie, exposés à des réinfections régulières et massives et non soumises 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 longue 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 parasitologique (sans parasitémie décelable), l'OMS 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 jours), 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 types III correspondaient, d'après certains auteurs, à une sous espèce particulière, *P.vivax* hibernant.

Quelques 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.ovale***

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.ovale* peut demeurer latente, masquée par une autre espèce plasmodiale à développement plus rapide (phénomène d'« occultation parasitaire »). Les paludismes mixtes (*P.ovale*-*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 régulières espacés et apparaissent généralement en fin d'après midi. Ils surviennent tous les 3 jours, séparé 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 s'agir de récurrences 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 plasmodiums puissent persister uniquement dans le sang pendant des périodes aussi longues. Peut être, existe-il d'autres organes ou d'autres tissus réservoir 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 difficile compte tenu de la multiplication des souches résistantes aux antipaludiques usuels. En revanche, c'est contre le paludisme qu'existent les espoirs les plus sérieux de vaccination.

La période d'incubation varie entre 9 à 14 jours. Le début commence par des maux de tête, des douleurs lombaires, une prostration et un sentiment de faiblesse, des nausées et des vomissements quelques fois des diarrhées. 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 deux jours (fièvre tiers maligne) que toutes les 24 h (fièvre « double tierce ») ou toutes les 36 h (sub tertiaire malaria » des auteurs anglais). Même lorsque la fièvre est modérée, les sueurs sont toujours très importantes mais la conséquence classique frisson chaleur 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'apparaissent 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 réinfestation, il n'existe habituellement pas de risque de rechutes au-delà du 6<sup>ème</sup> mois.

Les fièvres rémittentes correspondent à des infestations massives et a une forme aggravée du syndrome précédent : hyperthermie avec plusieurs clochers quotidiens, céphalées intenses et obnubilation, hypotension, émission 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 aiguë 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.

## **10. Les formes cliniques [13,14]**

### **10.1 Neuropaludisme ou accès pernicieux :**

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 zones 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 fœtal inhibant la multiplication de *P. falciparum*, régime lacté strict entraînant une carence en acide para aminobenzoïque qui est un facteur de croissance probablement indispensable au parasite).

Cette encéphalopathie aiguë 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 fièvre (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 hyperprotéinorrhagie modéré et hyper lymphocytose. De bons pronostics, 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 constant 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 forme bilieuses comportant un ictère hémolytique intense, de forme cholériques surtout fréquente 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 conduit rapidement la guérison, habituellement sans séquelles.

### **10.2 Paludisme viscéral évolutif :**

Provoqué par *P.falciparum* et plus rarement par *P.vivax*, il survient chez les sujets ne disposant d'aucune protection immunologique (prémunition) ou chimiothérapique et soumis à des infestations massives et répétées. Ce syndrome associe une fébricule à 38°C parfois entrecoupée de poussées thermiques importantes, une anémie grave (pâleur, dyspnée, souffle anorganique, oedèmes) et une splénomégalie. En dehors de l'anémie, l'examen hématologique révèle une neutropénie, une hypo-plaquetose, et il existe une hypergammaglobulinémie. Toujours sérieux en absence de traitement, le pronostic est variable en fonction de l'espèce plasmodiale en cause (*P.falciparum* donne des formes beaucoup plus graves que *P.vivax*), et du terrain (paludisme viscéral évolutif de l'enfant).

### **10.3 Néphropathie Palustre :**

Uniquement provoquées par *P.malariae*, elle correspond à un syndrome néphrotique souvent sévère évoluant, plus ou moins rapidement, vers l'insuffisance rénale. Leur origine est indiscutablement immunologique (dépôts membranaires d'immuns complexes circulants).

### **10.4 Fièvre bilieuse hémoglobinurique :**

Jadis observé chez les 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, ictère, 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.

### **10.5 Forme associée :**

- **Paludisme dû à plusieurs souches Plasmodiales**

C'est une éventualité fréquente avec les associations P. falciparum, P.malariae (Afrique intertropicale), P.falciparum, P.ovale (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.ovale).

- **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 d'éventualité beaucoup plus grave, lors d'un paludisme viscéral évolutif. Cliniquement, le diagnostic est pratiquement impossible et la survenue d'épistaxis abondantes aurait plus de valeur évocatrice que la dissociation pouls température et que le tymphos. Cette association impose évidemment un traitement d'urgence avec à la fois un antibiotique actif et un médicament antipaludique.

→ **Paludisme et hépatite virale**

Il s'agit également d'une association fréquente, de diagnostic difficile, tout comme pour l'association paludisme arbovirose. A la limite des formes associées, se trouve la relation paludisme-lymphome de Burkitt. Sévissant dans certaines zones d'Afrique intertropicale (Ouganda) ou d'Amérique latine (Colombie), cette affection dans laquelle intervient le virus d'Epstein Bahr paraît être liée à la présence du paludisme, suivant un mécanisme encore discuté.

→ **Paludisme associé à une amibiase**

C'est une association relativement fréquente et qui, dans le cas d'amibiase hépatique, correspond à un diagnostic souvent très difficile.

### **10.6 Forme selon le terrain :**

→ **Paludisme de la femme enceinte**

Il est toujours potentiellement grave étant donné l'immunodépression qui accompagne la grossesse et la baisse de l'état général fréquente chez les gestantes en pays tropical. Pour le paludisme à P. falciparum, le risque d'accès pernicieux est augmenté par la grossesse. Même traité, il aboutit très

souvent à l'avortement. De toute façon, le paludisme, quel qu'en soit le type, intervient comme un facteur débilisant supplémentaire (anémie) qui influe sur le développement de la grossesse, augmente les risques de prématurité et d'enfant à faible poids de naissance.

#### → **Paludisme de L'enfant**

Dans les zones endémiques, le paludisme à *P.falciparum* est l'une des principales causes de mortalité et de morbidité infantile.

Cependant, en pratique, il est toujours très difficile de rattacher au seul paludisme le décès de jeunes enfants qui, dans la plupart des cas, présentent une pathologie complexe (paludisme, diarrhée, infection respiratoire aiguë, malnutrition, autres maladies parasitaires, maladies infectieuses, virales). Le risque principal se situe chez les enfants de plus de 4 mois et de moins de 2 ans, selon le faciès épidémiologique.

Même non compliqué, le paludisme infantile prend fréquemment un aspect clinique trompeur avec des crises convulsives, des formes pseudo-méningés, une symptomatologie évoquant le choléra avec vomissements, diarrhées et déshydratation rapide. L'anémie est presque toujours importante. La survenue d'un neuro-paludisme doit toujours être redoutée. L'évolution en est souvent fatale, en absence de traitement immédiat.

#### → **Paludisme congénital**

Bien qu'elle soit difficile à apprécier, la fréquence du paludisme congénital est indiscutablement très inférieure à celle du paludisme des femmes enceintes vivant en zone d'endémie. Le risque de transmission in utero est certainement très élevé si l'on en juge par la fréquence des parasitémies dans le sang du cordon, mais cette transmission n'aboutit à un paludisme de l'enfant que dans un petit nombre de cas. En effet, la parasitémie chez le fœtus puis chez l'enfant est limitée par toute une série de mécanisme dont les plus importants sont liés à la présence d'anticorps materno-transmis.

Le risque de paludisme congénital est donc surtout important chez les enfants nés de femmes non immuns, comme cela se produit pour des gestantes récemment arrivées en zone d'endémie et qui ne suivent pas régulièrement une chimioprophylaxie antipalustre. Cliniquement, le paludisme congénital est extrêmement protéiforme. Fréquemment asymptomatique ou pauci-symptomatique, il est alors difficile à évoquer. D'autres parts, il se présente sous le tableau d'une fièvre continue avec d'importants troubles digestifs voire sous l'aspect de véritables accès pernicieux dont la fréquence exacte est cependant impossible à apprécier.

*Analyse de la prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple au CSRef de Kati*

### → **Paludisme des aéroports**

Il s'agit de paludisme apparaissant dans des pays non endémiques ou dans des régions plus ou moins récemment « éradiquées ». La transmission se fait par des anophèles infestant, provenant de zones endémiques et transportées à l'intérieur d'avion. Une éventuelle transmission par des anophèles locaux infectés en piquant un voyageur a été également évoquée. Dans la plupart des cas observés, il est impossible de trancher définitivement entre les deux modes possibles de transmission qui conditionnent évidemment le type de mesures préventives. Du fait de l'intensification des voyages internationaux, le nombre de cas de paludisme importé ne cesse de s'accroître en Europe. Théoriquement, rien ne devrait les distinguer sur le plan clinique. En fait, leur gravité résulte d'un double mécanisme : ils surviennent d'une part chez des sujets non immuns et, d'autre part, le diagnostic est habituellement très tardif. Ceci explique la mortalité élevée : jusqu'à 11 % dans certaines statistiques.

Lorsqu'ils surviennent dans des zones où persistent des vecteurs potentiels, les cas importés peuvent provoquer de véritables épidémies de paludismes autochtones. Parfois, ces épidémies sont vite circonscrites (Corse, 1970). Autrement, elles peuvent aboutir à la réinstallation du paludisme avec un niveau de transmission parfois supérieur à celui qui existait avant la campagne d'éradication (Ile Maurice). En outre, comme les populations ont, pendant la phase d'arrêt de transmission, perdu tout ou une partie de leur immunité acquise, les conséquences de ce paludisme peuvent être très graves avec une mortalité particulièrement élevée.

### → **Paludisme du sujet prémunis**

Les adultes vivants régulièrement en zone d'endémie bénéficient d'un certain degré d'immunité. Même avec parasitémie quelque fois élevée, ils peuvent ne présenter aucune manifestation clinique de paludisme ou bien, seulement des accès fébriles atypiques espacés. Cependant, des manifestations viscérales peuvent accompagner ce paludisme apparemment bénin (splénomégalie tropicale). En outre, l'immunité acquise n'est dans le paludisme qu'un phénomène très instable (prémunition) qui peut disparaître après une chimioprophylaxie prolongée et après un séjour de plusieurs mois en zone non endémique ou, inversement, s'avérer insuffisant lorsque le sujet émigre dans une zone où la transmission est plus intense que dans son pays d'origine.

## → **Paludisme des sujets immunodéprimés et des opérés**

Le paludisme prend toujours une gravité particulière chez des sujets immunodéprimés, splénectomisé ou qui, plus généralement, ont subi une importante altération de leur état général du fait d'une maladie intercurrente ou d'une intervention chirurgicale. Ce sont d'ailleurs ces éléments qui expliquent la fréquente gravité du paludisme post transfusionnel.

### **11. Diagnostic du paludisme au laboratoire : [17,18]**

#### **11.1 Diagnostic parasitologique :**

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.

##### **11.1.1 Goutte épaisse :**

Elle permet de mettre en évidence le parasite du paludisme.

La technique consiste à étaler sur une lame de verre jusqu'à environ 1 cm<sup>2</sup>, puis longuement séchée, enfin déshémoglobiner et colorer au May-Grun Wald-Giensa et un examen au microscope.

##### **11.1.2 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 sérologique :**

Au cours de ces dernières années, le sérodiagnostic du paludisme a donné lieu à un très grand nombre de travaux qui ont finalement permis à 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. Ces 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-difusion.

## **12. Profils épidémiologiques au Mali : [13,14]**

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 [5]

- 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.
- La zone de transmission saisonnière courte de 3 à 4 mois située au sud, correspondant à la zone savane nord soudanienne et le sahel. Le paludisme y est hyper endémique avec un indice plasmodique variant entre 50 et 75%.
- La zone sub-saharienne 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 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%.

## **13. Schéma thérapeutique curatif du paludisme [12, 19,20]**

Des schémas simples permettent de faire face à la très grande majorité des manifestations cliniques observées. Cette simplicité ne doit pas faire méconnaître la gravité éventuelle de tout accès palustre : il s'agira toujours d'une urgence médicale potentielle ou déjà réelle.

