

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE BAMAKO

REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE-UN BUT-UNE FOI

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

ANNEE UNIVERSITAIRE 2009 – 2010

Thèse N

TITRE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 04 /09 / 2010 devant le jury de la Faculté de
Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie de l'université de Bamako

Par Mr MAHAMAT AL-HAFIZ DJIBRINE

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (**Diplôme d'Etat**)

Jury

Président :

Pr. Amagana DOLO

Membres :

Pr. Boubacar TRAORE

Co-directeur :

Dr.Saibou MAIGA

Directeur de thèse :

Pr. Abdoulaye DABO

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

Je dédie ce travail :

A l'Éternel DIEU

ALLAH le Miséricordieux, le Tout puissant, Omnipotent, Omniprésent et Omniscient.

Le mérite de travail vous revient pour m'avoir laissé en vie jusqu'à nos jours.

Au Prophète MOUHAMAT, paix et salut sur lui.

A ma très chère patrie, le Tchad

Meurtrie par plusieurs années de guerres, je prie le Bon DIEU pour que tu retrouves la paix.

Au Mali

Pays d'accueil, de paix et d'amour que le bon DIEU t'accorde sa bénédiction.

Au Peuple malien

Tu as le sens de l'hospitalité, tu connais le pardon. Tu es le véritable symbole de l'intégration Africaine. Je te serai reconnaissant.

A mon Père (Feu) DJIBRINE ABDOULAYE

Papa, j'aurais tant voulu que tu sois parmi nous ce jour pour partager ce moment émouvant de ma vie ; mais le Bon DIEU en a décidé autrement. Que ce travail soit le témoignage de toute mon estime et de ma fierté de faire partie de tes enfants. Paix à ton âme.

A ma Mère IZZA AL GONI

Maman, aucune formulation à ma connaissance ne peut exprimer la sensation de plénitude qui m'accompagne je te dois tout. Puisse cette thèse être le premier témoignage de mon affectueuse reconnaissance. Puisse DIEU te prêter longue vie et excellente santé afin que tu puisses goûter au fruit de ce travail.

A mes frères et sœurs :

ABDEL-AZIZ DJIBRINE, RADIE DJIBRINE, HOUDA DJIBRINE, SOUKAINA DJIBRINE, FATIME DJIBRINE, HAMZA DJIBRINE, AMNE DJIBRINE, NASSIR DJIBRINE, CHERIF DJIBRINE, IDRIS DJIBRINE, AHMAT DJIBRINE, OUMKALSSOUM DJIBRINE, MAKINE ANNOUR et KHADIDJA ANNOUR.

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

Mes cousins, cousines, neveux et nièces ; d'Abéché, Amtiman, N'djamena en passant par Massaguet.

Je ne vais pas citer de noms pour ne pas oublier d'autres.

Merci pour votre sacrifice, votre conseil et votre sympathie réconfortante. Toujours reconnaissant, je prie DIEU le tout puissant, qu'il réserve nos liens fraternels et nous

maintienne unit sur la voie tracée par nos parents. Je prie d'accepter l'expression de mon fraternel attachement.

A ma très chère épouse

AZIZA MAHAMAT AHMAT MOUSTAPHA

Ta patience, ton amour, ton soutien moral et tes encouragements tout au long de ces années m'ont donné la force d'aller de l'avant. Je t'offre ce travail qui nous ouvrira sans doute des horizons nouveaux. Trouve en lui un témoignage d'amour. Qu'ALLAH fasse que nous soyons toujours unis.

A HADJE AMOUNA LIADY

Les mots me manquent pour témoigner toute ma gratitude. Ton soutien indéfectible et ta confiance ont été pour moi une source d'énergie pour l'accomplissement de cet œuvre. Qu'il soit le témoignage de toute mon affection.

MENTION SPECIALE :

A Mon très cher grand frère

ABDEL-AZIZ DJIBRINE.

Combien a été long le chemin dont j'atteins le but aujourd'hui. Tes énormes sacrifices, ta patience ont été pour moi le plus précieux de soutiens.

Tu n'as ménagé aucun effort, aucun sacrifice pour ma réussite. Ce travail aussi modeste soit-il c'est toi qui l'as confectionné de tes mains si nobles et si généreuses. Je ne trouverai jamais assez de mots pour t'exprimer tout mon amour et ma profonde gratitude pour les sacrifices consentis. Merci pour tout grand.

Qu'ALLAH le tout puissant t'accorde longue vie et que l'avenir soit pour toi satisfaction et soulagement. Amen.

REMERCIEMENTS :

Mes remerciements vont à l'endroit de :

Mes professeurs de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie(FMPOS)

Pour l'enseignement de qualité que j'ai bénéficié de votre part, je vous promets d'en faire bon usage et de perpétuer les valeurs morales et scientifiques que j'ai acquise auprès de vous.

Mon maitre et co-directeur, Dr Saibou MAIGA.

Tes conseils, ton soutien sans faille, ta rigueur dans le travail et le sens élevé du travail bien fait, ont constamment guidé mes pas tout au long de l'élaboration de ce travail. Trouve à travers ce travail tout le respect et l'admiration que j'ai pour toi. Que DIEU t'accorde longue vie.

Dr ADAM MOUHADJIR et Dr MASNA

Vos

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

Tout le personnel de l'hôpital régional d'Abéché.

Dr IRRE, ABDERAHIM MAHAMAT SALEH, ABDERAMAN MOUSSA, OUSMANE HAROUNE, AZIZ ben YAHYA et MOUSTAPHA.

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

Tout le personnel du PNL(PCHAD).

Pour le soutien tant moral que matériel qui ne m'a jamais fait défaut. Trouvez ici ma reconnaissance.

La famille baboye THIAM à Boulkassimbougou.

Messieurs

KHALIL ABDOULAYE, DJIDA DJIDO, ABDELKERIM MOUKHTAR, ABDELHAKIM HAROUNE, ABAKAR ALI, ASSEIF ABDADINE, ABDEL KHADIR BRAHIM, SAKHAIROUNE ABDERAHIM et SALEH.

Compagnons de longue date, vous m'avez toujours prouvé votre amour. Recevez le mien en retour. Que DIEU puisse pérenniser nos liens. Amen

Mes amis

ABDELKHADIR ABBAS, ABDERAHIM MAMAHAT SALEH, Dr HASSANE DOUDE, Dr HAROUNE BADAWI, YASMINE DJIBRINE, MAHAMAT SAKHIR, ABDEL-BASSIT TAHIR, ABOULKHASSIM MOUHAYADINE, DJIDO, IDRIS, HALIMATA, MAHAMAT ABDELKERIM CHERIF, ABDERAMANE ADERAHIM et

ADOUMA

Votre sympathie et votre

soutien multiforme m'ont été d'un appui inestimable. Trouvez ici l'expression de toute ma reconnaissance.

Tous les étudiants tchadiens au Mali.

Beaucoup de courage pour la suite. Avec vous je n'ai pas vécu le dépaysement et la solitude. Soyez en bénis.

Toutes les autres communautés étrangères au Mali.

Tous mes collègues.

Pour votre courtoisie, votre sens de l'humour et de savoir vivre. Je garderai ce souvenir avec qui j'ai passé le moment le plus marquant de ma vie. Courage et bonne chance dans la vie active.

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

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

**A notre Maitre et Président de jury : Professeur Amagana DOLO
Maitre de Conférences Agrégé de Parasitologie-Mycologie à la
Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie ;
Chef de D.E.R. Des sciences fondamentales à la Faculté de
Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie.**

Honorable Maitre ;

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Votre modestie, votre simplicité, votre rigueur scientifique, votre grande pédagogie et votre qualité de chercheur font de vous l'un des maitres le plus apprécié de la faculté.

Veillez accepter cher maitre, nos sentiments d'estimes, de respect et de reconnaissance.

A notre Maitre et juge : Professeur Aboubacar TRAORE
Pharm D, PhD ;
Maitre de conférences en Parasitologie-Mycologie à la faculté de
Médecine, Pharmacie et d'Odontostomatologie ;
Premier assesseur de la faculté de Médecine de Pharmacie et
d'Odontostomatologie ;
Responsable de l'unité paludisme et grossesse et immuno-
parasitologie parasitaire du MRTC.

Honorable Maitre ;

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger dans ce jury.

Nous sommes très honorés par votre dynamisme, votre courage et votre rigueur dans le travail.

Votre qualité humaine, votre enthousiasme et votre modestie font de vous un exemple à suivre.

Recevez à travers ces lignes, cher maitre notre profonde reconnaissance.

A notre Maitre et co-directeur de thèse : Docteur Saïbou MAIGA.

Titulaire de l'officine privée du point G ;

Maitre Assistant, chargé de cours de législation à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie ;

Membre du comité d'éthique de la faculté de Médecine, pharmacie et d'Odontostomatologie ;

Membre du Rotary club International.

Honorable maitre

Vous avez accepté de diriger, malgré vos nombreuses occupations notre travail.

La simplicité, la disponibilité et l'extrême courtoisie sont autant de qualité que vous incarnez.

La clarté de vos explications, ainsi que votre accueil fraternel font de vous un exemple à suivre. Nous sommes reconnaissants pour tout ce que vous avez fait pour notre formation.

Trouvez ici l'expression de notre profonde considération.

A notre maitre et directeur de thèse : Professeur Abdoulaye DABO.

Maitre de Conférences en Parasitologie Malacologie à la Faculté de Médecine, Pharmacie et d’Odonto-Stomatologie.

Chef de l’unité de Recherche et formation sur les Helminthiases intestinales et les mollusques hôtes intermédiaires des Schistosomoses au département d’Epidémiologie des affections parasitaires de la Faculté de Médecine, pharmacie et d’odontostomatologie.

Honorable Maître ;

Vous avez accepté de diriger ce travail avec abnégation malgré vos nombreuses sollicitations.

Votre simplicité, votre disponibilité constante, votre rigueur pour le travail bien fait, votre pragmatisme et votre dynamisme font de vous un maître apprécié de tous.

Nous avons beaucoup admiré vos immenses qualités humaines, sociales et scientifiques.

Nous sommes très honorés de nous compter parmi vos élèves et nous essayons de suivre le chemin que vous nous avez tracé.

Trouvez ici l’expression de profonde gratitude et de notre indéfectible attachement.

LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES

- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- ANTI-ADN**: Anti Acide désoxyribonucléique
- AQ**: Amodiaquine
- AS**: Artesunate
- AS+AQ**: Artesunate+Amodiaquine
- Cp**: Comprimé
- CTA**: Combinaison Thérapeutique à base d'Artemisinine
- DCI**: Dénomination Commune Internationale
- DL**: Décilitre
- ECBU**: Examen Cytobactériologique des Urines
- ECG**: Electrocardiogramme
- EEG**: Electroencéphalogramme
- FMPOS**: Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie
- G**: Gramme
- GE**: Goutte Epaisse
- G6PD**: Glucose -6phosphate déshydrogénase
- Hb**: Hémoglobine
- HLA**: Human Leucocytes Antigen
- HRA**: Hôpital Régional d'Abéché
- IgG**: Immunoglobuline de type G
- IgM**: Immunoglobuline de type M
- IV**: Intraveineuse
- KG**: kilogramme
- LCR**: Liquide Céphalorachidienne
- MG**: Milligramme
- ML**: Millilitre
- MSP** : Ministère de la santé publique

NG: Nano gramme

OMS: Organisation Mondiale pour la Santé

P.falciparum : Plasmodium falciparum

P.malariae : Plasmodium malariae

P .ovale : Plasmodium ovale

P.vivax : Plasmodium vivax

PARA: Acide para-amino-benzoïque

PNLP: Programme National de Lutte contre le Paludisme

PNUD: Programme des Nations Unis pour le Développement

SIDA: Syndrome D'Immunodéficience Acquise

TDR: Test de Diagnostic Rapide

UNICEF: Fonds des Nations Unis pour l'Enfance

VIH : Virus de L'Immunodéficience Acquise

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des antipaludiques selon le mode d'action

Tableau II : Classification des antipaludiques selon la toxicité

Tableau III : Posologie des schizonticides

Tableau IV : Protocole de thérapie combinée

Tableau V : Posologie de la combinaison fixe artesunate + amodiaquine

Tableau VI : Répartition des patients selon l'âge

Tableau XII : Répartition des patients selon la scolarisation

Tableau XIII : Répartition des patients selon les signes cliniques

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

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

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

Tableau XII : Répartition des antipaludiques selon la nature

Tableau XIII : Répartition des antipaludiques selon la forme galénique

Tableau XIV: Répartition des antipaludiques selon la prescription

Tableau XV : Répartition des patients selon la nature du paludisme

Tableau XVI : Répartition des ordonnances selon la qualification du prescripteur

Tableau XVII : Répartition des prescriptions selon les types de diagnostic

Tableau XVIII : Répartition des patients selon le résultat du traitement

Tableau XIX : Repartition des ordonances selon le cout du traitement

LISTE DES FIGURES

- FIGURE 1** : cycle de developpement de plasmodum
- FIGURE 2** : situation geographique du paludisme dans le monde
- FIGURE 3** : localisation du site d'etude
- FIGURE 4** : structure chimique de la quinine
- FIGURE 5** : structure chimique de la chloroquine
- FIGURE 6** : stucture chimique de l'amodiaquine
- FIGURE 7** : structure chimique de la mefloquine
- FIGURE 8** : stucture chimique de l'halofantrine
- FIGURE 9** : stucture chimique du proguanil
- FIGURE 10** : structure chimique de la pyremethamine
- FIGURE 11** : structure chimique de la sulfadoxine
- FIGURE 12** : stucture chimique de quinghoasou
- FIGURE13**: structure chimique de l'artemether
- FIGURE 14** : structure chimique de l'artesunate
- FIGURE 15** : structure chimique de la primaquine
- FIGURE 16** : Repartition des patients selon l'age
- FIGURE 17** :Repartition des patients selon la categorie sociale
- FIGURE 18** :Repartition des antipaludiques selon la disponibilite

PLAN DE THESE

- 1 **Introduction**
 - 2 **Objectifs**
 - 3 **Généralités**
 - 4 **Matériel et méthodes**
 - 5 **Résultats**
 - 6 **Commentaires & discussions**
 - 7 **Conclusion**
 - 8 **Recommandations**
 - 9 **Références**
- Annexes**

SOMMAIRE

I.	Introduction.....	1
II.	Objectifs.....	3
III.	Généralités.....	4
IV.	Matériel et Méthodes.....	50
V.	Résultats.....	57
VI.	Commentaires & Discussions.....	63
VII.	Conclusion.....	66
VIII.	Recommandations.....	67
IX.	Références	68
	Annexes.....	74

I. INTRODUCTION

En dépit de l'espoir suscité par la découverte des propriétés chimiques des organochlorés, organophosphorés, carbamates, pyréthrinés utilisés comme insecticides et la synthèse de la chloroquine, le programme pour l'éradication du paludisme lancé par l'OMS n'a pas permis d'arrêter la progression de cette maladie dans le monde. Les taux de morbidité et de mortalité sont restés élevés et sont même en progression dans la majorité de pays tropicaux et intertropicaux [1].

Dans les zones d'endémie, le paludisme à *Plasmodium* est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité infantiles.

Selon l'OMS, 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 [7].

L'Afrique ne constituant que 10% de la population mondiale présente à lui seul 85% des cas mondiaux et environ un à deux millions de perte en vie humaine sont attribuables au paludisme [8].

De nos jours, la stratégie de l'OMS dans la lutte contre le paludisme est moins ambitieuse qu'elle ne l'était il ya 45 ans. Elle est davantage axée sur le traitement et la prophylaxie que sur la lutte antivictorienne [2].

En 1999, l'initiative unissant l'OMS, l'UNICEF, le PNUD et la Banque mondiale pour «faire reculer le paludisme, Roll back malaria», la prévention de la morbidité et de la mortalité sont désormais les nouveaux objectifs de lutte [3].

Le 25 avril 2000, lors du sommet d'Abuja au Nigéria, les africains ont décidé de lancer une action appropriée et durable pour renforcer les systèmes de santé afin de s'assurer qu'à l'horizon 2005 « au moins 60% de ceux qui souffrent du paludisme aient un accès rapide au

traitement; qu'ils soient capables d'utiliser correctement un traitement abordable et efficace et cela dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes».

Pour les 60% de ceux qui sont exposés au paludisme particulièrement les enfants de moins de 5 ans, les méthodes de prévention individuelles et communautaires comme les moustiquaires imprégnées d'insecticides ou d'autres interventions existantes soient accessibles pour prévenir l'infection et la souffrance. En outre, 60% de toutes les femmes enceintes qui sont exposées au paludisme, spécialement celles qui en sont à leurs premières grossesses puissent avoir accès au traitement présomptif (TPI) [4].

Au Tchad, le paludisme constitue la première cause de morbidité (27%) avec une mortalité atteignant (14,50%) dans les formations sanitaires. Les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes en sont les cibles privilégiées [5].

Des études réalisées en 2002 – 2003 dans certains districts (Bonghor, Sarh, Koumra) ont mis en évidence un niveau de résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine de l'ordre de 26 à 50% [5].

L'apparition des souches résistantes de *Plasmodium* aux antipaludiques classés moins onéreux et disponibles complique davantage la prise en charge de cette endémie. Cette situation avérée a conduit le gouvernement à réviser et adopter une nouvelle politique basée sur la lutte antipaludique. Il adopta alors un nouveau protocole de prise en charge du paludisme par de nouvelles molécules constituées de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine. L'apparition des dérivés de l'artémisinine et les associations dans nos pays devrait permettre d'améliorer la prise en charge du paludisme en ralentissant le développement de la résistance de *Plasmodium* aux antipaludiques.

Malgré l'espoir que présentent les associations thérapeutiques à base d'artémisinine, celles-ci ne sont en aucun cas un remède miraculé. En dehors des conditions expérimentales, il existe aujourd'hui très peu de données sur l'impact de leur usage en Afrique.

Par ailleurs, l'efficacité et la tolérance ne doivent pas être les seuls critères de choix d'un traitement antipaludique; il faut aussi tenir compte d'autres facteurs tels que le niveau de résistance, le coût du traitement, le rapport cout / efficacité, l'acceptabilité du patient sans oublier le problème de l'accès au médicament, avant de modifier la politique de santé d'un pays [6].

Au Tchad, aucune étude n'a encore été entreprise sur la prescription des antipaludiques à l'hôpital d'Abéché. Autrement dit, où en est- on de la prescription de ces antipaludiques. La chimiorésistance de *Plasmodium* aux antipaludiques usuels liée à leurs prescriptions abusives sans confirmation biologique peut se propager aux CTA si des mesures ne sont pas prises. C'est pour prendre en compte toutes ces considérations que nous avons entrepris cette étude qui avait pour but d'évaluer la prescription des antipaludiques dans le traitement du paludisme chez les enfants âgés de 0 à 14 ans à l'hôpital Régional d'Abéché au Tchad.

II. OBJECTIFS

2.1. OBJECTIF GENERAL

Evaluer la prescription des antipaludiques dans le traitement du paludisme chez les enfants âgés de 0 à 14 ans à l'hôpital régional d'Abéché au Tchad.

2.2. OBJECTIFS SPECIFIQUES

- 1- Déterminer la fréquence de la prescription des antipaludiques chez les enfants ;
- 2- Identifier les antipaludiques prescrits chez les enfants ;
- 3- Identifier les formes pharmaceutiques et les formes galéniques des antipaludiques prescrits ;
- 4- Evaluer la disponibilité des antipaludiques prescrits ;
- 5- Apprécier la qualité de la prescription ;
- 6- Déterminer le coût moyen des antipaludiques prescrits.

III. GENERALITES

3.1. RAPPELS SUR LE PALUDISME

3.1.1. Définition et historique

Le paludisme est une maladie parasitaire fébrile et hémolysante des globules rouges du à hématozoaire du genre *Plasmodium* [9].

Maladie potentiellement mortelle, à l'origine, on pensait qu'elle provenait des zones marécageuses de la chine d'où son nom ancien de palud=marais=malaria ou maladie de marais. Dans ces zones les conditions climatiques et géographiques étaient propices au développement des moustiques ; Mais c'est les années 1880, que les scientifiques ont découvert la véritable étiologie : Il s'agissait de *Plasmodium*. C'est Alphonse LAVERAN, un

chimiste français qui a découvert ce protozoaire polymorphe intra-érythrocytaire de 2 à 5 microns de diamètres dans le sang.

3.2. EPIDEMIOLOGIE DU PALUDISME

3.2.1. Agent pathogène

L'agent pathogène du paludisme est un protozoaire, *Plasmodium* dont il existe 4 espèces pathogènes pour l'homme [10].