En zone tempérée, la plupart des cas observés surviennent chez des sujets non immuns ou ayant perdu leur semi immunité, ce qui permet des cures radicales. Dans les zones d'endémie, *Plasmodium falciparum* est le plus souvent en cause mais il existe un capital variable de défense immunitaire acquise au fil des ans et consolidée par des ré infestations. Le but est alors



simplement de guérir les accès, souvent graves, surtout chez les enfants. Les options sont différentes pour *P.vivax*, *P.ovale* et *P.malariae* où la guérison des accès est la règle, le caractère de gravité étant très limité. Mais des récurrences plus ou moins éloignées sont observées et la guérison radicale ne peut être obtenue que par les gamétophytiques dont l'usage est discuté.

Les schémas thérapeutiques doivent par ailleurs tenir compte du tableau clinique observé : accès simple isolé, accès répétés, accès sévères, accès perniciose, tableau 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. Interviennent également les caractéristiques du terrain et l'enfant, la femme enceinte, les sujets âgés, immunodéprimés ou présentant des affections concomitantes (alcoolisme, diabète, infection bactérienne ou virales aiguës) doivent être traités avec une particulière attention car les facteurs de risque sont multiples.

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 tétracycline, la Clindamycine, le Cotrimoxazole) et des prophylaxies ou traitements antipalustres déjà administrés. Ces facteurs orientent vers la notion de chloroquine ou de poly chimiorésistance qui modifie complètement la conduite à tenir.

## **14. Protocole de traitement des accès palustres non compliqué ou paludisme simple**

### **14.1 Signes : [37]**

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

### **14.2 Analyses recommandées**

- Test rapide
- Goutte épaisse

### **14.3 Traitement recommandé**

*1<sup>ère</sup> intention :*

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

4 cp à reprendre deux fois par jour pendant 3j

Chez les enfants

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

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

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

*2<sup>ème</sup> intention*

Artésunate-sulfadoxine/pyriméthamine :

1<sup>er</sup> j = Artésunate (4mg/kg) + SP (1cp pour 20kg)

2<sup>e</sup> j = Artésunate(4mg/kg)

3<sup>e</sup> j = Artésunate(4mg/kg)

### **14.4 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 I :** coût du traitement d'un accès palustre simple chez l'adulte avec les dérivés de l'artémisinine ou ses combinaisons

Noms des médicaments	Quantité suffisante	Prix unitaire en Franc	Coût du traitement en franc
Artémisinine (Cotexcin <sup>®</sup> )	1 boîte	2765	2765
Artémether (Paluther <sup>®</sup> 80mg)	1 boîte	13240	13240
Artésunate (Plasmotrim <sup>®</sup> 200mg)	1 boîte	4795	4795
Artéquin <sup>®</sup> 600/750	1 boîte	4265	4265
Coarinate <sup>®</sup>	1 boîte	4240	4240
Coartem <sup>®</sup>	1 boîte	4525	4525
Arsucam <sup>®</sup>	1 plaquette	965	965

### 15. Traitement des accès palustres répétés [12, 19,20]

La répétition d'accès à *P.falciparum*, en dehors des ré infestations en zones d'endémie, est très rare après le traitement de l'accès initial. Sa constatation doit orienter vers la notion d'une résistance ou inciter à réviser le diagnostic de paludisme ou de type de paludisme. On exigera donc une confirmation parasitologique indiscutable. Le traitement des accès répétés ne diffère pas de celui des accès simples ou graves mais exige, après la guérison, une couverture prophylactique par la chloroquine pendant deux mois, sauf en cas de résistance où il faudra utilisé un autre schizonticide. L'adjonction de gamétocytocides ne s'impose pas. En zone d'endémie, une chimioprophylaxie aussi régulière que possible est indispensable pour les sujets non immuns, à doses modérées de 0,30g/semaine de chloroquine ou de 0,200g/semaine d'amodiaquine (Camoquine<sup>®</sup>), cette prophylaxie pouvant être modulée en cas de paludisme à recrudescence saisonnière.

## **16. Traitement d'une fièvre bilieuse hémoglobinurique :**

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 (0,300g/jour) quitte à compléter le traitement une fois le malade réanimé et biologiquement rééquilibré.

## **17. Traitement du paludisme viscéral évolutif**

Naguère, cette forme n'était plus observée en dehors des zones d'hyper endémie et d'un contexte sous-développement économiquement et médical. Elle réapparaît à l'occasion d'insuffisance prolongées et de camouflage du diagnostic, de la multiplication d'accès par des souches polychimiorésistantes, de prophylaxie et de traitement insuffisants ou inadaptés, enfin de l'usage d'anti-infectieux ou d'antibiotiques qui sont des antipaludiques mineurs pouvant atténuer ou retarder les manifestations d'un paludisme sans en contrôler l'évolution.

La quinine est dangereuse car elle peut déclencher une fièvre bilieuse hémoglobinurique. On utilise donc la chloroquine à dose quotidienne basée de 0,300g par voie orale pendant 10 j (3g au total) poursuivie ensuite pendant 90 j ou au plus à raison de 0,100 g/j. Les manifestations palustres disparaissent rapidement ainsi que la parasitémie. La récupération de l'état général et la réparation de l'anémie sont plus lentes. La splénomégalie diminue dès le 8<sup>ème</sup> jour du traitement et disparaît vers le 30<sup>ème</sup>, 40<sup>ème</sup> jour.

Si la chloroquine ne peut pas être utilisée, on aura recours aux autres schizonticides (Proguanil, pyriméthamine, quinine orale à doses modérées de 0,40 g), une fois le facteur de gravité résolu, ou bien on proscrit l'association sulfadoxine/pyriméthamine à raison un comprimé par semaine. Il faut par ailleurs évidemment corriger l'anémie (par des transfusions au besoin), les états de carence et les facteurs pathologiques associés, aiguës ou chroniques.

## **18. Traitement de l'accès palustre pernicieux :**

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 dose moyenne de 1,50 g/j, réduite à 1g en cas d'insuffisance rénale et chez les enfants à la dose de 25 mg/kg/j. ce traitement sera continué pendant au moins 3 j, les perfusions assurant une hydratation suffisante. Il pourra ensuite être poursuivi par la chloroquine à dose curative normales et par l'association sulfadoxine/pyriméthamine IM voire par la Méfloquine orale en cas de suspicion de résistance.

Des traitements symptomatiques associés peuvent être nécessaires, suivant la clinique ou les complications observées. La rééquilibration hydrolytique 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 surdosage. 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 hyperazotémie 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 prouvées que les corticoïdes sont plus dangereux qu'utiles. Ils doivent donc être exclus de même que l'héparinothérapie.

## **19. Antipaludiques**

### **19.1 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.

### **19.2 Classification**

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

Nous distinguons les Schizonticides érythrocytaires et les Schizonticides hépatiques [21,22].

#### **19.2.1 Schizonticides érythrocytaires**

##### **19.2.1.1 Les amino-4-quinoléines**

Les molécules principales sont la chloroquine et l'amodiaquine.

- **la chloroquine** : dosée à 100 mg de base de diphosphate de chloroquine (Nivaquine®), et 300 mg de base (nivaquine forte®) Resorchin® et Aralen® dosés à 150 mg de base de diphosphate de chloroquine.

*Cet antipaludique fait actuellement objet de résistance de plasmodium falciparum au Mali.*

- **l'amodiaquine** : [23,16,12,24,20,25]

Antipaludéen de la famille des *amino-4quinoléines*, sa synthèse a été réalisée dès 1946.

##### **a) Propriétés pharmacologiques**

L'amodiaquine comme les amino-4quinoléines sont les schizonticides les plus efficaces, les plus maniables et moins onéreux. Des quantités considérables ont été distribuées dans le monde entier, ce qui a provoqué l'émergence et la multiplication de souches résistantes de *P.falciparum* ; (la chloroquine).

Ils sont actifs 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.

**b) Mécanisme d'action :**

L'amodiaquine procède de l'activité schizonticide des amino-4 quinoléines sur la phase endo-érythrocytaire. Il se fixe sur le noyau des plasmodiums après avoir pénétré dans les hématies et s'intercale dans les brins de la double hélice de l'ADN ; inhibant sa réplication. 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 gamétocide est nul pour *P.falciparum*, très faible, et discuté pour les autres espèces plasmodiales.

*L'Amodiaquine entre dans la composition de nouveaux médicaments antipaludiques sous forme de combinaisons libres avec l'artésunate.*

**c) Pharmacocinétique :**

L'amodiaquine est rapidement et presque totalement absorbé par la muqueuse gastro-intestinale. Il a une affinité particulière de fixation sur les tissus riches en mélanine, les lysozymes et les cellules du parenchyme hépatique. La concentration plasmatique efficace est de l'ordre de 30 micron de base/litre de sang, elle est atteinte entre 2 à 3 heures après administration par voie orale et en 15 mn par voie intra musculaire. Environ les 10% du médicament sont excrétés dans les selles et 56% dans l'urine.

**d) Posologie :**

La posologie est de 25 à 30 mg/kg à répartir en 3 jours.

**e) Effets secondaires :**

L'agranulocytose et toute autre dyscrasie de sang, hépatite, et la neuropathie périphérique ont été rapportés de temps en temps après une seule utilisation d'amodiaquine. L'administration de drogues de quinolone type a été associée à l'anémie hémolytique. Dans les doses thérapeutiques utilisées pour le paludisme, l'amodiaquine peut provoquer des effets secondaires y compris nausée, vomissement, diarrhée et le léthargie. En cas

*Analyse de la prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple au CSRef de Kati*

d'administration fréquente, il cause parfois des dépôts cornéens, les perturbations visuelles et une pigmentation gris bleuâtre des ongles, de la peau et du palais dur. Ces réactions disparaissent, un peu lentement, après l'arrêt du traitement. Rétinopathie irréversible a été décrit après thérapie à long terme. [26]

**f) Présentations :** Camoquin® ; Flavoquine® en comprimé dosé à 200 mg de base de chlorhydrate d'amodiaquine puis en sirop dosé à 1 g d'amodiaquine base soit 50 mg/5ml

### **19.2.1.2 les amino-alcools :**

#### **- la quinine :**

Elle se présente sous forme : de comprimé a base de chlorhydrate ou de sulfate de quinine (Quinine lafran®, Quinimax® ) ; d'ampoule injectable à base de dichlorhydrate de quinine (paluject® ), de formiate de quinine (quinoforme®), de gluconate de quinine (quinimax®).

La posologie est de 25 à 30 mg/kg/jour toutes les 8 h par voie intraveineuse ou intrarectale. La forme injectable est le traitement de choix dans le paludisme grave.

#### **- l'halofantrine :**

Il se présente sous forme de comprimés dosé à 250 mg (Halfan®). Le traitement comporte 3 doses à 8 mg /kg toutes les 6 heures. Il est conseillé de renouveler la cure 7 jours plus tard pour éviter la rechute.

#### **- Mefloquine : Lariam®**

Il s'agit de comprimés dosés à 250 mg. La posologie est de 25 mg/kg en 3 prises séparées de 8 h.

#### **- Antifolates :**

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



**- les antifoliques :**

Ils inhibent la dihydropteroate synthétase (DHPS) qui est une enzyme intervenant dans la synthèse d'acide folique. Les produits essentiels sont la sulfadoxine (famille de sulfamide), la sulfalène ou sulfaméthoxypyrazine (famille de sulfone) qui associée à la pyriméthamine constituent une arme thérapeutique majeure contre le paludisme (Exemple : Fansidar<sup>®</sup>)

Fansidar<sup>®</sup> se trouve sous forme de comprimé (500 mg de sulfadoxine/ 25 mg de pyriméthamine) et sous forme injectable (400 mg de sulfadoxine/ 20 mg de pyriméthamine).

La posologie est de 1 comprimé pour 20 kg (sans dépasser 3 comprimés) en prise unique. Cependant la cure est renouvelable au bout de 8 jours afin d'éviter les rechutes.

**- les antifoliniques :**

Il s'agit essentiellement du proguanil (paludrine<sup>®</sup> dosé à 100 mg par comprimé) et de la pyriméthamine (daraprim<sup>®</sup>) inhibiteur de la dihydrofolate reductase (DHFR), utilisé autrefois en prophylaxie.

Dorénavant leur association à d'autres molécules est fortement recommandée afin de leur conférer un pouvoir curatif.

**19.2.1.2 Les antibiotiques :**

Il s'agit essentiellement des cyclines (Doxy 100<sup>®</sup>), de la clindamycine.

**19.2.1.3 Les dérivés de l'artémisinine**

L'artémisinine est peu soluble dans l'eau et dans l'huile et n'est pas utilisée en Afrique. Ses dérivés sont liposolubles et hydrosolubles. Les principaux dérivés sont : Artémether, Artésunate, Dihydroartémisinine, Arté-éther.

La Dihydroartémisinine (Cotecxin<sup>®</sup>) est l'antipaludique le plus puissant mais aussi le moins stable.

**a) Artemether (C<sub>16</sub> H<sub>26</sub> O<sub>5</sub>) [27] (voir formule en page 56)**

**a-1) Origine**

L'artémether est une substance demi synthétique issue de l'artémisinine, qui offre aujourd'hui une alternative à la quinine dans le traitement des accès palustres graves causés par des formes résistantes. L'artémether dérive d'un

extrait d'une herbe chinoise, *artémisia annua* L. (armoise amère ordinaire), "qinghao" en chinois; cet extrait est l'artémisinine, "qinghoasu", c'est à dire extrait de qinghao.

La plante, qui appartient à la famille des Asteraceae, est utilisée en médecine traditionnelle chinoise depuis plus de 2000 ans, sa présence figurant dans une formulation datant de 168 av. J-C.

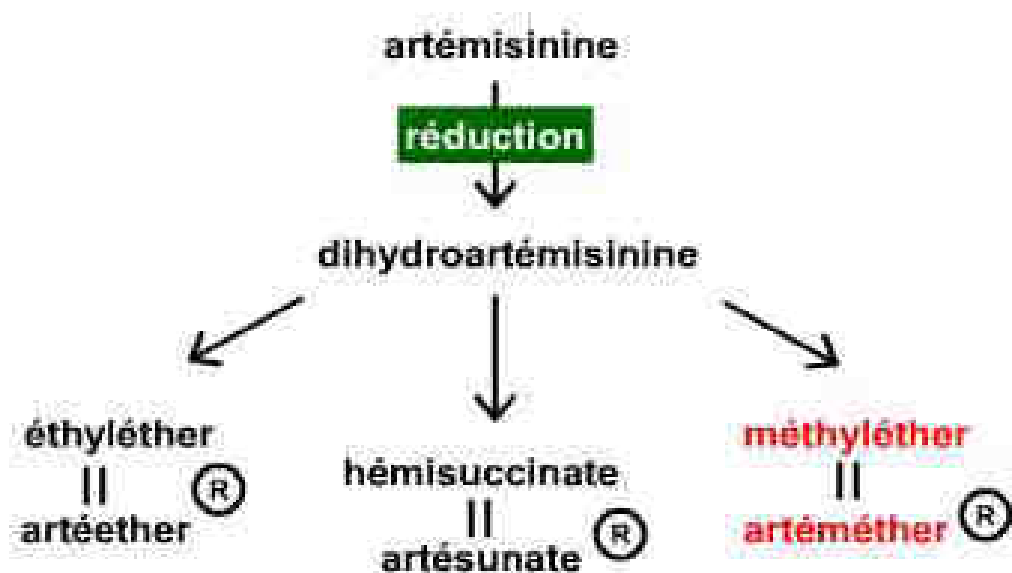
L'isolement de l'artémisinine et ses actions antipaludiques sont étudiés depuis 1973.

### a-2) Propriétés physico-chimiques

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

De masse moléculaire 298, point de fusion 86/87°C, l'artéméther est le dérivé méthylique de l'artémisinine qui est un lactone sesquiterpénique portant un groupement peroxyde ; elle est réduite par le borohydrure de soude en dihydroartémisinine. Il existe deux forme épimériques possibles : c'est le bêta artéméther qui est employé.

### a-3) Classification (Figure 1)



#### **a-4) Pharmacocinétique :**

##### **a-4-1) Absorption**

L'artéméther est résorbé par la muqueuse digestive et peut s'utiliser par voie orale ainsi que par voie rectale (validation en cours).

##### **a-4-2) Distribution**

L'artéméther se lie aux protéines plasmatiques à environ 70%. Il se distribue en parts égales entre plasma et érythrocytes, il diffuse faiblement dans le liquide céphalo-rachidien.

##### **a-4-3) Biotransformation**

L'artéméther est rapidement transformé en dihydroartémisinine par le foie; cette déméthylation est réalisée par le cytochrome P450 3A4; elle est modulée par les substances susceptibles d'induire ou inhiber la production de cette enzyme.

*La dihydroartémisinine est 100 à 200 fois plus active que l'artéméther.*

##### **a-4-4) Elimination**

L'artéméther est excrété par voie rénale et biliaire, sous forme de dérivés (dihydroartémisine) en partie glucuroconjugués. La demi-vie d'élimination de l'artéméther est de 4 à 11 heures, celle de la dihydroartémisinine de l'ordre de 4 heures. Le volume de distribution de l'artémisinine est de 37l/kg chez l'homme.

#### **a-5) Mécanisme d'action**

Il n'est encore qu'imparfaitement connu. L'artéméther possède un pont endoperoxyde dont l'ouverture entraîne la production de radicaux libres.

Il en résulte des perturbations cellulaires pour le parasite avec entre autres des modifications de la membrane nucléaire, du réticulum endoplasmique, des cassures des membranes mitochondriales, des agrégations des ribosomes dont la conséquence est une diminution de la synthèse protéique (authentifiée expérimentalement par la baisse de l'incorporation de H3 hypo xanthine).

### **a-6) Nature des effets**

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

#### **Autres:**

Actions sur *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Schistosoma spp*,  
action anti-mitotique

### **a-7) Resistances**

Il n'existe pas de résistances connues de plasmodium vis à vis de l'artéméther.

### **a-8) Indications**

Accès palustre grave à plasmodium falciparum.

Accès palustre suspect de résistance aux autres antipaludiques

### **a-9) Modalités d'emploi :**

Adulte : 160 mg le 1<sup>er</sup> jour et 80 mg pendant les 4 jours suivants.

enfant : 0,2 mg/kg le 1<sup>er</sup> jour et 1,1 mg/kg pendant 4 jours.

### **a-10) Contre-indications**

Paludisme sans signe de gravité, non résistant.

Grossesse (sauf cas de nécessité).

### **a-11) Synonymes:**

Dihydroartémisinine méthyl éther (cotexcin<sup>®</sup>)

[3R-(3R, 5aS, 6S, 8aS, 9R, 10R, 12S, 12aR\*\*)]-Decahydro-10-methoxy-3, 6, 9- triméthyl-3, 12-epoxy-12H-pyrano [4, 3-j]-1,2-benzodioxépine.

### **a-12) Présentations:**

Paluther<sup>®</sup> 80 mg solution huileuse injectable et en comprimé dosé à 50mg  
Artesiane<sup>®</sup> poudre pour suspension pédiatrique dosée à 300mg/100ml ;  
suppositoire dosé 40mg pour les enfants et suppositoire dosé à 160mg pour adulte

Gvither<sup>®</sup> poudre pour suspension pédiatrique dosé à 300mg/100ml.

*Analyse de la prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple au CSRef de Kati*

**b) Artésunate [28] (voir formule en page 56)**

**b-1) Origine :**

L'artésunate est un dérivé synthétique de l'artémisinine, moins toxique, actif par voie orale, pour lequel il n'y a pas actuellement de résistances décrites.

L'artésunate dérive d'un extrait d'une herbe chinoise, *artémisia annua L.* (armoïse amère ordinaire), "qinghao" en chinois; cet extrait est l'artémisinine, "qinghao", c'est à dire extrait de qinghao.

La plante, qui appartient à la famille des Asteraceae, est utilisée en médecine traditionnelle chinoise depuis plus de 2000 ans, L'isolement de l'artémisinine et ses actions antipaludiques sont étudiées depuis 1973.

**b-2) Propriété physico-chimique :**

Poudre blanche, l'artésunate est soluble dans l'eau et injectable par voie veineuse. En solution aqueuse il s'hydrolyse rapidement avec perte du radical succinate.

**b-3) Pharmacocinétique :**

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

**b-4) Mécanisme d'action :**

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

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

Il n'existe pas de résistance décrite à l'artésunate.

**b-5) Indications :**

Accès de paludisme grave à plasmodium falciparum.  
Accès de paludisme résistant aux autres traitements antipaludiques.

**b-6) Modalités d'emploi**

Adulte, 1 comprimés deux fois à J1, 1 comprimé une fois de J2 à j5,  
Enfant, entre 3 et 4mg/Kg de poids corporel à j1 suivi de la moitié de la dose pendant les jours consécutifs,  
Artésunate IV, 2,4 mg/Kg à J1, 1,2 mg/Kg/J de J2 à J3, puis relais par voie orale.

**b-7) Contre-indications :** 1<sup>o</sup> trimestre de la grossesse

**b-8) Effets indésirables :**

Médicament bien toléré dans l'ensemble, baisse du taux de réticulocytes, de leucocytes, élévation transitoire des transaminases au niveau sérique.

**b-9) Synonymes :** ester de la dihydroartémisinine, acide artésunique,

**b-10) Présentations :**

Plasmotrim<sup>®</sup> est en comprimé et en suppositoire dosé de 200mg pour les adultes puis de 50mg pour les enfants.

Arinate<sup>®</sup> comprimés sécables à 100 mg en boîte de 6 cp pour l'adulte et à 50 mg en boîte de 6 cp pour l'enfant.

**19.2.2 Schizonticides hépatiques**

**- la Primaquine<sup>®</sup>**

Les comprimés sont sous forme de diphosphate de primaquine dosé à 7,5 mg de base. Il s'agit d'une amino-8-quinoléine. Elle est très active sur les gamétocytes de toutes les espèces.

Ce médicament est essentiellement indiqué dans le paludisme à plasmodium ovale. La tolérance à la Primaquine est moyenne voire mauvaise. La dose préconisée chez l'adulte est de 15 mg/jour pendant 14 jours ou 45 mg une fois par semaine pendant 8 semaines.

- **le Proguanil**

commercialisé sous le nom de paludrine® . De nos jours il est utilisé en chimioprophylaxie en association avec la chloroquine.

- **La Doxycycline**

Elle est encore appelée Vibramycine®. En traitement curatif, elle est administrée à 200 à 400 mg/j en une prise, en chimioprophylaxie 100 mg/j.

**19.3 Combinaisons thérapeutiques antipaludiques [29]**

**19.3.1 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.

**19.3.2 Combinaisons à base d’artémisinine**

But de la combinaison [10]

- *augmenter l’efficacité thérapeutique des deux médicaments agissant de façon synergique pour obtenir une guérison rapide en 3jours ;*
- *raccourcir la durée du traitement qui est de 7jours 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.