- *Plasmodium falciparum*, agent de la « fièvre tierce maligne », il est présent dans 90% des examens de sang positif en Afrique et dans 50% en Asie et en Amérique Latine, sa longévité est en moyenne de 2 mois et atteint exceptionnellement 1an.
- *P. malariae* est responsable de la fièvre « quarte », localisé dans des foyers tropicaux et vivant jusqu'à 20 ans.
- *P. ovale*, rare, agent d'une fièvre tierce.
- *P. vivax* des zones tempérées chaudes dont la durée de vie est de 3 à 4 ans.
- Une cinquième espèce *P. knowlesi* décrite chez les macaques d'Asie, sévit également chez l'homme notamment en Asie du Sud-est et aux USA [11].

Plasmodium falciparum, est l'espèce la plus redoutable et malheureusement la plus répandue en Afrique [11= 12]. Celle-ci est également responsable du paludisme grave (98%) au Tchad [12 = 13].

3.2- VECTEUR

Le vecteur est un moustique du genre *Anophèle*. Les espèces vectrices sont d'autant plus redoutables qu'elles ont une affinité pour l'homme (espèces anthropophiles). Elles se nourrissent et se reposent dans les maisons (espèces endophiles ou domiciliaires). Seule la femelle hématophage assure la transmission [13].

Les vecteurs majeurs sont : *Anophèles gambiae* (sl) ; *Anophèles funestus* ; *Anophèles maculipennis* ; *Anophèles arabiensis* [11].

3.3. TRANSMISSION

3.3.1. Mode de transmission

Le paludisme est transmis à l'homme par la piqûre infectante d'un moustique femelle du genre *Anophèle*, lui-même infesté après avoir piqué un homme impaludé. Les espèces les plus efficaces dans la transmission sont anthropophiles et endophiles.

A ce mode de transmission majoritaire s'ajoutent d'autres modes de transmission plutôt exceptionnels:

- o le paludisme congénital possible seulement si la mère n'est pas immunisée ;
- o le paludisme transfusionnel ou du toxicomane grave car les trophozoïtes transmis sont directement infectants.

3.3.2. Facteurs favorisant la transmission

- ▢ Conditions de température (supérieure à 19°C pour *P. falciparum* et supérieure à 16°C pour *P. vivax*).
- ▢ Conditions d'altitude (inférieur à 1500 mètres en Afrique) et de précipitations.

3.4. CYCLE BIOLOGIQUE DES PLASMODIES [10] :

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

2.4.1. Chez l'homme

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

a. Phase pré-érythrocytaire

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

b-Phase érythrocytaire

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

Ces trophozoïtes formés augmentent de taille, se multiplient et donnent des schizontes contenant chacun maturité 8 à 32 mérozoïtes variables selon l'espèce plasmodiale ; après leur libération par l'éclatement du schizonte, les mérozoïtes de 2^{ème} ordre libérés peuvent pénétrer

dans de nouvelles hématies et le cycle érythrocytaire recommence (cela s'effectue de manière synchrone pour le même inoculât).

Cependant, en cas d'infestation par *Plasmodium vivax*, *Plasmodium 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.

2-4-2- CHEZ L'ANOPHELE

Le moustique s'infecte en effectuant un repas de sang sur un sujet porteur de gamétocytes. Le cycle sporogonique ne s'effectue que si l'anophèle appartient à une espèce appropriée. Les macros gamétocytes quittent les érythrocytes, réalisent leur division chromatinienne et se transforment en gamètes haploïdes ou gamètes femelles. Les micros gamétocytes après une série très rapide de divisions donnent des gamètes mâles. Les gamètes mâles et femelles, après fécondation donnent un zygote appelé ookynète. Cet ookynète s'enfonce dans l'épithélium digestif du moustique et se fixe au niveau de sa face externe formant l'oocyte. Après 2 à 3 jours, il s'entour d'une paroi épaisse et subit une méiose. Après plusieurs mitoses, sont formés des sporozoïtes, libérés par éclatement d'oocytes et regagnent la glande salivaire du moustique d'où ils seront injectés lors de la piqûre infectante.

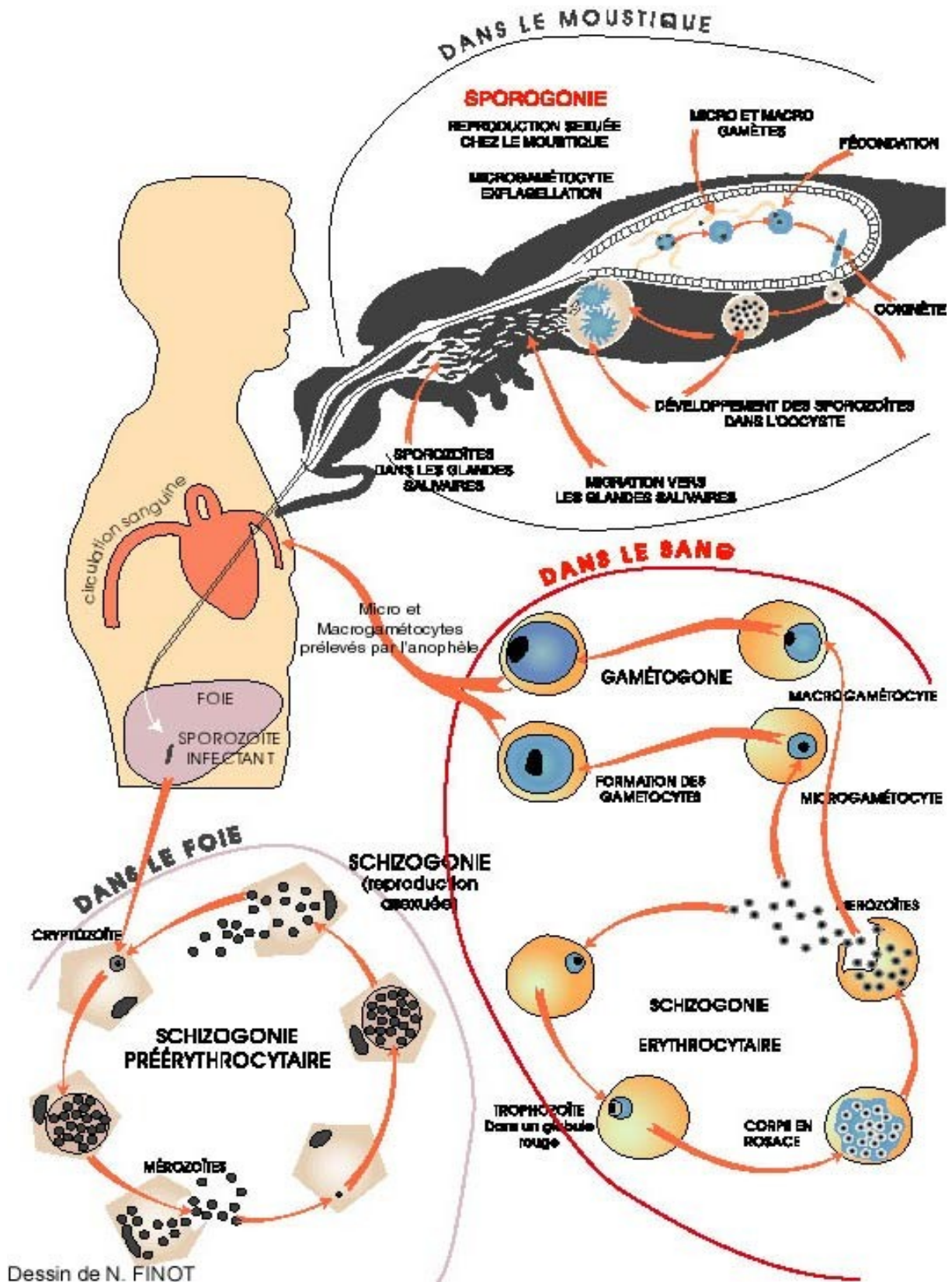


Figure 1: Cycle évolutif du *Plasmodium falciparum*

Source : [http://www.ac-orleans-tours.fr/svt/theme3/plasma.htm] [Numéro]

3.5. REPARTITION GEOGRAPHIQUE DU PALUDISME DANS LE MONDE [7, 10] :

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.

a) *Afrique*

Le paludisme existe en Afrique du Nord sous forme de foyers probablement assez limités où l'on rencontre les espèces *P. vivax*, *P. falciparum* et *P. malariae*. Dans toute l'Afrique intertropicale, le paludisme est méso, hyper ou holo-endémique avec des modalités épidémiologiques évidemment variables suivant les cas. Dans ces zones, coexistent seulement *P. falciparum* et *P. malariae* et, de façon beaucoup plus rare, *P. 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).

b) *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.

c) *Océanie*

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

d) *Asie*

Le paludisme existe pratiquement partout. Au Proche-Orient, le niveau de transmission était naguère assez faible. Dans plusieurs pays, il connaît une brutale augmentation (Turquie). L'affection est très répandue dans le sous-continent indien, au Sri-Lanka, en Birmanie, dans de larges zones de la Chine méridionale et dans la quasi-totalité de l'Asie du sud-est. C'est précisément dans ces pays (Laos, Vietnam, Cambodge, Thaïlande) que se sont multipliées les souches résistantes de *P. falciparum* dont l'aire de répartition s'est très rapidement élargie, s'implantant progressivement dans le sous-continent indien et, de là, commençant à être

introduites en Afrique de l'est où cependant les cas de résistance demeurent encore peu nombreux.

e) *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 reprise limitée de la transmission autochtone, heureusement vite éliminée (Corse, 1970).