### **19.3.3 Raisonnements pour les combinaisons thérapeutiques antipaludiques [35]**

- 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

### **19.3.4 Combinaisons thérapeutiques recommander par l'OMS [35]**

Artésunate + SP  
Artémether/Luméfantrine  
Artésunate + Amodiaquine  
Artésunate + Méfloquine

#### **A. Artésunate + SMP Co-Arinate® [33, 34]**

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, plat 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 250/12,5 mg.  
Pour les petits enfants et nourrissons : la dose d'artésunate est 50 mg, et la dose de sulfaméthoxyypyrazine/pyriméthamine est 125/6,25 mg. La Sulfaméthoxyypyrazine/pyriméthamine est en ratio de 20 pour 1.

#### **A-1 Artésunate**

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



### **Parmacologie :**

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%.

### **A-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 [30,31,32].

### **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 pyrimétamine, 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 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.

### **A-3 Pyriméthamine : (voir formule en page 56)**

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 chloroquinorésistance 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.

#### **✓ Posologie :**

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

Adultes : Blisters adulte (200 mg d'artésunate plus/25 mg de sulfaméthoxyypyrazine/pyriméthamine) :  $\geq 40$  kg

1 comp d'artésunate par dose (comprimé blanc)

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

Adolescents :

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

1 comp d'artésunate par dose (comprimé blanc)

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

### **B. Artémether + Luméfantrine Coartem®**

C'est une combinaison fixe d'artémether et de luméfantrine en proportion respective de 1 pour 6 : 20 mg d'artémether contre 120 mg de luméfantrine.

Elle se présente en boîte de carton sous la forme comprimé dans des plaquettes thermoformées au nombre de 4 dont 6 comprimés par plaquette.

L'artémether est un schizonticide sanguin dérivé de l'artémisinine dont l'effet est potentialisé par l'association à la luméfantrine.

### ✓ **Pharmacologie**

L'artémether a le même mécanisme d'action que l'artésunate. En association avec la luméfantrine, ils bloquent la synthèse d'acide nucléiques et de protéines parasitaires. La luméfantrine semble interférer avec la polymérisation intra parasitaire. L'artémether arrive aux concentrations maximales après 2 h environ. Il est aussi métabolisé en dihydroartémisinine. Il est rapidement épuré du plasma avec une demi vie d'élimination d'environ deux heures. L'artémether se lie aux protéines plasmatiques à 97,9%. La luméfantrine atteint le pic plasmatique 6 à 8 h après la prise. Elle est N-débutylée au sein des microsomes hépatiques humains. Son temps de demi vie d'élimination est d'environ 4 jours. La liaison protéique est de 99,9%.

### ✓ **Posologie :**

La première dose et la deuxième dose étaient espacées de 8 h, la troisième et la quatrième dose étaient administrées respectivement 24 et 48 h après la prise de la dose initiale.

5 à <15 kg 1 comp par dose

15 à <25 kg 2 comp par dose

25 à <35 kg 3 comp par dose

≥35 kg 4 comp par dose

### ✓ **Effets secondaires possibles**

Ce sont des effets rares et bénins : vertiges, céphalées, troubles du sommeil, anorexie, troubles digestifs.

## **C. Artésunate + amodiaquine Arsucam® [19]**

### **C.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.

## C.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'amodiaquine contient 153 mg d'amodiaquine base  
La posologie peut être adaptée en fonction de l'âge selon le:

**Tableau II** : Posologie de l'association artésunate + amodiaquine

		1er jour de traitement	2ème jour de traitement	3ème 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 7 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
Après 13 ans (Poids > 40 kg)	Artésunate Amodiaquine	4 comprimés 4 comprimés	4 comprimés 4 comprimés	4 comprimés 4 comprimés

## C.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.

## C.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 :
  - Cf. « Grossesse ».

## **C.5 Mises en garde et précautions particulières d'emploi:**

### **C.5.1 Amodiaquine : (voir formule en page 56)**

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.

**C.5.2 Artésunate** : Ne pas dépasser la dose prescrite.

## **C.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.

## **C.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.

### **C.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.

## **C.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 ovale* 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 ( $C_{15}H_{22}O_5$ ). 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 testées.

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 et les impaludés.

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

*L'association est à ce jour retenue par le PNLP).*

## **D. Artésunate + Méfloquine Artéquin® [26]**

### **D.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.



## **D.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.

## **D.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 Méfloquine. 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).

## **D.4 Précaution d'emploi :**

En raison du risque de trouble cardiaques, vous ne devez pas prendre de l'halofantrine si vous prenez déjà un médicament antipaludéen contenant de la Méfloquine 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.

## **D.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.

#### D.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.

#### D.7 Présentation : Emballages de 6 lac tab.

**Tableau III :** 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 <sup>®</sup> Coarsucam <sup>®</sup>
Antifoliques	Pyriméthamine	Sulfaméthoxypyrazine/Pyriméthamine + artésunate	Coarinate <sup>®</sup>
Antifoliques	Sulfamides		
Dérivés phénantrènes	Luméfantine	Artémether + Luméfantine	Coartem <sup>®</sup> Coartesiane <sup>®</sup> Artefan <sup>®</sup>
Quinoléines méthanols	Méfloquine	Artésunate + Méfloquine	Artequin <sup>®</sup>

## 20. Résistance aux antipaludiques :

### 20.1 Définition [34]

Elle est définie par l'OMS comme l'aptitude d'une souche parasitaire à suivre, voire à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament à des doses égales ou supérieures aux doses habituelles recommandées mais comprises dans les limites de tolérance du sujet.

## **20.2 Conditions d'apparition des résistances aux antipaludiques : [32,33]**

Des recherches intensives ont été réalisées sur la génétique de la chimiorésistance. Celle-ci est en effet la conséquence d'une mutation qui apparaît comme un phénomène spontané et aléatoire et n'est pas liée à tel ou tel antipaludique. Elle est de type chromosomique stable et peut apparaître brusquement avec une intensité faible ou élevée, suivant les produits. C'est ainsi qu'une seule mutation peut donner une résistance d'intensité variable dans le cas de la pyrimétamine alors que, pour la chloroquine, les fortes résistances sont uniquement le fait de plusieurs mutations successives, indépendantes les unes des autres. Les plasmodiums sont généralement isolés chez l'homme et les échanges de matériels génétiques ne se font que durant le cycle sporogonique chez l'anophèle où a lieu la méiose.

Par ailleurs, dans l'émergence et la diffusion de mutants résistants, toute une série de facteurs différents interviennent : pression médicamenteuse, niveau d'immunité de la population, facteurs humains non immunologiques, caractéristiques liées aux vecteurs. La pression médicamenteuse est le facteur essentiel qui permet la sélection des mutants. La résistance à la chloroquine n'apparaît en général que lentement et par degré successif alors que, au contraire, l'utilisation massive de pyrimétamine entraîne rapidement, en quelques mois, la résistance à ce produit. Si la résistance à la chloroquine s'observe souvent dans les cas où le produit a été employé massivement à des fins de chimioprophylaxie, ce n'est pas toujours le cas (Amérique latine) et il ne semble pas par ailleurs que son utilisation en milieu médicale exerce une action sélective. Au total, la pression médicamenteuse permet l'émergence de mutations préexistantes et non pas l'adaptation progressive des parasites à des doses croissantes de produit.

Le niveau d'immunité de la population peut intervenir en favorisant la sélection puis la rapidité de diffusion des souches résistantes. Dans les régions hyperendémiques ou dans des zones où la transmission du paludisme est continu, le niveau immunitaire spécifique est élevé et le risque de sélection de souches résistances est faible (Afrique inter tropicale). A l'inverse, la résistance peut apparaître et s'étendre plus rapidement dans les populations à immunité faible ou instable (Sud-est asiatique). C'est notamment le cas des sujets venant de zones non endémiques ou encore de jeunes enfants non encore immuns, chez lesquels la chimioprophylaxie extensive sélectionne en priorité des souches résistantes et en favorise la dissémination.

Des facteurs humains individuels peuvent être responsables de fausses résistances. Il s'agit parfois de troubles diminuant l'absorption médicamenteuse (défaut d'absorption intestinale, vomissements, diarrhées) ou bien des déficiences enzymatiques perturbant le métabolisme d'un antipaludique normalement absorbé qui n'est présent que sous une forme inefficace. Dans l'un et l'autre cas, il ne s'agit donc pas de véritables résistances.

Enfin, la capacité vectorielle d'une espèce anophélienne donnée joue un rôle considérable dans l'extension des souches résistantes.

### **20.3 Mécanisme de la chimiorésistance : [32,33]**

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, induit par développement des plasmodiums dans les érythrocytaires. La quinine a un récepteur 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 fixe sur l'ADN dont il bloque la replication, inhibant aussi divers 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 résistance croisée 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 *P.vivax* ne répond que très faiblement aux antifoliques. Les antifoliques sont les seuls produits pour lesquels une résistance a été signalée chez les divers Plasmodiums humains.

## **20.4 Chimiorésistance au Mali**

### *Résistance à la chloroquine*

La chloroquinorésistance fit son apparition dans les années 1960 en Asie du sud-est, en Amérique central 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.

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 [29] 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, Tambila, 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 CQ de 14,46% en 1991 et 17,05% en 1992 [30].

A Sotuba, les différentes études menées [31,32] témoignent de son évolution croissante. Récemment en 2002 à Kollé et à Bancoumana, les taux atteignaient respectivement 28,7% et 9,8%.

## **21. Chimio prophylaxie du paludisme : [20,12]**

Faisant appel à des schizonticides sanguins, elle est dite suppressive puisqu'elle s'oppose à l'établissement du stade asexué intraérythrocytaire, et supprime l'apparition de signes cliniques. La Primaquine par son action tissulaire réaliserait une prophylaxie causale, mais elle n'est plus commercialisée au Mali. En cas de disponibilité, elle serait indiquée pour la prophylaxie primaire des infections à *P.vivax*, ou pour la prévention de ses rechutes.

Certains antipaludiques ne doivent pas être utilisés en prophylaxie :

- L'amodiaquine et les sulfamides (Fansidar®) en raison de leurs effets secondaires, rares certes, mais parfois mortels ;
- La pyriméthamine, par ce quelle heurte à trop de résistance ;
- L'halofantrine, puisque'elle n'a pas encore été évaluée dans cette indication.

*Analyse de la prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple au CSRef de Kati*

Deux autres peuvent être utilisés dans des conditions très limitées : la Doxycycline, à dose de 0,100g par jour [38], la Quinine se donnant chaque jour à la dose de 8 mg/kg de base.

Les autres antipaludiques sont couramment utilisables :

- la Chloroquine, elle a une bonne tolérance et son action est parfaite sur les souches sensibles mais l'extension géographique de la chloroquinorésistance de *P.falciparum* limite son emploi ;
- le Proguanil a pour lui une possible action prophylactique causale, une excellente tolérance à part de rares ulcérations buccales sans gravité [39] ;
- la Méfloquine a pour elle une excellente activité sur toutes les espèces d'hématozoaires, y compris sur les souches Chloroquinorésistantes de *P.falciparum* et une longue demi-vie autorisant des prises hebdomadaires.