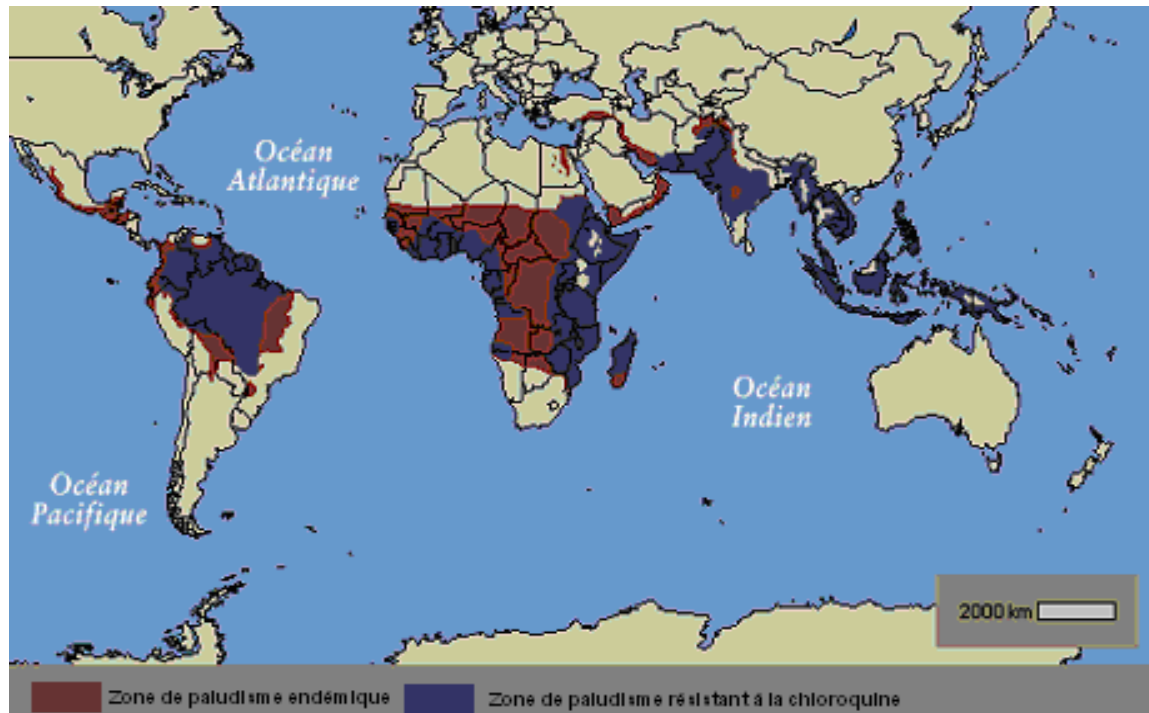


Figure 2 : Répartition géographique du paludisme dans le monde d'après l'O.M.S

Source : Relevé épidémiologique hebdomadaire, 1981. n°27

3.6. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DU PALUDISME AU TCHAD [12] :

Epidémiologiquement, le Tchad possède trois faciès correspondant aux trois strates géo climatiques du pays, avec un paludisme stable dans zone soudanienne (sud du pays), instable en zone sahélienne (centre et Est du pays) ; tandis que dans la zone nord (désertique) le paludisme est quasi-inexistant.

Les risques d'épidémie du paludisme existent dans la zone pré-désertique (ex en 1999 dans le Lac, Kanem et wadi-fira).

3.7. GROUPES A RISQUES [7,8] :

- Les enfants vivant dans les zones de forte endémicité en particulier les moins de 6 ans ;
- Les femmes enceintes non immunes (risque élevé de complication) ;

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

3.4. PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME [14,15] :

La symptomatologie du paludisme dépend de plusieurs facteurs liés aux caractéristiques de l'hôte (niveau d'immunité en particulier) et surtout du parasite : espèce plasmodiale en cause, intensité de l'infestation, mode d'inoculation, phase du développement parasitaire. D'une manière générale, le cycle exo-érythrocytaire, hépatique, demeure strictement asymptomatique et les seules manifestations cliniquement décelables résultent de la schizogonie endo-érythrocytaire. Pour une assez large part, la physiopathologie du paludisme a bénéficié ces dernières années des connaissances acquises grâce aux cultures de *P. falciparum*.

3.4.1. Accès palustre simple

Pour la fièvre, le facteur déclenchant est la libération, au moment de l'éclatement des hématies parasitées, du pigment malarique (hémozoïne) qui se comporte comme une substance pyrogène agissant sur les centres bulbaires, la thermorégulation. La quantité d'hémozoïne 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 *Plasmodium* 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 :

- 1) fixation sur les membranes érythrocytaires d'antigènes plasmodiaux solubles responsables d'hémolyse sous l'action des anticorps correspondants,
- 2) action de facteurs plasmatiques, libérés par les *Plasmodium* et fragilisant la paroi érythrocytaire,

3) 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.

4.3.2. Neuropaludisme

C'est dans ce domaine que la physiopathologie a fait les progrès les plus récents. Le neuropaludisme est en effet uniquement provoqué par *P. falciparum* dont les schizontes endo-érythrocytaire 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 déclenchant la suite des troubles observés dans le neuropaludisme. En fait, le *primum movens* pourrait être présent à la surface des hématies parasitées, 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 vasculaires 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 vasculaires 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 des substances vaso-actives (bradykinine et 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 la 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 ne modifient en rien leur adhésivité. Par ailleurs, au sein de l'espèce *P. falciparum*, il existe certaines souches qui ne provoquent jamais in vitro de protubérances de la membrane érythrocytaire. On ignore si cette hétérogénéité se retrouve in vivo, ce qui impliquerait alors que certaines souches de *P. falciparum* sont seules capables ou plus régulièrement capables de provoquer des cas de neuropaludisme.

4.3.3. Complications rénales

Leur physiopathologie a donné lieu à de très nombreux travaux au cours de ces dernières années. Schématiquement, deux types d'atteintes rénales que tout oppose doivent être distingués 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 très tardivement, à un stade chronique de l'infection et ne sont pas réversibles sous l'effet d'un traitement anti palustre. Elles sont provoquées par des dépôts 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 remarquer que des titres élevés d'anticorps anti-ADN sont fréquemment retrouvés chez les sujets vivant en zone d'endémie palustre).

4.3.4. 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 (agglutinines froides, facteurs rhumatoïdes, anticorps hétérophiles, anticorps anti-Plasmodium) qui sont ensuite captés par le système réticulo-endothélial et provoquent la splénomégalie tropicale et suggère que le point de départ est un désordre génétique de la synthèse des IgM.

4.3.5. Immunosuppression d'origine palustre

L'effet immunosuppresseur 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 immune du sujet parasité. L'immunosuppression 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).

4.3.5. Anatomie pathologie du paludisme [15,14] :

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

- *La rate* est toujours augmentée de volume dans le paludisme, elle est molle, congestive, fortement pigmentée avec une teinte gris-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 cordons de Billroth, les cellules du réticulum sont turgescentes, marquetées de pigment malarique qui apparaît sous forme de granules noirs de 1 à 2 microns 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.

- *La moelle osseuse* est macroscopiquement 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 foie* est augmenté 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 pigment peuvent envahir les espaces portes, au sein d'un infiltrant lympho-histiocytaires. 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 foyers de nécrose disséminée ou Centro-lobulaire.

- *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.

- *Le placenta* montre dans la majorité des cas, une énorme concentration parasitaire car les globules rouges contenant des *Plasmodium* sont préférentiellement retenus à ce niveau, pour des raisons encore inconnues. Dans le cas de *P. falciparum*, il existe un très grand nombre de schizontes murs, formes évolutives 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 sources d'antigènes plasmodiaux pour la sérologie: MAC GREGOR).
- *Le cerveau*. Chez un sujet décédé d'accès pernicieux, l'aspect du cerveau 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.

4.3.6. Mécanismes immuns de la résistance contre le paludisme

L'existence des facteurs génétiques innés et des mécanismes immunologiques permet à l'homme de résister au paludisme. Ces facteurs favorisent une résistance partielle à l'infection ou une réduction de la sévérité de celle-ci en interagissant avec les différentes formes parasitaires asexuées durant toute la phase de l'infection [16].

4.3.6.1. Résistance innée

Ce sont des mécanismes naturels qui inhibent ou ralentissent le développement du parasite chez l'hôte [17].

Certaines espèces plasmodiales ne se développent que chez certains hôtes, chez qui elles rencontrent les conditions biologiques optimales.

Quelques uns de ces facteurs biologiques sont :

- le type d'hémoglobine
- l'équipement enzymatique intra-érythrocytaire
- la nature des récepteurs membranaires érythrocytaires

Ainsi, des études ont montré que :

- l'hémoglobine S protège contre le paludisme, en limitant la gravité de l'infestation à *P. falciparum* [18, 19].
- l'hémoglobine F, C, E semble inhiber la croissance de *P. falciparum*, d'où la rareté du paludisme chez le nouveau-né ;
- la thalassémie, désordre quantitatif portant sur une chaîne hémoglobinique peut ralentir la croissance du paludisme ;
- les déficits enzymatiques comme celui en G6PD ont un rôle protecteur [20].
- Les sujets ayant un antigène duffy négatif (majorité des africains de race noire) sont réfractaires au *Plasmodium vivax*.

En effet les antigènes de ce groupe sanguin sont associés à des récepteurs spécifiques pour l'adhésion et la pénétration des mérozoïtes de *P. Vivax* d'où sa rareté en Afrique intertropicale [21, 4,22,23].

- Les antigènes du système H.L.A. interviennent dans la résistance de l'individu au parasite [24].

.3.6.2. Résistance acquise

L'exposition répétée aux infections à *P. falciparum* pendant plusieurs années est nécessaire à la mise en place progressive d'une immunité contre les formes cliniques du paludisme. Une immunité totale n'est jamais atteinte et l'hôte humain n'est jamais totalement protégé contre les réinfections à *P. falciparum*. Dans les zones endémiques l'incidence du paludisme et la densité parasitaire sont élevées chez les enfants et déclinent avec l'âge [25].

4.3.6.3. Immunité des nouveau-nés

Les enfants nés de mères vivant en zone de forte transmission bénéficient d'un certain niveau d'immunité clinique et parasitologique pendant une période de 3 à 6 mois après leur naissance. En effet le passage des anticorps maternels (IgG) à travers la barrière placentaire assure au nouveau-né une protection passive jusqu'à l'âge de 6 mois. Il semble exister une immunisation active par le biais du passage transplacentaire d'antigènes plasmodiaux solubles contre lesquels le fœtus synthétiserait des IgM spécifiques [26].

Le lait maternel est déficient en acide para-amino-benzoïque (PARA), ce qui induit une diminution de la virulence du paludisme. En effet cette carence en PARA empêche la synthèse

d'ADN par le parasite et entrave donc la schizogonie. L'allaitement maternel assurerait ainsi une protection contre l'infection palustre [21].

Notons que cette immunité est moins efficace que l'immunité acquise activement. Elle varie en fonction de la mère. Du point de vue parasitologique, elle n'empêche pas l'infection mais les densités parasitaires restent plus basses et les épisodes palustres sont plus courts que chez les enfants âgés de 1 à 4 ans [25].

4.3.6.4. Immunité des nourrissons et des enfants

Chez les nourrissons, la première infection à *Plasmodium falciparum* s'accompagne pratiquement de manifestations cliniques. La proportion des infections restant asymptomatique croît avec le temps et le nombre d'infections acquises. Ainsi, les nourrissons acquièrent un niveau d'immunité clinique et parasitologique dès leurs premières infections. Autour de la quatrième année de vie en zone d'endémie élevée, on a la mise en place d'immunisation progressive contre les formes cliniques du paludisme. Les décès par le paludisme deviennent rares après l'âge de 5 ans, bien que la prévalence et la densité parasitaire restent élevées. Les accès palustres deviennent de moins en moins fréquents jusqu'à devenir rares chez l'adulte [25].

4.3.6.5. Immunité chez l'adulte

Chez les populations vivant dans les zones de paludisme stable, l'acquisition d'une immunité spécifique se manifeste par des modifications de la susceptibilité parasitologique et clinique en fonction de l'âge. Bien que les enfants et les adultes vivant en zone de forte endémie soient souvent continuellement infectés, il est possible de distinguer plusieurs phases d'acquisition de cette immunité clinique [27].

L'étude des accès palustres à *P. falciparum* observés dans l'ensemble d'une population exposée à un niveau de transmission élevé a cependant montré que l'acquisition d'une immunité antipalustre avec l'âge ne s'accompagnait pas d'une diminution de l'intensité des manifestations cliniques mais seulement de leur durée et d'une immunité relative que lui confèrent les multiples infestations antérieures. Mais cette immunité est partielle et labile.

L'immunité partielle est acquise plus ou moins tardivement selon les faciès épidémiologiques du paludisme. En zone de transmission continue, elle est obtenue dès l'âge de 9 ans et 12 ans en zone de savane. En zone sahélienne où la transmission du paludisme est épisodique, la population n'acquiert l'immunité complète que vers l'âge de 15 à 20 ans [28, 29, 25].

4.4. DIAGNOSTIC POSITIF DU PALUDISME

Le diagnostic du paludisme se fait sur la conjonction d'un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques et biologiques.

Parmi eux on retrouve :

- La notion de séjour en zone d'endémie.
- L'absence ou inadéquation de la chimio prophylaxie.
- Les signes cliniques.
- La présence de parasites à l'examen de sang.

4.4.1 Manifestations cliniques du paludisme [30, 31, 32]

4.4.1.1. Paludisme de primo invasion

Les symptômes apparaissent après une phase d'incubation silencieuse de 6 à 20 jours après la piquêre :

- Fièvre continue pouvant atteindre 39°C associée à des céphalées et une sensation de malaise général.
- Signes digestifs : anorexie, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales.
- Hépatomégalie parfois sensible, pas de splénomégalie, langue saburrale.

Evolution :

- Guérison spontanée après plusieurs épisodes fébriles et apparition d'une splénomégalie.
- Guérison en quelques jours grâce à un traitement spécifique.
- Accès pernicieux palustre (*P. falciparum*).
- Accès palustres intermittents soit après la phase de primo invasion ou à distance.
- Paludisme viscéral évolutif.

4.4.1.2. Accès palustre intermittent

Les prodromes sont inconstants et se manifestent par des céphalées, une anorexie.

Le déroulement de l'accès se fait en 3 phases :

- Frissons intenses, montée progressive de la fièvre associée à des céphalées, vomissements, pâleur et cyanose pendant une période de 1 à 2 heures.
- La fièvre dépasse 40°C avec tachycardie. Chaleur et aspect congestif du visage. Durée de 2 à 4 heures.
- Déferescence thermique et sueur, la température redevient normale avec une sensation de bien être.

Le lendemain, on note une asthénie et une apyrexie. L'accès se renouvelle toutes les 48 heures avec *P. vivax*, *P. ovale* et *P. falciparum* (fièvre tierce) et toutes les 72 heures pour *P. malariae* (fièvre quarte).

4.4.1.3. Accès pernicieux palustre

Il est dû à *Plasmodium falciparum*. Il fait toute la gravité du paludisme, entraînant souvent la mort, et nécessite un traitement en urgence. On l'appelle également neuropaludisme car il réalise un tableau d'encéphalite aiguë fébrile liée au parasitisme des vaisseaux intra cérébraux. En zone d'endémie, il touche essentiellement les enfants de moins de 4 ans et les sujets récemment arrivés, ne suivant pas ou mal leur prophylaxie.

- La triade clinique est caractéristique : fièvre, coma, convulsions associés à des signes méningés, une splénomégalie (2 /3 des cas), une hépatomégalie, un sub-ictère avec une anémie, parfois un collapsus et un œdème pulmonaire lésionnel.
- Non traité, l'évolution est fatale en 48 à 72 heures et malgré le traitement la mortalité est de 1 à 20%.

4.4.1.4. Paludisme viscéral évolutif

Surtout en rapport avec *P. falciparum* et *P. vivax*, il survient chez les sujets non prémunis exposés à des infestations massives et répétées. Le tableau clinique associe la pâleur, une fébricule permanente avec des poussées fébriles irrégulières, de la dyspnée, une splénomégalie, et un retard staturo-pondéral. La parasitémie est minime. Il existe une leucopénie avec lymphocytose relative et une thrombopénie. L'hypergammaglobulinémie est élevée, le taux d'haptoglobuline est bas.

4.4.2. Diagnostic biologique [33]

Le diagnostic de certitude est apporté par la mise en évidence du parasite dans le sang. L'examen biologique le plus couramment utilisé est la microscopie. Elle consiste en une observation d'une goutte épaisse et d'un frottis sanguin.

4.4.2.1. Diagnostic microscopique classique

□ La goutte épaisse

Elle constitue l'examen de référence. Sa réalisation consiste à prélever une goutte de sang sur une lame porte objet. Ce sang sera défibriné immédiatement par un mouvement en spirale à l'aide du coin d'une autre lame. Ce mouvement aura aussi pour effet d'étaler le sang sur une surface d'environ un centimètre de diamètre.

Le prélèvement est séché puis coloré, sans fixation préalable, à l'aide d'une solution aqueuse de Giemsa qui aura une double action : déshémoglobination et coloration. Après la coloration, seuls resteront sur la lame les leucocytes et les parasites éventuels. La numération se fait en comptant les parasites au nombre de leucocytes.

La goutte épaisse permet donc de mettre en évidence les éléments parasitaires éventuellement présents dans un échantillon de sang et de déterminer la densité parasitaire avec un seuil de détection de l'ordre de 10-20 parasites par microlitre. Cependant elle reste peu efficace dans le diagnostic d'espèce.

▮ ***Le frottis sanguin***

C'est l'étalement mince d'une goutte de sang prélevée au doigt sur une lame de verre. Il permet de différencier les espèces plasmodiales éventuellement présentes. Le frottis permet de déceler des parasitemies de l'ordre de 200 parasites par microlitre. L'identification d'une espèce plasmodiale donnée nécessite cependant la bonne connaissance de ses caractères morphologiques. Il existe des variations morphologiques spécifiques qu'il est nécessaire de connaître afin de poser efficacement le diagnostic de l'espèce plasmodiale éventuellement présente dans un échantillon de sang ; le frottis sanguin permet donc un diagnostic d'espèce plus précis mais ne permet pas de dépister des parasitemies faibles.

4.4.2.2. Techniques indirectes de diagnostic

La technique traditionnelle de diagnostic, basée sur la coloration par le Giemsa, permet un diagnostic de certitude mais il nécessite de posséder un microscope correct et implique un microscopiste qualifié. C'est pour tenter de pallier ces inconvénients que des techniques de diagnostic indirect ont été mises au point. Elles peuvent être classées en plusieurs catégories : sérologie, microscopie de fluorescence (essentiellement technique QBC), recherche d'antigènes spécifiques (méthodes dites des bandelettes) enfin détection d'acides nucléiques spécifiques (PCR). Nous exposerons les avantages et inconvénients de chacune d'entre elles sans les détailler techniquement.

▮ ***Sérologie***

Elle n'a pas d'intérêt pour un diagnostic d'urgence. La sérologie est surtout utilisée sur le plan épidémiologique et pour le diagnostic de certaines formes cliniques tel le Paludisme viscéral évolutif, au cours duquel le taux d'anticorps est très élevé.

La technique la plus couramment utilisée est celle de l'immunofluorescence indirecte en utilisant comme support des hématies parasitées. Comme toute technique sérologique, elle nécessite des réactifs annexes (anti globulines humaines ...) ainsi qu'un microscope plus coûteux. Par ailleurs, elle ne peut répondre à l'urgence du diagnostic dans la mesure où le temps passé est long et surtout parce qu'un résultat négatif ne peut exclure un accès palustre.

▮ ***Microscopie de fluorescence***

Ce groupe de techniques est basé sur l'utilisation de fluorochrome qui rendent fluorescents les acides nucléiques des parasites. Parmi les techniques décrites, celle dénommée QBC (Becton Dickinson) a fait l'objet de nombreuses publications. Le sang est prélevé dans un tube micro-

hématocrite contenant le fluorochrome (acridine orange) et un flotteur. Après centrifugation, ce dernier se trouvera dans la zone de densité correspondante à celle des hématies parasitées; il ne laisse qu'un film d'hématies entre lui-même et la paroi du tube, ce qui permet d'examiner cette zone à l'aide d'un dispositif adapté (porte-tube, microscope à fluorescence ou adaptateur sur j'objectif).

La sensibilité est de l'ordre de celle de la technique du frottis-goutte épaisse pour des infestations supérieures à 100 hématies parasitées par microlitre (mais inférieure en dessous de ce taux). Elle permet de distinguer les différentes espèces mais nécessite un appareillage ainsi que des réactifs coûteux et demande une certaine expérience.

▣ **Recherche d'antigènes (technique des bandelettes)**

Plusieurs techniques sont disponibles actuellement : Parasight (Becton Dickinson), ICT Malaria P.f. Test (ICT Diagnostics, distribué en France par les laboratoires Fumouze), OptiMal (Flow). Elles sont basées sur la mise en évidence soit de l'Histidine Rich Protein 2, spécifique de *P. falciparum* (Parasight et ICT Malaria) soit de la Parasite Lactate Déshydrogénase (OptiMal). Des anticorps monoclonaux dirigés contre ces enzymes sont fixés sur une bandelette de nitrocellulose ; après la mise en contact avec le sang, la présence de l'antigène est visualisée par action d'un deuxième anticorps révélateur (mono- ou polyclonal selon le test utilisé). La réponse est rapide (moins de 15 minutes), visuelle sous forme d'un trait sur la bandelette et ne nécessite donc pas de compétence particulière.