## **22. Toxicologie :**

### **- Méfloquine [36]**

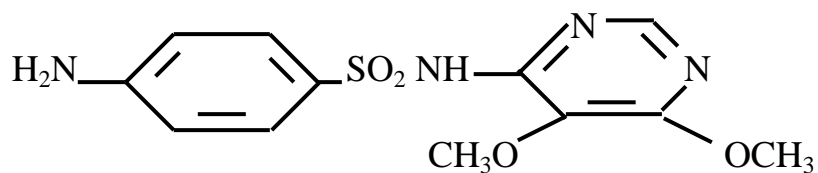
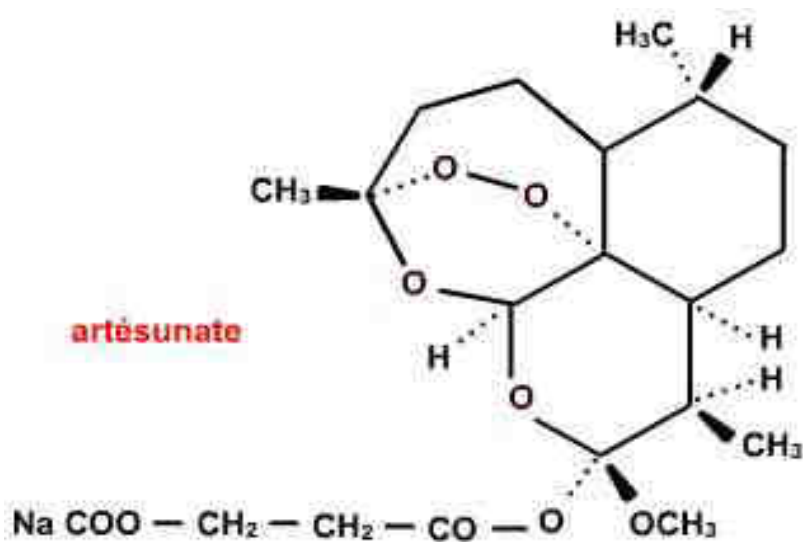
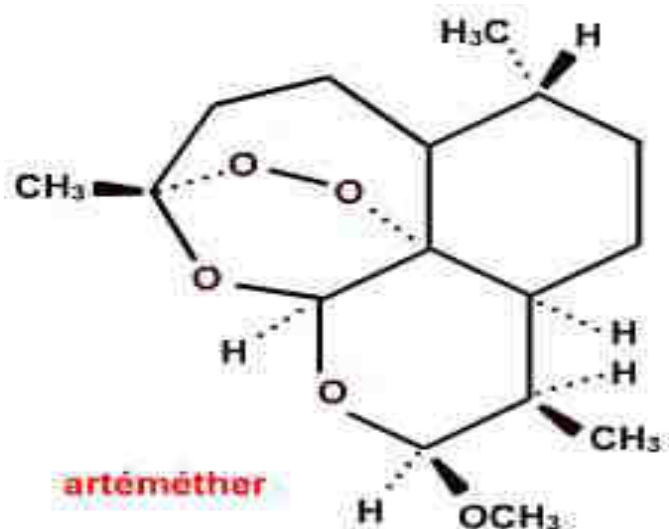
Aux doses curatives le produit peut entraîner des troubles digestifs à type de nausées et de vomissements, des sensations vertigineuses. Ces manifestations doses dépendantes et réversibles justifient la prise fractionnée du médicament lors du traitement d'un accès. Des manifestations neuropsychiatriques 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'effet avec certains médicaments actif sur le cœur, tels les bêtas bloquants, 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 nouveaux 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 [36]**

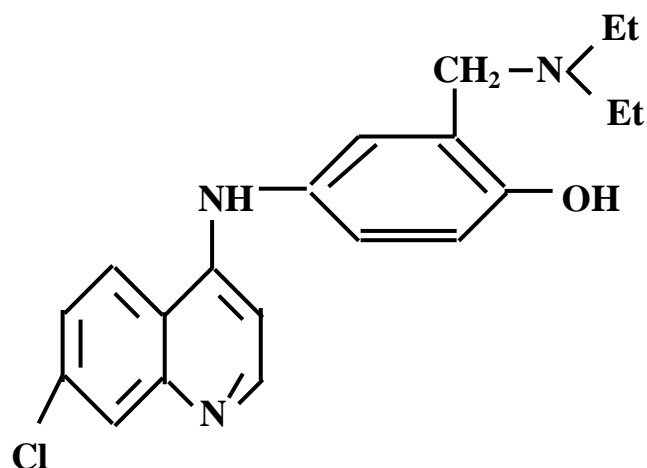
La pyriméthamine est toxique chez l'enfant, entraînant des troubles neurologiques. Les posologies de prophylaxie antipalustre n'entraînent pas de troubles sauf en cas de carence en acide folique où une anémie macrocytaire peut apparaître. Les accidents hématologiques à type de leucocytose, tels qu'on peut les observer dans le traitement des toxoplasmoses, ne se voient guère en paludologie.

### 23. STRUCTURES CHIMIQUES :

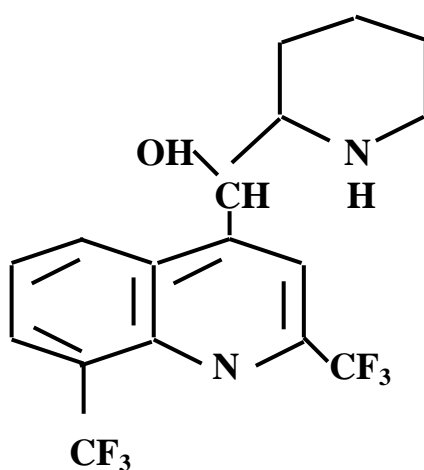


Sulfadoxine

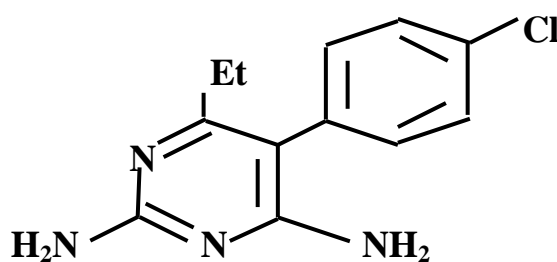




**Amodiaquine**



**Méfloquine**



**Pyriméthamine**

*Toutes modifications de la structure entraînent une modification des propriétés pharmacologiques.*

## **B/ GENERALITE SUR LA PRESCRIPTION**

### **1. Définition juridique du médicament**

En se référant à l'article 511 du code de la santé publique, l'article 34 du décret 91-106/PGRM du 15 Mars 1991 a défini le médicament comme étant toute substance, 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 restaurer, corriger ou modifier une fonction organique de l'homme ou l'animal.

Sont également considérés comme médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur constitution des médicaments chimiques ou biologiques ne constituant pas elle-même des médicaments mais dont les propriétés confèrent à ce produit soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique soit des propriétés de repas d'épreuve.

### **2. Origine de la prescription :**

La médecine et la pharmacie étaient confondues pendant des siècles. Elles étaient exercées par la même personne. Hippocrate, père fondateur de la médecine a préparé des médicaments. Claudus Galien qui était le médecin de certains empereurs romains s'est particulièrement intéressé à la préparation des formes pharmaceutiques de 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. Elle est devenue nette avec la création de facultés de médecine. 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 préparé extemporanément.

### **3. Cadre législatif de la prescription :**

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 de mesures hygiéno-diététiques ou tout autre conseil susceptible d'obtenir ou de guérir l'affection en cours si cela est possible ou de soulager le patient.

*Analyse de la prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple au CSRef de Kati*

#### **4. Documents officiels relatifs à la prescription :**

Les textes qui réglementent la prescription au Mali sont très mal connus des personnels sanitaires. Actuellement les textes qui résument la prescription sont les suivants :

- L'Arrêté 4318/MSP AS/CAD portant modalité du décret 177/PGRM du 17 oct. 1991 portant organisation de l'exercice privé de la profession pharmaceutique.
- L'Article 20 à 27 les prescripteurs officiels :

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 substance 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 sage femmes.

Il faut noter que les médicaments des tableaux A, B et C ont été nouvellement repartis selon la nouvelle réglementation des substances fixées par le décret du 29 décembre 1988 et arrêté du 22 février 1990 comme suit :

- Liste 1 correspond aux médicaments et substances toxiques (tableau A)
- Liste 2 correspond aux médicaments et substances dangereuses (tableau B)
- Tableau C correspond aux stupéfiants.

#### **5. Prescripteurs tolérés :**

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'états et des infirmiers du 1<sup>er</sup> cycle. La lettre circulaire 24 04/DNSP du 30 octobre autorise le personnel paramédical à prescrire sur ordonnances les produits du diagnostic médical considérés comme médicaments. Sont visés par exemple des produits spécifiques utilisés en radiologie.

## **6. Concept de médicaments essentiels :**

L'OMS définit les médicaments essentiels comme étant des médicaments sûrs, fiables et qui :

- Répondent aux besoins sanitaires 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 de médicaments essentiels. Elle comprend environ 200 médicaments sous le nom générique, capable d'après l'OMS de répondre à tous les besoins prioritaires en médicament avec meilleurs coût et efficacité.

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

En 1991 le gouvernement a adopté des textes juridiques fixant la liste des médicaments essentiels en nom générique (189 formes et dosages confondu), qui seuls seront exonérés d'impôts et taxes douanières et interdisant l'importation par la PPM de 350 équivalents en spécialités correspondant aux médicaments libellés en DCI.

Le gouvernement de la république du Mali adopte le décret N°06-086 PRM du 28 février 2006 fixant les prix des médicaments en DC I de la liste nationale des médicaments essentiels dans le secteur pharmaceutique privé.

L'existence d'une liste de médicaments essentiels ne signifie pas que les autres produits n'ont aucune utilité, mais simplement que dans une situation donnée, ces médicaments sont les plus appropriés pour le traitement des maladies courantes, et doivent être disponible à tout moment et en quantité.

## **II Notions de centre de santé de référence**

### **Historique de la politique sanitaire du Mali**

Le Mali, vaste pays continental d'une superficie de 1246040km<sup>2</sup> pour une population d'environ 10 millions d'habitants est indépendant depuis le 22 septembre 1960.

*Analyse de la prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple au CSRef de Kati*

En 1964, un séminaire des travailleurs de la santé et des affaires sociales entraîna l'adoption d'un plan décennal 1966-1976. L'accent est mis sur l'amélioration d'infirmières de village, sur la formation d'unité mobile de prévention et sur l'éradication de grandes endémies.

L'axe était la médecine dite de masse avec la gratuité des soins. Deux autres séminaires suivront, en 1978 et 1983, aboutissant à l'adoption du concept des soins de santé primaires (SSP) mis en avant par la déclaration d'Alma Ata.

En 1987, le Mali adoptait une initiative internationale dite « initiative de Bamako » en se lançant dans une profonde réforme de son système de santé. La réforme baptisée « plan de relance des soins de santé primaire » fut finalisée en 1989. Elle reposait sur la décentralisation des centres de santé et la responsabilisation effective des populations dans la gestion de ces centres. L'« initiative de Bamako » avait pour objectif de faciliter l'accessibilité géographique et financière des populations aux soins de santé de base tout en garantissant la gratuité de ces soins en vue d'une réduction de la mortalité maternelle et infantile.

Conformément à ces objectifs, certaines populations vont s'organiser en association de santé communautaire (ASACO) pour se prendre en charge. Cette nouvelle forme d'organisation de la santé fut dénommée santé communautaire. Elle est basée sur le principe de recouvrement des coûts et la participation des populations à la mise en place et la gestion de structures de soins créés par les associations de santé communautaire (ASACO) et appelées centre de santé communautaire (CSCOM).

De 1960 à nos jours, le Mali a connu plusieurs évolutions de son système de santé, ainsi il est organisé de manière pyramidale et hiérarchisée dans une optique socialiste.

Un premier niveau correspond aux structures de premier contact c'est-à-dire les CSCOM, un niveau secondaire est représenté par les centres de santé de référence ou de cercle, enfin un niveau tertiaire correspondant aux hôpitaux régionaux et nationaux le dernier recours médical.