Parasight et ICT Malaria ne mettent en évidence que *P. falciparum*, alors que les quatre espèces peuvent être retrouvées avec le test OptiMal. Ce dernier présente l'intérêt d'une possibilité de suivi (l'enzyme n'étant présente que chez le parasite vivant). La sensibilité, comparée aux techniques de coloration par le Giemsa, est bonne pour les parasitémies supérieures à 50 hématies parasitées par microlitre mais diminue pour un taux inférieur. Des réactions croisées sont possibles avec le facteur rhumatoïde (test Parasight).

▣ **Détection d'acides nucléiques spécifiques (PCR)**

Il s'agit certainement de la technique la plus sensible mais qui ne peut en aucun cas répondre au diagnostic d'urgence. Elle est très coûteuse, nécessitant un équipement et une compétence très particuliers. Elle permet une différenciation de souches et on la réserve essentiellement à l'étude des mutations et des gènes impliqués dans la résistance.

4.4.3. Diagnostic différentiel [30]

Il ne faut pas confondre le paludisme avec d'autres infections qui peuvent le simuler et y être associées :

- La fièvre typhoïde ou toutes autres septicémies notamment à bacilles Gram négatif.
- La leptospirose ictéro-hémorragique, borréliose

- La méningite, méningo-encéphalite.

4.5. TRAITEMENT

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

4.5.1. Antipaludiques

La quinine et dérivés de l'artémisinine sont les antipaludiques naturels, tous les autres sont des produits de synthèse.

4.5.1.1. Classification des antipaludiques

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

▣ *Schizontocides*

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

a) Quinine et dérivés [34, 8, 35, 36, 10] :

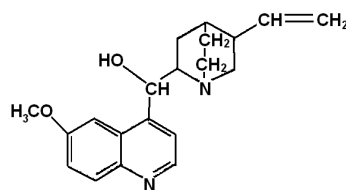


Figure 3 : Structure chimique de la quinine

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

a.1. Propriétés pharmacologiques

La quinine est un antipaludique naturel exerçant une activité schizontocide sanguine rapide sur les différentes espèces plasmodiales. C'est un médicament qui assure la guérison de l'accès palustre grave surtout en perfusions intraveineuses. Elle n'a pas d'activité sur les gamètes.

Plasmodium vivax, *P. ovale*, *P. malariae* sont extrêmement sensibles à la quinine. *P. falciparum* est généralement sensible mais il existe des souches résistantes.

a.2. Mécanisme d'action

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

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

a.3. Pharmacocinétique

Par voie orale la quinine après administration passe dans l'estomac sans subir de modifications, elle est ensuite absorbée au niveau de l'intestin supérieur où elle passe dans la circulation sanguine à l'état de base. La concentration plasmatique atteint son maximum 1 à 3 heures après l'administration.

Par voie intramusculaire ou intraveineuse, la liaison protéique avec la quinine est de 70%, sa distribution se fait entre les liquides du corps les plus riches en protéines, cette distribution est fortement élevée chez le sujet saint, faible chez l'enfant.

La quinine traverse les barrières biologiques et métabolisée dans le foie, sa demi-vie plasmatique est de 10 à 12 heures chez les sujets malades, elle est excrétée dans les urines sous forme de métabolites hydroxylés.

a.4. Effets secondaires

Les effets secondaires sont marqués par :

Des céphalées intenses, des brouillards visuels, des vertiges, et bourdonnements d'oreille, un état lipothymique, une hypotension, des modifications transitoires de l'espace QT à L'ECG.

La quinine est contre indiquée en cas de troubles du rythme cardiaque, antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurie, allergie à la quinine, en association avec un médicament à base d'astémizole (antiallergique).

a.5. Présentations et posologies

La quinine se présente sous forme de :

- comprimé dosé à 300mg 125mg et de 500mg.
- ampoules injectables dosées à 125mg, 250mg, 500mg, 100mg, 400mg.

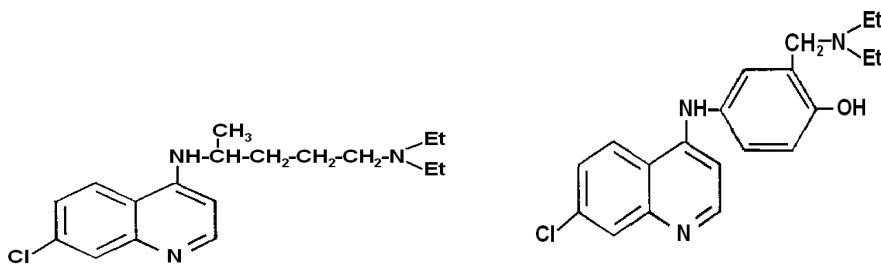
La quinine est administrée à raison de 8mg/kg/ 3 fois/jour pendant 7jours.

La quinidine est plus efficace encore sur *P. falciparum* que la quinine. Elle n'est habituellement guère utilisée en raison de son activité sur la conduction cardiaque. Toutefois elle pourrait l'être en cas d'impossibilité de se procurer de la quinine, sous réserve d'une surveillance cardiaque électrique. Les autres alcaloïdes du quinquina sont moins actifs.

b) Amino-4 quinoléines [35, 8, 10, 36, 28, 13]:

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

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



A

B

Figure 4 : Structure chimique de la chloroquine (A) et de l'amodiaquine (B)

b.1. Propriétés pharmacologiques

Les amino-4 quinoléines sont les schizontocides 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*.

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

b.2. Mécanisme d'action

Les amino-4 quinoléines sont des schizontocides de la phase endo-érythrocytaire. Ils se fixent sur le noyau des Plasmodiums après avoir pénétré dans les hématies et s'intercalent dans les brins de la double hélice de l'A.D.N; inhibant sa répllication. Le mécanisme de résistance se situerait au niveau de la pénétration dans le parasite, par un phénomène de membrane.

Il n'a pas d'action sur les formes tissulaires exo-érythrocytaires. Le pouvoir gamétocitide est nul pour *P. falciparum*, très faible, et discuté pour les autres espèces plasmodiales.

La chloroquine est utilisée dans le traitement des accès palustres simples dans les zones chloroquino-sensibles.

b.3. Pharmacocinétique

Les amino-4 quinoléines sont rapidement et presque totalement absorbées par la muqueuse gastro-intestinale. Ils ont une affinité particulière de fixation sur les tissus riches en mélanine, les lysozymes et les cellules du parenchyme hépatique. La concentra plasmatique efficace est de l'ordre de 30microns de base /litre de sang, elle est atteinte entre 2 à 3 heures après administration par voie orale et en 15 mn par voie intramusculaire. Environ les 10% du médicament sont excrétés dans les selles et 56% dans l'urine.

b.4. Effets secondaires

A dose thérapeutique les effets secondaires sont minimes, et marqués par des céphalées, des prurits et des bourdonnements d'oreille qui disparaissent après l'arrêt du traitement.

A dose toxique les amino-4 quinoléines peuvent entraîner de dommage oculaire qui peut prendre la forme d'une neurochimie.

La chloroquine est contre-indiquée en cas de rétinopathie, allergie connue à la chloroquine, maladie cœliaque.

b.5. Présentations et posologies

Le sulfate de chloroquine (Nivaquine®, Résorchin®, Aralen®) se présente sous forme de comprimés à 100mg et à 300mg ou de sirop à 5 mg pour une mesure de 5 ml.

Le dichlorhydrate d'amodiaquine (Flavoquine®, Camoquine®) existe en comprimés jaunes dosés à 200 mg ou en poudre aromatisée de 50 mg/mesure.

D'autres amino-4 quinoléines existent et ne seront que citées en raison de leur faible utilisation : la cycloquine et la pipéraquline sont employées en Chine. L'amopyroquine aurait l'avantage d'une certaine activité sur des souches chloroquinorésistantes.

c) Quinoléine méthanol et le 9-phénanthrène méthanol [37, 8, 34, 38, 10, 36, 35] :

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

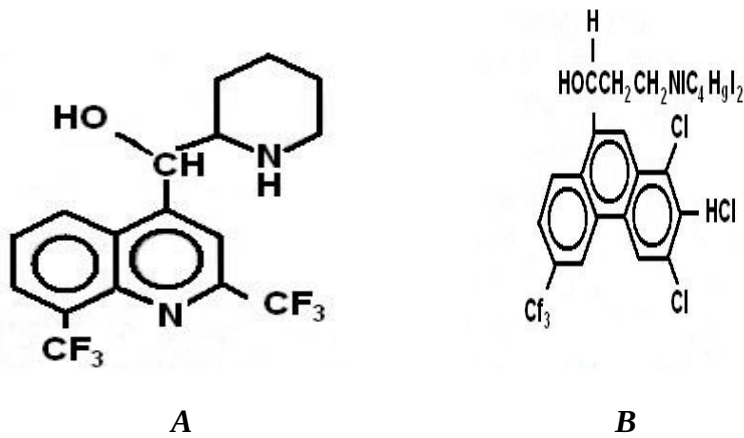


Figure 5 : Structure chimique de la méfloquine (A) et de l'halofantrine (B).

c.1. Propriétés pharmacologiques

Les amino-alcools possèdent une parenté chimique avec la quinine, leur activité antipaludique est due à la présence de deux radicaux trifluoro-méthyle pour la méfloquine et l'halofantrine est un 9-phénanthrène méthanol. Elles possèdent une activité schizontocide puissante sur les 4 espèces de Plasmodium, et sont surtout efficaces sur les souches chloroquino résistantes en plus des souches chloroquino sensibles.

c.2. Mécanisme d'action

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

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

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

c.3. Pharmacocinétique

La méfloquine se caractérise par son absorption progressive commençant dès la 30^{ème} minute, le pic étant obtenu entre la 2^{ème} et la 12^{ème} heure. L'absorption de 1g de méfloquine permet d'obtenir des pics sériques de 1µg/ml ; sa demi-vie va de 9 à 21 jours. La méfloquine pénètre dans les hématies et s'y concentre environ 3 à 6 fois. [39] Son élimination est essentiellement biliaire avec apparition métabolique inactive dont l'un est dominant [40].

L'halofantrine a une pharmacocinétique imprécise, son pic plasmatique est atteint vers la 6^{ème} heure avec une demi-vie comprise entre 1 à 2 jours, son élimination est surtout fécale.

c.4. Effets secondaires

Les effets indésirables observés sont marqués par : des troubles digestifs, des vertiges, des troubles neuropsychiatriques.

L'halofantrine est contre-indiquée en de troubles du rythme, rythme lent, QT long congénital, antécédents de syncopes, antécédents allergiques au produit, fièvre bilieuse hémoglobinurie, grossesse et allaitement sauf avis médical, en association avec les antiviraux, antifongiques (kétoconazole, fluconazole, itraconazole), antibiotique (érythromycine ? clarithromycine, josamycine)

c.5. Présentations et posologies

Le chlorhydrate de méfloquine présenté sous forme de comprimés dosés à 50 et à 250mg. Chez l'adulte il administré 1500mg en 1 jour et 25mg/kg en 1 ou 2 prises chez l'enfant.

Le chlorhydrate d'halofantrine en comprimés dosés à 250mg ou en suspension buvable pédiatrique dosée à 20mg/ml. Chez l'adulte 24mg/kg deux fois par jour.

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

□ Antifolates [10, 35, 34, 36]

a) Proguanil

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

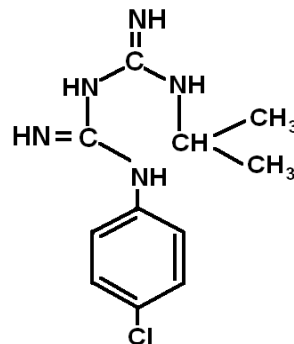


Figure 6 : Structure chimique du proguanil

a.1. Propriétés pharmacologiques

C'est un schizontocide sanguin agissant davantage sur les formes adultes des parasites, son taux plasmatique actif est de 20ug/ml sur *P. falciparum*. Le proguanil est actif sur les schizontes intra hépatocytaires, en multiplication.

a.2. Mécanisme d'action

Le proguanil possède une activité antipaludique lente et due à une inhibition de la déhydrofolate réductase nécessaire à la synthèse des purines et pyrimidines nécessaires à

l'hématozoïne. Cette inhibition ne s'exerce pas sur les cellules humaines, d'où l'absence de toxicité.

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

a.3. Pharmacocinétique

Le proguanil est rapidement absorbé à 70-90%, le pic plasmatique est atteint en 4 heures et se concentre dans les hématies, sa demi-vie plasmatique est de 24 heures, avec une élimination urinaire essentielle.

Le Proguanil (Paludrine®) se présente sous forme de comprimés dosés à 100mg de base.

b) Pyriméthamine

C'est une Diaminopyrimidine possédant des activités antipaludiques.

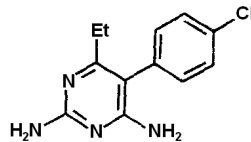


Figure 7 : Structure chimique du pyriméthamine

b.1. Propriétés pharmacologiques

La pyriméthamine est un schizonticide d'action lente et un sporonticide, mais elle n'agit pas sur les stades intra-hépatiques.

Elle agit comme le proguanil sur la déhydrofolate réductase.

b.2. Pharmacocinétique

La pyriméthamine est absorbée lentement mais quasi complètement, une prise de 100mg donnant des taux sériques de 0,6ng/ml environ à la 24^{ème} heure. Elle se concentre dans le foie, passe dans le lait et franchit le placenta, avec une élimination urinaire et fécale.

La pyriméthamine (Malocid®) se présente sous forme de comprimés dosés à 50mg.

c) Antifolates, Sulfamides et Sulfones [35, 34, 10, 36]

Leur activité antipaludique est connue de longue date mais n'est que modeste et lente. Sont utilisés en pratique un sulfamide retard, la sulfadoxine (Fanasil®), présenté en comprimés à 500 mg et sulfone, la dapsonne ou diaphénylsulfone (Disulone®), présenté en comprimés à 100mg.

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

La sulfadoxine, rapidement absorbée, se caractérise surtout par une longue demi-vie de 120 à 140 heures, due à une longue élimination rénale.

La dapsonne rapidement absorbée également, disparaît, elle, très vite éliminée du sérum, en 24 à 48 heures, mais son activité schizonticide s'exerce pendant plusieurs jours.

Les effets secondaires sont marqués par des accidents cutanéomuqueux pour les sulfamides et des accidents sanguins pour les sulfones.

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

La sulfadoxine est contre-indiquée en cas d'allergie au produit, maladies graves du foie et du rein, antécédent d'hépatite, enfants de moins de 3 ans, grossesse et allaitement sauf sur avis contraire du médecin.

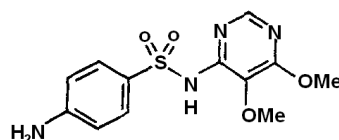


Figure 8 : Structure chimique de la sulfadoxine

d) Quinghaosu (Artémisinine) et ses dérivés [41, 42, 43, 44, 45] :

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

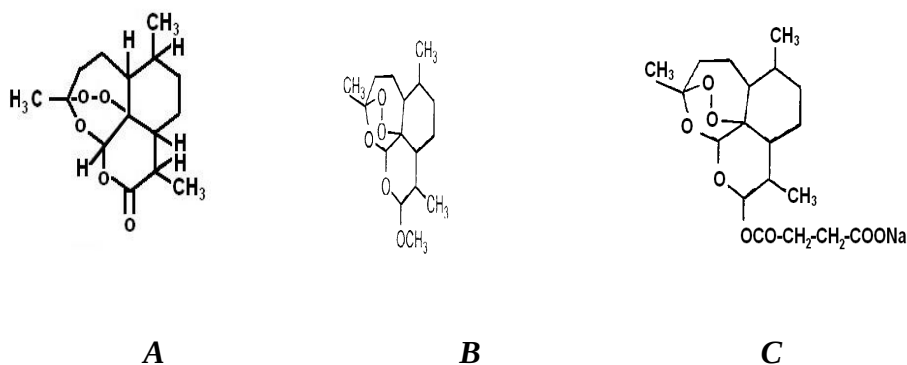


Figure 9 : Structure chimique du Quinghaosu (A), de l'Artémether (B) et de l'Artésunate (C)

d.1. Propriétés pharmacologiques

Ces produits sont actifs sur les 4 espèces d'hématozoaires, et notamment les chloroquinorésistantes (**10**). Il n'y a pas d'action sur les gamétocytes. Ces produits de bonnes efficacités dans les accès simples que dans les accès pernicieux mais il est indispensable d'administrer le produit par voie parentérale.

d.2. Mécanisme d'action

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

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

d.3. Pharmacocinétique

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

d.4. Présentations

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

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

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

e) Associations schizontocides

L'intérêt de ce groupe réside en fait dans l'intérêt de leur association pour obtenir une synergie d'action.

- L'association pyriméthamine-dapsone (Maloprim®).
- Pyriméthamine 25 mg sulfadoxine 500 mg (Fansidar®).
- Méfloquine-sulfadoxine-pyriméthamine (Fansimef®).
- Chloroquine-proguanil (Savarine®).
- Artémether + luméfantrine (Coartem®).
- Artésunate + méfloquine (Artéquin®).
- Artésunate + amodiaquine (Co-arinate®).

f) Gamétocytocides [10,35] :

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

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

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

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

Pour la Primaquine, produit le plus employé, l'absorption est rapide avec un pic plasmatique atteint en deux heures. La concentration tissulaire (hépatique en particulier) est élevée. Les autres caractéristiques pharmacocinétiques du produit ont été assez peu étudiées et les présentations sous forme de comprimés à 5 mg et les doses qui étaient préconisées étaient de 15mg/jour après le traitement des accès par un schizonticide, à poursuivre en association avec celui-ci (par exemple 100mg/jour de chloroquine pendant 7 jours). Malheureusement, les Amino-8-Quinoléines et en particulier la Primaquine sont d'une part mal tolérés et, d'autres part, toxiques, de façon hélas inopinée.

Des neutropénies et des agranulocytoses ont été observées, de même que des troubles gastro-intestinaux fréquents, quelles que soient les doses administrées et le rythme des prises. On a suspecté une possible action immunosuppressive, par inhibition de la prolifération des lymphocytes en réponse à une infection.

Surtout, les Amino-8-Quinoléines ont le triste privilège d'être des agents oxydants susceptibles de transformer l'hémoglobine en méthémoglobine. Il en résulte des phénomènes hémolytiques aigus, parfois très sévères, pouvant atteindre 30 à 50% des érythrocytes après une dose de 30 mg, mais qui se réparent rapidement après arrêt de la Primaquine. Des anémies hémolytiques moins caricaturales mais également invalidantes peuvent être observées. Ces manifestations sont imprévisibles mais cliniquement typiques (anémie, fièvre, ictère, hémoglobinurie). Des facteurs individuels préexistants (rénaux, hépatiques), les atteintes viscérales liées au paludisme lui-même ou bien à des affections bactériennes et virales qui

l'accompagnent peuvent faciliter ces accidents. S'y ajoutent des associations médicamenteuses (antalgiques, anti-inflammatoires, agents antibactériens) dont la liste ne saurait être exhaustive.

Cependant le facteur de risque absolu est un déficit en glucose 6-phosphate-déshydrogénase (G6PD). On connaît la fréquence de ce déficit enzymatique héréditaire du globule rouge (dont existent de multiples variantes) dans de très nombreuses ethnies du globe. On compterait plus de 100 millions de sujets atteints : Nord Américains et Africains dans des proportions de 10 à 30 %, habitants du Moyen-Orient et du pourtour méditerranéen, populations de l'Asie du Sud-est. En somme toutes les zones d'endémies palustres sont intéressées. C'est à l'occasion d'accidents survenus après ingestion de Primaquine que ces déficits en G6PD ont d'ailleurs été décrits. De tels faits doivent évidemment rendre très circonspects dans la prescription d'un traitement par les amino-8-Quinoléines. Un dosage des G6PD est impératif pour chaque sujet, mais il est absolument illusoire d'espérer le réaliser là où il s'impose, c'est-à-dire en zone d'endémie, au niveau des soins de santé primaire.

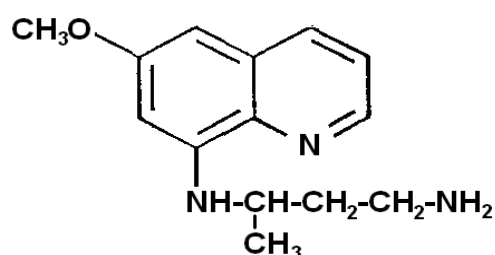


Figure 10 : Structure chimique de la primaquine

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

La classification des antipaludiques selon leur mode d'action est donnée dans le tableau I.