### **Concept des CSRef :**

Conceptuellement, le centre de santé de référence est le complément du réseau des CSCOM et CSAR, il ne se justifie que dans la mesure où il prend en charge les cas qui pour une raison ou une autre, ne trouvent pas satisfaction au premier échelon ; ces raisons sont :

*Analyse de la prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple au CSRef de Kati*

- d'ordre médical : cas nécessitant des compétences techniques beaucoup plus qualifiées pour assurer une bonne prise en charge des malades et que le niveau de qualification du personnel disponible au CSCOM/ CSAR ne permet pas d'assurer, problèmes nécessitant une exploration technique (paramédicales par exemple), des médicaments ou tout autre équipement non disponible au niveau CSCOM / CSAR, des cas dont l'évolution ou le pronostic est considéré comme grave à court terme ;
- d'ordre social : cas des raisons familles, économique
- d'ordre organisationnel : répartition des rôles ou des fonctions par niveau par exemple la décentralisation de certains modalités diagnostiques, thérapeutiques (tuberculose). Le volume de travail à prendre en charge (supervision, formation, intervention médicochirurgicales...) au CSRef est directement proportionnel au nombre des CSCOM et CSAR opérationnels d'où la justification de définie des critères de choix.

### **Types de prestation dans les CSRef :**

Il s'agit des consultations générales, des consultations spécialisées, des accouchements non compliqués, des césariennes, d'autres interventions chirurgicales, des examens de laboratoire et la vente des médicaments en DCI. A ceux-ci s'ajoutent les vaccinations.

*Thèse de pharmacie 2007-2008 / Klétigui Casimir Dembélé*

# METHODOLOGIE

*Analyse de la prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple au CSRef de Kati*

## **METHODOLOGIE**

### **1. Cadre d'étude :**

Au cours de nos stages au niveau de la section consultation externe du CSRef de Kati, nous avons procédé à une étude prospective longitudinale portant sur l'analyse de la prescription des dérivés d'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple. Nous avons recueilli des informations utiles de 251 patients.

### **2. Situation géographique de la ville de Kati :**

Située à 15km 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 73646hpts dont 37560 femmes avec 42% de jeunes et un taux d'accroissement naturel de l'ordre de 3,4%, la ville de Kati, par sa situation géographique est stratégique (plus grand région militaire du MALI) demeure un carrefour de rencontre de toute les couches socio-économiques et culturelles du MALI avec des Malinkés, Peulhs, Sarakolés, Mossi, Khassokés, Sonrhais, Wolofs, Bobo, Dogon, Miniankas et 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 dispensaire de l'église catholique et neuf officines de pharmacie.

### **3. Présentation du 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.



#### **4. Les locaux du centre de santé de référence de Kati :**

Le centre dispose de :

Un bureau du médecin chef de service

Une maternité

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

Un laboratoire d'analyse médical

Une unité de service social

Une unité de prise en charge de la tuberculose

Une unité de service d'hygiène

Un centre optique

Un bâtiment d'hospitalisation

Un bloc opératoire avec deux salles d'opérations non fonctionnelles

Une pharmacie et un dépôt répartiteur de médicaments dans le cercle.

#### **6. Les activités du centre de santé de référence de Kati :**

Le CSRef de Kati mène des activités thérapeutiques et pédagogiques.

Les consultations sont effectuées du lundi au vendredi par les médecins et l'infirmier, la garde est assurée les samedis, les dimanches et lors des descentes du services.

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 CSOM et autres aires de santé du cercle.

#### **6. Les malades :**

##### **6.1 Recrutement et éligibilité :**

Critères d'inclusion :

- Tous les patients reçus en consultation externe et ayant bénéficié d'une prescription de dérivés d'artémisinine ou d'un de leurs combinaisons.
- Tous les patients paludéens au dossier complet.

Critères de non inclusion :

- Les patients vus dans le centre en dehors de notre période d'étude

*Analyse de la prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple au CSRef de Kati*

- Toutes autres prescriptions

## **7. Méthode :**

Type d'étude : Notre étude était prospective faite à partir de données recueillies lors des consultations dans le CSRef de Kati.

Période d'étude : Notre étude a durée de janvier à juin 2007 et a concerné un échantillon de 251 patients.

Technique de collecte des données :

Nous avons utilisé la technique suivante :

- Enregistrement de tous les patients dans le registre de consultation externe,
- Sélection selon les critères d'inclusions,
- Remplissage des fiches d'enquêtes comportant les variables sociodémographiques et cliniques.

## **8. Variables mesurées :**

Le recrutement des patients s'est déroulé comme suit

### **Identification des patients:**

Nom

Prénom

Ethnie

Age

Sexe

Profession

Résidence

### **Examen clinique :**

Interrogatoire

Examen physique

### **Diagnostique :**

### **Traitement :**

- Nom des produits
- Formes
- Dosage
- Famille
- Quantité

9. Prescription

10. Prescripteur

### **11. Support et Analyse des données**

La saisie a été faite sur le logiciel Microsoft Word 2003, l'analyse des données et l'élaboration des tableaux sur le logiciel Excel et SPSS12.0

*Thèse de pharmacie 2007-2008 / Klétigui Casimir Dembélé*

# RESULTATS

*Analyse de la prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple au CSRef de Kati*

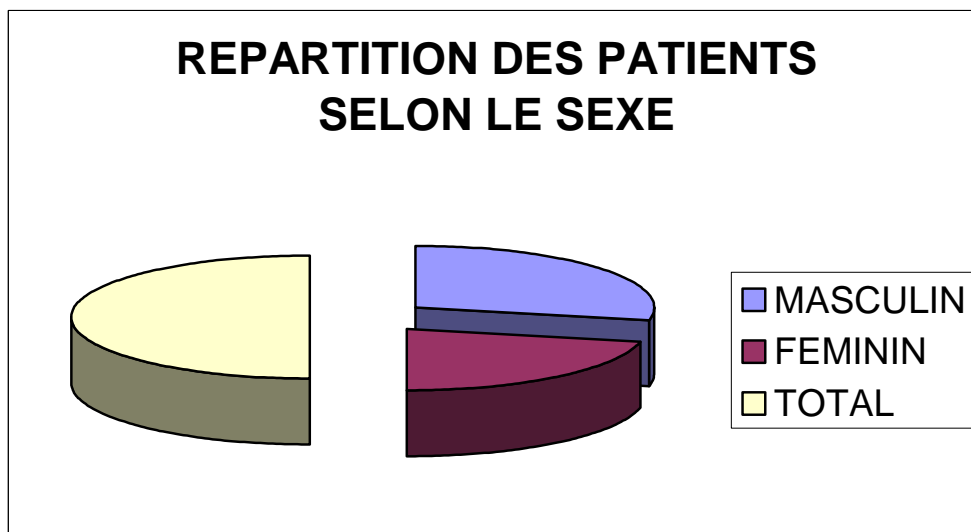
## RESULTATS

### 1. Aspect sociodémographique :

Tableau IV: Répartition des patients selon le sexe

SEXE	FREQUENCE	POURCENTAGE (%)
MASCULIN	142	56,57
FEMININ	109	43,43
TOTAL	251	100,00

Nous constatons sur ce tableau que la majorité de nos patients étaient de sexe masculin avec 142 patients soit 56,57 %



**Tableau V:** Répartition des patients selon la tranche d'âge

<b>A GE</b>	<b>FREQUENCE</b>	<b>POURCENTAGE (%)</b>
<b>0 - 6</b>	<b>85</b>	<b>33,86</b>
<b>7 - 13</b>	<b>41</b>	<b>16,33</b>
<b>14 - 20</b>	<b>38</b>	<b>15,14</b>
<b>21 - 27</b>	25	9,96
<b>28 - 34</b>	20	7,97
<b>≥35</b>	42	16,73
<b>TOTAL</b>	<b>251</b>	<b>100,00</b>

A travers ce tableau, nous constatons que la majorité de nos patients avait un âge inférieur ou égal à 20 ans soit 65,33%

**Tableau VI:** Répartition des patients selon l'ethnie

<b>ETHNIE</b>	<b>FREQUENCE</b>	<b>POURCENTAGE (%)</b>
<b>BAMBARA</b>	<b>104</b>	<b>41,43</b>
<b>PEULH</b>	47	18,73
<b>SENOUFO</b>	8	3,19
<b>KHASONKE</b>	6	2,39
<b>MALINKE</b>	26	10,36
<b>SARAKOLE</b>	26	10,36
<b>SONRHAÏ</b>	5	1,99
<b>MINIANKA</b>	4	1,59
<b>MAURE</b>	5	1,99
<b>WOLOF</b>	4	1,59
<b>AUTRES</b>	16	6,37
<b>TOTAL</b>	<b>251</b>	<b>100,00</b>

À travers ce tableau nous voyons que l'ethnie la plus représentée était les bambara avec 104 patients soit 41,43%

**Tableau VII : Répartition des patients selon la résidence**

<b>RESIDENCE</b>	<b>FREQUENCE</b>	<b>POURCENTAGE (%)</b>
<b>KATI MISSION</b>	13	5,18
<b>KATI COCO</b>	<b>71</b>	<b>28,29</b>
<b>KATI COURA</b>	35	13,94
<b>KATI MALIBOUGOU</b>	21	8,37
<b>KATI NTOMINIKORO</b>	22	8,76
<b>KATI NOUMORILA</b>	26	10,36
<b>KATI CAMP</b>	7	2,79
<b>KATI KORO</b>	7	2,79
<b>KATI SANANFARA</b>	5	1,99
<b>KATI LUKEZI</b>	4	1,59
<b>KATI SAMAKEBOUGOU</b>	9	3,59
<b>KATI FARADA</b>	7	2,79
<b>KATI DOUBABOUGOU</b>	5	1,99
<b>AUTRES</b>	19	7,57
<b>TOTAL</b>	<b>251</b>	<b>100,00</b>

Ce tableau nous montre que la majorité de nos patients résidait à Kati coco avec 71 représentation soit 28,29 %



**Tableau VIII : Répartition des patients selon l'activité menée**

<b>ACTIVITE</b>	<b>FREQUENCE</b>	<b>POURCENTAGE (%)</b>
<b>ELEVES ET ETUDIANTS</b>	<b>91</b>	<b>36,25</b>
<b>MENAGERES</b>	27	10,76
<b>FONCTIONNAIRE</b>	13	5,18
<b>COMMERÇANTS</b>	12	4,78
<b>OUVRIERS</b>	12	4,78
<b>ENFANTS</b>	83	33,07
<b>CULTIVATEURS</b>	7	2,79
<b>AUTRES</b>	6	2,39
<b>TOTAL</b>	<b>251</b>	<b>100,00</b>

Ce tableau montre que les élèves et étudiants avec 91 cas, constituaient l'effectif le plus important soit 36,74%

## **2. Qualité de la prescription :**

**Critère de jugement :** une prescription de bonne qualité associe a la fois une prescription et une posologie conforme:

→ **Conformité de la prescription :**

La notion de conformité a été traitée selon le protocole de traitement du paludisme simple du PNLP

**Tableau IX:** Répartition des ordonnances selon la conformité de la prescription

<b>PRESCRIPTION</b>	<b>FREQUENCE</b>	<b>POURCENTAGE (%)</b>
<b>CONFORME</b>	<b>248</b>	<b>98,80</b>
<b>NON CONFORME</b>	<b>3</b>	<b>1,20</b>
<b>TOTAL</b>	<b>251</b>	<b>100,00</b>

A travers ce tableau nous constatons que 248 prescriptions ont été conformes soit 98,80 % et 3 prescriptions n'ont pas été conformes soit 1,20 % de l'ensemble

→ **Conformité de la posologie :**

La conformité de la posologie était fonction de :

- la durée de traitement
- la dose par kg de poids corporel

**Tableau X** : Répartition des ordonnances selon la conformité de la posologie

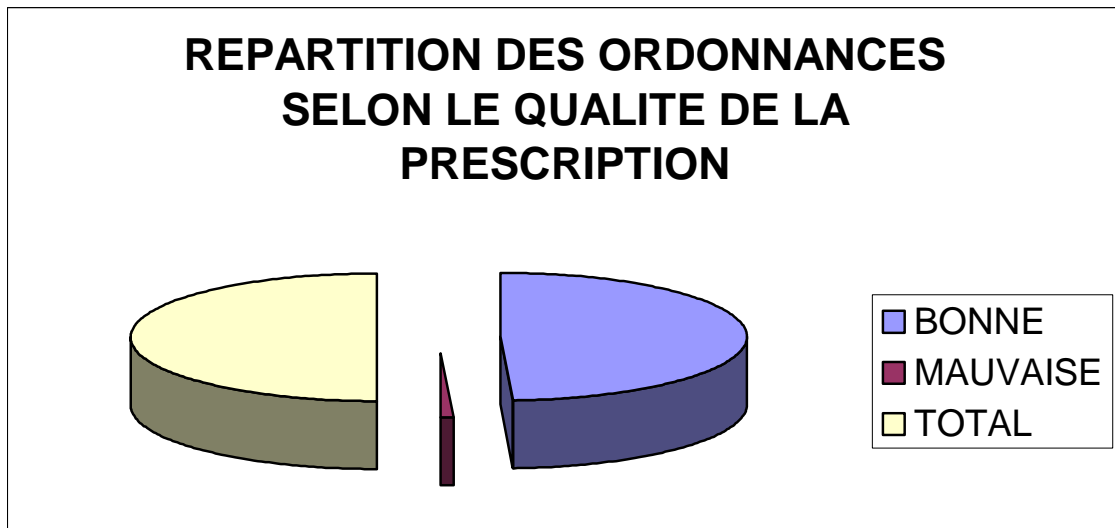
<b>POSOLOGIE</b>	<b>FREQUENCE</b>	<b>POURCENTAGE (%)</b>
<b>CONFORME</b>	<b>250</b>	<b>99,60</b>
<b>NON CONFORME</b>	<b>1</b>	<b>0,40</b>
<b>TOTAL</b>	<b>251</b>	<b>100,00</b>

Ce tableau relatif à la posologie montre que dans 250 cas la posologie était conforme soit un pourcentage de 99,60%

**Tableau XI** : Répartition des ordonnances selon la qualité de la prescription

<b>QUALITE</b>	<b>NOMBRE</b>	<b>POURCENTAGE (%)</b>
<b>BONNE</b>	<b>247</b>	<b>98,41</b>
<b>MAUVAISE</b>	<b>4</b>	<b>1,59</b>
<b>TOTAL</b>	<b>251</b>	<b>100</b>

A travers ce tableau nous constatons que 247 prescriptions sur 251 étaient de bonne qualité soit 98,41%



**Tableau XII** : Répartition des médicaments prescrits selon la molécule de base

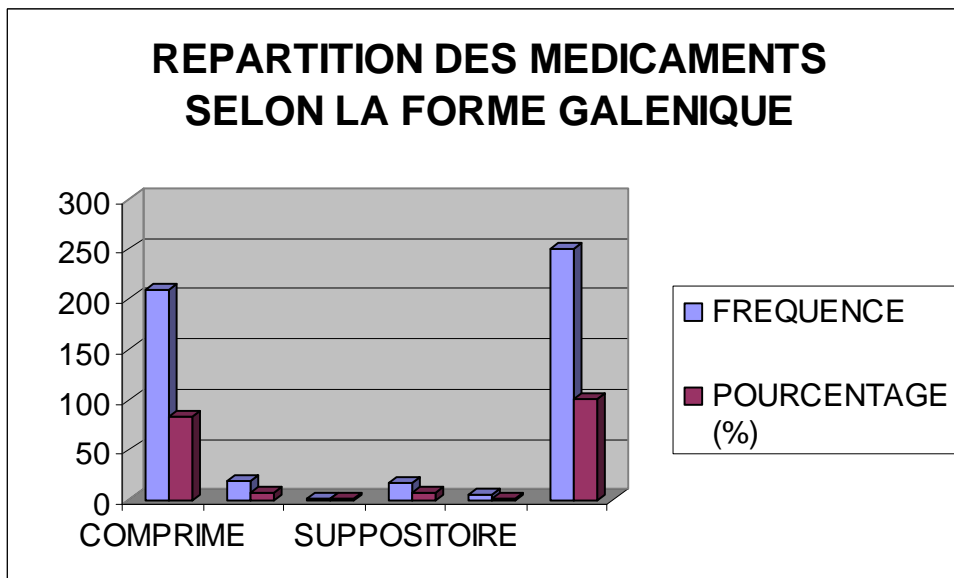
<b>MOLECULE</b>	<b>FREQUENCE</b>	<b>POURCENTAGE (%)</b>
<b>ARTEMETHER</b>	14	<b>5,58</b>
<b>ARTESUNATE</b>	35	13,94
<b>ARTESUNATE + AMODIAQUINE</b>	<b>111</b>	<b>44,22</b>
<b>ARTESUNATE+ MEFLOQUINE</b>	8	3,19
<b>ARTEMETHER+ LULMEFANTRINE</b>	43	17,13
<b>ARTESUNATE + SMP</b>	38	15,14
<b>DIHYDROARTEMISININE</b>	2	0,80
<b>TOTAL</b>	<b>251</b>	<b>100,00</b>

A travers ce tableau nous constatons que l'association artésunate + amodiaquine avec 111 prescriptions a été la plus utilisée soit 44,22 %

**Tableau XIII** : Répartition des médicaments selon la forme galénique

<b>FORME GALENIQUE</b>	<b>FREQUENCE</b>	<b>POURCENTAGE (%)</b>
<b>COMPRIME</b>	<b>209</b>	<b>83,27</b>
<b>SIROP</b>	18	7,17
<b>INJECTABLE</b>	2	0,80
<b>SUPPOSITOIRE</b>	17	6,77
<b>SACHET</b>	5	1,99
<b>TOTAL</b>	<b>251</b>	<b>100,00</b>

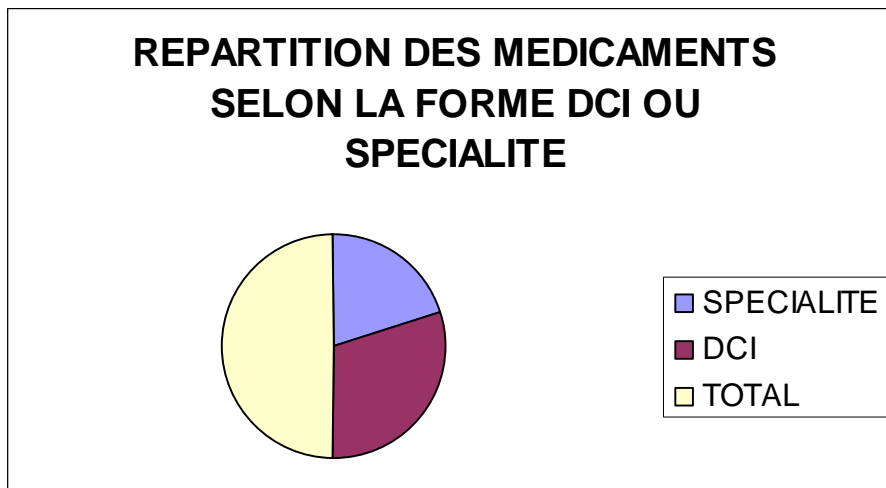
Sur ce tableau nous observons que la forme comprimée avec 209 prescriptions a été la plus utilisée soit 83,27%



**Tableau XIV :** Répartition des médicaments selon les formes DCI ou spécialité

<b>FORMES</b>	<b>FREQUENCE</b>	<b>POURCENTAGE</b>
<b>SPECIALITE</b>	102	40,64
<b>DCI</b>	<b>149</b>	<b>59,36</b>
<b>TOTAL</b>	<b>251</b>	<b>100,00</b>

A travers ce tableau nous constatons que les DCI ont été prescrits dans 149 cas soit 59,36 %



*Thèse de pharmacie 2007-2008 / Klétigui Casimir Dembélé*

# COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

*Analyse de la prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple au CSRef de Kati*



## **COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS**

Notre étude nous a permis non seulement de définir les paramètres épidémiologiques mais aussi d'avoir une vue élargie sur la consommation des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques au centre de santé de référence de Kati.

Les résultats obtenus portent sur les informations utiles de 251 patients recevant un traitement soit par un dérivé d'artémisinine, soit par une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine. Il est sans doute non exhaustif.

### **1.-Caractéristiques des patients :**

#### **1.1Sexe :**

Les patients de sexe masculin avaient une plus grande représentativité avec 142 cas soit 56,57 % (Tableau IV), Ce pourcentage élevé du sexe masculin pourrait s'expliquer par le fait que la consultation de la majorité des femmes se faisait à la maternité et le PMI. Ce résultat se rapproche de ceux trouvés respectivement par Mamoudou KODIO [41] à Koro (Mopti), et par Awa TRAORE [42] à Kangaba et Kéla (Koulikoro), 54,3% et 52,0%.

#### **1.2 Age :**

La catégorie des âges a été dominée par les patients de moins de 20 ans avec 164 cas soit 65,3 % ; cela semble lié à la forte représentativité des élèves et étudiants en consultation.

Les extrêmes des âges ont été de 1mois pour le minimum et 76 ans le maximum (Tableau V). Ceux-ci se rapprochent des résultats obtenus par A. TANGARA [43] qui a trouvé les mêmes chiffres dans les CSCOM de la ville de Kati.

#### **1.3 Ethnie :**

L'ethnie majoritaire était les bambaras avec un effectif de 104 patients soit 41,43% (Tableau VI) ; suivie des peuhls avec un effectif de 47 soit 18,73%. Cela pourrait s'expliquer par le fait que la majorité de la population de Kati est Bambara, Cissé Ousmane [40] a trouvé pour les bambaras un taux de 41,56% à l'infirmerie de Garnison de Kati en 2003-2004.

#### **1.4 Activité menée :**

Les élèves et les étudiants ont représentés 91 patients de l'ensemble de la série soit un taux de 36,25 % suivis des enfants et les nourrissons avec 83 cas soit 33,07% (Tableau VIII). Cette élévation semble liée au fait que les élèves possèdent des cahiers de consultation au niveau de leur établissement. A. Tangara a trouvé 35,74 % [43] dans les CSCOM de Kati et O. Cissé a trouvé [40] 37,75% pour les scolaires à l'infirmerie de Garnison de Kati.

#### **1.5 Résidence :**

Notre étude montre que la majorité des consultants au CSRef de Kati venait de Kati coco avec au total 71 personnes soit 28,29%.

#### **2. Qualité de la prescription :**

Le tableau XI montre que 247 prescriptions étaient de bonne qualité avec un taux de 98,45% ; Ce pourcentage élevé peut s'expliquer par le fait que les prescriptions sont faites par les médecins ou l'infirmier et aussi ces médicaments portent des informations sur leur blister facilitant ainsi leur usage.

Ce résultat se rapproche de celui obtenu par A.TANGARA [43] qui avait trouvé 94,13 % de prescriptions de bonne qualité dans les CSCOM de Kati.

#### **3. Cactéristiques des ordonnances :**

##### **Formes galéniques et Voies d'administration :**

Par voie orale, les comprimés ont été utilisés dans 209 cas soit un pourcentage de 83,27% (Tableau XIII), suivie par la forme sirop dans 18 cas soit 7,17%. Ce taux élevé pourrait s'expliquer par l'absence de vomissement dans la majorité des symptômes et leur administration possible chez les enfants, cela après réduction en poudre.

A.Tangara a [43] trouvé 83,66%, Amina Yattasaye [44] a trouvé un taux de prescription de 63,39% en commune I de Bamako pour la forme comprimée. Les sachets pédiatriques n'ont été prescrits que dans 5 cas soit un taux de 1,99% tandis que les injectables n'ont été que 2 soit 0,80%.

### **Formes pharmaceutiques :**

Les formes génériques ont été plus utilisées avec 149 prescriptions soit un taux de 59,36 % contre 102 pour les spécialités (TableauXIV).

Cette fréquence élevée de la prescription des génériques pourrait être liée à leur coût moins élevé mais aussi à leur efficacité. L'association artésunate+amodiaquine vendue sous le nom Arsucam® représente une DCI dans le schéma directeur d'approvisionnement en médicaments essentiels au Mali.

Les spécialités bien que chères ont été prescrites dans 40,64 %. Ceci pourrait s'expliquer par leur large disponibilité sur le marché.

### **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 les classes pharmacologiques suivantes : antalgiques, antibiotiques.

# CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

## 1 CONCLUSION :

Au terme de notre étude nous pouvons tirer comme conclusion :

- Au CSRef de Kati, un grand nombre de nos patients était constitué de sujet de sexe masculin soit 56,57%. Les extrêmes d'âges étaient de 1 mois pour le minimum et de 76 ans le maximum ; la tranche d'âge la plus représentée se situait à moins de 20 ans, les bambaras avec 104 patients constituaient l'ethnie la plus représentée soit 41,43 %, suivis des peuhls avec 47 représentations soit 18,72% ;
- Parmi 251 cas, les élèves et étudiants avec 224 patients représentaient 36,25 % suivis des enfants avec 33,07%. La grande majorité de nos patients venait de Kati coco soit 28,28% ;
- L'association artésunate + amodiaquine était prescrite dans 111 cas soit 44,22 %, suivie de l'association artémether + luméfantrine avec 43 prescriptions soit 17,13 % ;
- Les génériques avaient été plus prescrits par rapport aux spécialités soit 59,36%
- La voie orale avait été la plus utilisée dans les traitements et les formes solides ont occupées une grande partie avec les comprimés, 209 soit 83,33 % de l'ensemble des prescriptions
- Les études avaient aussi montré certaines incorrections sur 4 ordonnances soit 1,59% de l'ensemble des prescriptions.

En raison de la prescription répétée avec des posologies presque standards et l'avènement de la politique nationale en faveur de ces nouvelles molécules efficaces contre le paludisme à *P.falciparum* multirésistant, cette étude ne représente qu'une infime partie de la consommation générale des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques compte tenue de leur usage grandissant aussi bien en prescription qu'en automédication.

## **2 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 santé pour une meilleure prise en charge des cas de paludisme aussi bien simple que compliqué ;
- De respecter scrupuleusement les conseils des agents de santé dans leur traitement tout en observant les mesures d'hygiène élémentaire.

### **Aux personnels soignants**

- D'accorder une plus grande importance aux conditions de prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques (OMS -PNLP)

### **Aux autorités sanitaires**

- Assurer un recyclage du personnel soignant pour mieux améliorer la qualité de prescription ;
- Doter les centres de santé de référence de matériels d'analyse médicale ;
- Renforcer la politique de lutte antipaludique permettant une meilleure accessibilité à ces médicaments quelque soit le niveau socio-économique des couches exposées.

# BIBLIOGRAPHIE

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. OMS.1990.Formes graves et compliquées de paludisme.J. trop.MED.and Hug.1990.84 (2) :73
2. WHO (2003) the Africa malaria report 2003 Geneva, World Health Organisation, 2003. (WHO/CDS/MAL/2003.1093)
3. Wahlgren M, Perlmann P 1999. Malaria, Molecular and Clinical Aspects. Harwood Academic Publishers, pp ix-x
4. Bremen J. (2001) The ears of the hippopotamus: manifestations,determinants, and estimates of the malaria burden. Am J. Trop.Med.Hyg 64(1,2) S, 1-11
5. DOUMBO O. Epidémiologie du paludisme au mali. Etude de la chloroquino-résistance. Essai de stratégie, contrôle basé sur l'utilisation des rideaux imprégnés de permettre associer au traitement systématique des accès fébriles. Thèse de doctorat, science biologies (parasitologie, pathologie, écologie), MONPELLIER, 1992
6. Leighton C, Foster R. 1993 Economic Impacts of Malaria in Kenya and Nigeria. Major Applied Research Paper n 6, FHS project (Abt Associates, Bethesda, 1993)
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. WORLD HEALTH ORGANISATION. Africa malaria report 2003. <http://www.who.int/amd2003/amr2003.htm>
9. MARQUET I. accessibilité aux antipaludiques au Sénégal, Effet de l'introduction de l'association Artésunate/Amodiaquine. MEMOIRE DE DESS DE SANTE PUBLIQUE ; DAKAR 2003.
10. <http://www.essor.gov.ml>
11. GENTLINI M. Médecine tropicale : In Paludisme. 5<sup>ème</sup> édition. Paris. Flammarion Medecine-sciences 1993 : pp 91-122.



12. BRICAIRE F ; WOLFF M et CHARMOT G.-Paludisme-Edition Techniques-Ecycl. Méd.Chir. (Paris,France), Thérapeutique, 25064 A 10, 11-1990, 12p
13. 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., 1984, 31, 530-535.
14. SEED T.M ET KREIER J.P.-Erythrocyte destruction mechanisms in Malaria. In Malaria.- Academic Press, edit. London, 1980, 2, 1-46.
15. OMS.1990.Formes graves et compliquées de paludisme. J. trop. MED.and Hug.1990.84 (2) :73
16. OMS, 1993 : Grandes lignes du plan d'action de l'OMS, pour la lutte contre le paludisme. 1993-2002.conférence ministérielle sur le paludisme, Amsterdam, 27 octobre 1992.
17. DEMBELE H. Paludisme et grossesse, saisonnalité et relation avec le petit poids de naissance à Bougoula hameau (Sikasso, Mali). 1995
18. 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, 1347.
19. [www.impact-malaria.com](http://www.impact-malaria.com)
20. FELIX H., AMBROISE THOMAS P., CARNEVALE P., MOUCHET J.- Paludisme. Traitement.- Encycl. Méd.Chir., éd., Paris, Maladies Infectieuses, 8089 A 10,9-1984,17p.
21. [www.novartis.com](http://www.novartis.com)
22. [www.dafra.be/frproducts.php?id=68](http://www.dafra.be/frproducts.php?id=68)
23. CHARMOT G- Antipaludiques.-Sem.Hop., éd., Paris, 1987, 63, 1435-1452.
24. WARHURST D.C.-Antimalarial drugs. An update. – Drugs, 1987, 33,50-65.

25. COULIBALY O: contrôle de qualité de deux Antipaludiques : Chloroquine et l'association Sulfadoxine /Pyriméthamine au laboratoire National de la Santé. Thèse de pharmacie : Bamako, 1998,95pp23.
26. [www.mepha.com](http://www.mepha.com)
27. <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/pharma/site.fac/siteFSP/antipaludef/monog/arhemet/monog.htm>
28. <http://wwwsante.ujfgrenoble.fr/SANTE/pharma/site.fac/siteFSP/antipaludef/monog/artesuna/monog.htm>
29. 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.
30. 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 (<sup>3</sup>H) et la vérapamil. 1992 ENMP N<sup>o</sup>20
31. 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.
32. 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.
33. Groupe Scientifique de l'O.M.S –les progrès en immunologie du paludisme.-O.M.S., (Série rap.techn.) 1975, n° 579.- O.M.S., édit. Genève.
34. LEONARDO BASCO, PRINGWALD. Chimiorésistance du paludisme: problème de la définition et de l'approche technique. Cahier d'études et de recherches francophone/santé. N<sup>o</sup>10, vol1, 47-50, janvier-février, Notes méthodologiques.
35. <http://www.who.int/hiv/amds/5>

36. FRISK-HOLMERM M, BERGKVIST Y., DOMEIJ-NYBERG B.  
-Chloroquine serum concentration and side effects: evidence for dosed dependent kinetics. – Clin. Pharmacol. Ther. 1979
37. The GLOBAL FUND, to fight AIDS, Tuberculosis and Malaria; PNLP
38. PANG L., LIMSOMWONG N., SINGNAJ P.-Prophylactic treatment of vivax and falciparum malaria with low-dose Doxycycline.-J.Infect. Dis., 158, 1124-1127.
39. DRYSDALE S.,PHILIPS-HOWARD P.....,BEHRENS R.-Proguanil, chloroquine and mouth ulcer. Lancet, 1990, 335, 146.
40. 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.
41. Kodio Mamadou : Efficacité in vivo de trois antipaludiques (chloroquine,sulfadoxine pyriméthamine,méfloquine) dans le traitement de l'accès palustre simple à koro (Mopti).  
Thèse d'état en pharmacie. 2000
42. Traoré Awa : Déficit en G6PD érythrocytaire : fréquence, relation avec le paludisme dans une population âgée de 3 ans à 20 ans, des villages de Kangaba et Kéla, région de Koulikoro (Mali).  
Thèse d'état en pharmacie.2003
43. Tangara Abdoulaye : Prescription et disponibilité des antipaludiques dans les CSOM de la commune urbaine de Kati.  
Thèse d'état en pharmacie.2006
44. Yattasaye Amina : Analyse de la prescription des antiinflammatoires 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. 2004 N<sup>o</sup>36

# ANNEXE

## FICHE SIGNALÉTIQUE

**Nom :** DEMBELE

**Prénom :** Klétigui Casimir

**Année scolaire :** 2007-2008

**Ville d'origine :** Kati

**Pays d'origine :** Mali

**Titre :** Analyse de la prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple au centre de santé de référence de kati.

**Secteur d'intérêt :** Parasitologie, Thérapeutique.

**Mots clés :** Analyse, dérivés de l'artémisinine, combinaisons thérapeutiques a base d'artémisinine, paludisme simple.

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la faculté de médecine de pharmacie et d'odonto-stomatologie de Bamako.

### **Résumé :**

Cette étude qui s'est déroulée au CSRef de Kati a porté sur 251 cas. Elle était transversale prospective portant sur l'analyse de la prescription des dérivés de l'artémisinine et leurs combinaisons thérapeutiques dans le traitement du paludisme simple.

Nous avons noté une prédominance du sexe masculin avec 56,57 % et une forte représentation des patients de moins de 20 ans. L'ethnie majoritaire fut les bambaras avec 41,43%.

Toutes les molécules concernées étaient prescrites avec une large prescription de l'association artésunate+amodiaquine soit 44,22 %. Les médicaments prescrits étaient des génériques dans 59,36%. Les comprimés ont occupé 83,27% des formes galéniques prescrites suivis par la forme sirop soit 7,17% d'où une forte représentation de la voie orale.

247 des prescriptions étaient conformes selon le guide (protocole) de traitement du programme nationale de lutte contre le paludisme (PNLP) soit 98,41%.

**ANALYSE DE LA PRESCRIPTION DES DERIVES DE  
L'ARTEMISININE ET LEURS COMBINAISONS  
THERAPEUTIQUES DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME  
SIMPLE AU CENTRE DE SANTE DE REFERENCE DE KATI**

Fiche d'enquête N<sup>0</sup>

**1) IDENTIFICATION DU PATIENT :**

<b>Nom :</b>	<b>Résidence :</b>
<b>Prénom :</b>	<b>Profession :</b>
<b>Age :</b>	<b>Ethnie :</b>

**2) MOTIFS DE CONSULTATION :**

<b>Céphalée :</b>	<b>Fièvre :</b>
<b>Courbature générale :</b>	<b>Vomissement :</b>
<b>Autres :</b>	

**3) SIGNES CLINIQUES :**

**4) DIAGNOSTIC DE PALUDISME NON COMPLIQUE :**

**5) PRESCRIPTION :**

<b>Libellé :</b>	<b>Forme :</b>	<b>Dosage :</b>	<b>Quantité :</b>
------------------	----------------	-----------------	-------------------

<b>a) Nom du dérivé de l'artémisinine</b>	<b>b) Nom de la combinaison thérapeutique</b>
---	---

.....

.....

**Nom de(s) la molécule(s) de base**

.....  
.....

**PRESCRIPTEUR :**

## **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 !