Tableau I: Classification des antipaludiques selon le mode d'action.

Action rapide	Action lente
Quinine Amino-4-Quinoléine Quinoléine-méthanol Pyriméthamine + sulfamides	Pyriméthamine Proguanil Sulfamide Doxycycline

Nous avons plutôt présenté dans le tableau II, leur classification selon la toxicité.

Tableau II: Classification des antipaludiques selon la Toxicité

Toxicités aux doses supra thérapeutiques	Possibilité d'effets secondaires aux doses thérapeutiques	Peu toxiques
Quinine Amino-4-quinoléines	Quinine Sulfamides sulfones Amino-8-quinoléines Amino-4-quinoléine Méfloquine	Proguanil Pyriméthamine Halofantrine

4.5.1.2. Remarques sur la pharmacocinétique des antipaludiques [46,47]

Pour guider les schémas thérapeutiques et surtout prophylactiques, il est intéressant de considérer les caractéristiques pharmacocinétiques des différents produits actuellement disponibles.

Sur le plan thérapeutique, les études ont abouti à des schémas visant à réduire les fluctuations entre les concentrations minimales et maximales et à obtenir rapidement les taux les plus élevés possibles. Les conclusions sont évidemment théoriques car elles ne peuvent pas tenir compte des variations interindividuelles, de l'état immunitaire des sujets et surtout de l'intolérance immédiate des doses proposées. Par exemple, pour la chloroquine, la concentration maximale à la deuxième heure est de 0,08microgramme/ml, avec une prise initiale de 600mg, et la concentration efficace de 0,15microgramme/ml n'est atteinte qu'après deux autres prises de 300mg à la 6^{ème} heure puis à la 24^{ème} heure, respectivement. Les données théoriques conseillent donc pour le traitement de l'accès palustre une prise initiale de 1020 mg donnant un pic de 0,15 microgramme/ml dès la 2^{ème} heure puis de 300mg toutes 24 heures, ce qui est proche des doses toxiques.

De même, pour la quinine, avec les doses usuelles de 600 mg toutes les heures, les concentrations utiles montent lentement et atteignent le taux maxima qu'à la 48^{ème} heure. Les données théoriques suggèrent une première dose de 600 mg et une deuxième dose, 8 heures après, de 2200 mg qui permet d'atteindre la concentration efficace. Par la suite, on administre 600 mg toutes les 8 heures. Un tel schéma thérapeutique n'est évidemment pas possible.

En revanche, pour la prévention, les données des études pharmacocinétiques débouchent sur des conclusions beaucoup plus pratiques pour préciser les doses et le rythme des prises conseillées. Pour des individus pesant 70 kg, les doses théoriques sont les suivantes :

- pour la Chloroquine, 85 mg tous les 2 jours (demi-vie : 54 h) ce qui justifie la posologie préconisée par les anglo-saxons (300 mg/semaine) mais peut être insuffisante face à des infestations importantes ;
- pour l'Amodiaquine, 115 mg tous les 2 jours, ce qui est plus rationnel que 400 mg chaque semaine, la demi-vie théorique étant de 48 heures ;
- pour le Chlorguamide, 100 mg tous les jours (demi-vie théorique de 15 heures) ;

- pour la Pyriméthamine, 25 mg tous les 7 jours (demi-vie de 95 heures) ;
- pour la sulfadoxine, 350 mg tous les 7 jours (demi-vie de 195 heures).

On constatera que l'association Pyriméthamine-Sulfadoxine a une biodisponibilité bien adaptée.

Il a été évidemment tenu compte, pour fixer ces doses, de la correction liée à la capacité de chaque produit de se lier aux protéines. Ces études sont encore insuffisantes car elles manquent de nuances mais elles ouvrent les perspectives d'une meilleure utilisation des antipaludiques.

4.5.1.3. Résistance aux antipaludiques [48,49]

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

Sur le plan pratique, *Plasmodium falciparum* monopolise l'attention en raison de sa fréquence et de la gravité des manifestations qu'il entraîne. *P. vivax* était également impliqué, de plus en plus souvent, mais avec un retentissement moindre. Les résistances de *P. ovale* et de *P. malariae* sont encore impossibles à juger, compte tenu du cycle évolutif très prolongé de ces deux espèces.

4.5.1.4. Antipaludiques concernés

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

- Pour la quinine, les résistances vraies sont exceptionnelles mais il existe indissociablement, dans le Sud-est Asiatique (Thaïlande) une élévation importante du seuil de sensibilité ayant justifié des traitements à 3 g/jour et poursuivis pendant plus de 10 jours. Les cas publiés de résistances totales sont discutables mais les résistances partielles existent.
- Pour les antimétabolites, anti foliques et anti foliniques, les résistances sont apparues de façon secondaire et dans toutes les zones d'endémie. Dans l'association Sulfadoxine-Pyriméthamine, la résistance à la Pyriméthamine est toujours préexistante. Les résistances aux seuls sulfamides qui n'ont pratiquement jamais été utilisés en monothérapie n'ont pas été décrites. Cependant, dans des foyers localisés, sans doute après une pression médicamenteuse inconsidérée, ces résistances existent et s'étendent.

- Pour les Amino-4-Quinoléines, la résistance constitue le problème thérapeutique majeur étant donnée l'étendue des zones concernées et l'importance de ce médicament en thérapeutique antipalustre, en raison de l'activité, de la parfaite tolérance et du faible coût de ces produits.

4.5.1.5 Mécanismes de la chimiorésistance

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

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

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

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

4.5.1.6. Conditions d'apparition des résistances aux antipaludiques

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 pyriméthamine alors que, pour la chloroquine, les fortes résistances sont uniquement le fait de plusieurs mutations successives, indépendantes les unes des autres. Les *Plasmodium* sont

génétiquement isolés chez l'homme et les échanges de matériel génétique 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 au vecteur.

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 degrés successifs alors que, au contraire, l'utilisation massive de Pyriméthamine entraîne rapidement, en quelques mois, la résistance à ce produit. Si la résistance à la Chloroquine s'observe souvent dans les pays 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 médical 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 continue, le niveau immunitaire spécifique est élevé et le risque de sélection de souches résistantes est faible (Afrique intertropicale). A l'inverse, la résistance peut apparaître et s'étendre plus rapidement dans des 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 une 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, atteignant dans le plasma une concentration qui devrait être suffisant mais qui, en réalité, 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.

4.5.2. Schémas thérapeutiques curatifs du paludisme [50, 51,34]

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 réinfestations. Le but est alors simplement de guérir les accès, souvent graves, surtout chez les enfants. Les optiques 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 gamétocytocides dont l'usage est discuté.

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

Ce sont habituellement la méconnaissance du diagnostic et le retard à la mise en œuvre du traitement qui conditionnent 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 bactériennes ou virales aiguës) doivent être traités avec une particulière attention car les facteurs de risques 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 Tétracyclines, la Clindamycine, le Cotrimoxazole) et des prophylaxies ou traitements anti palustres déjà administrés. Ces facteurs orientent vers la notion de chloroquino- ou de poly chimiorésistance qui modifie complètement la conduite à tenir.

4.5.2.1. Traitement des accès palustres simples

En dehors d'une suspicion géographique de chloroquino résistance, on doit utiliser les Amino-4-Quinolines comme la chloroquine.

Par voie orale, si le malade ne vomit pas, la chloroquine (Nivaquine, comprimés à 0,100 g) sera administrée, chez les sujets non immunisés, à la dose de 0,5 g/jour pendant 5 jours consécutifs, soit une dose totale de 2,5 g. La première prise sera de 5 comprimés en une seule prise. Chez le sujet immunisé un traitement plus bref est suffisant : 0,600 g le premier jour et 0,300 g les deux jours suivants, soit 1,20 g au total. Sauf en cas de résistance, le malade est cliniquement guéri et parasitologiquement négatif entre le 2^{ème} et le 4^{ème} jour, bien que les gamétocytes persistent longtemps.

En cas de vomissement et l'accès à symptomatologie digestive, l'administration par voie injectable doit être préférée : Chloroquine I.M., à la dose de 5 mg/kg, sans dépasser 0,300 g toutes les 12 heures (les ampoules sont dosées à 0,100 g pour 2 ml). Dès que les vomissements ont cessé, le relais est pris par voie orale. La forme injectable ne sera pas

utilisée chez les enfants de moins de 5 ans ou chez les enfants de faible poids, même s'ils sont plus âgés.

La Quinine par voie I.M., est souvent mal tolérée et on connaît les complications locales de ces injections. D'autre part, si l'activité est très rapide, la demi-vie du médicament est très brève et il faut impérativement répéter les administrations : 1,20 g, soit 3 ampoules le 1^{er} jour, puis 0,80 g soit 2 ampoules les jours suivants.

Ainsi, la pratique très répandue de l'injection unique de Sulfadoxine-Pyriméthamine (Fansidar) peut-elle être justifiée : 2 ampoules en seule injection I.M. permettent de guérir l'accès, ce qui est surtout appréciable dans des conditions de surveillance difficiles. Ces modalités de traitement par voie injectable représentent une sécurité lorsque la Chloroquine orale ne peut pas être utilisée.

4.5.2.2. Traitement des accès palustres répétés

La répétition d'accès à *P. falciparum*, en dehors des réinfestations en zones d'endémie, est très rare après le traitement de l'accès initial. Son observation 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 2 mois, sauf en cas de résistance où il faudra utiliser 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 0,30 g/semaine de Chloroquine ou de 0,200 g/semaine d'Amodiaquine (Camoquine®), cette prophylaxie pouvant être modulée en cas de paludisme à recrudescence saisonnière.

4.5.2.3. Traitement du paludisme viscéral évolutif

Naguère, cette forme n'était plus observée en dehors des zones d'hyper endémie et d'un contexte d'extrême sous-développement économiquement et médical. Elle réapparaît à l'occasion d'insuffisances prolongées et de camouflage du diagnostic, de la multiplication d'accès par des souches poly chimio-résistantes, 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 doses quotidiennes bases de 0,300 g par voie orale pendant 10 jours (3 g au total) poursuivie ensuite pendant 90 jours ou plus à raison de 0,100 g/jour. 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^{ème} jour du traitement et disparaît vers le 30^{ème}, 40^{ème} 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 prescrira l'association Sulfadoxine-Pyriméthamine à raison d'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, aigus ou chroniques.

4.5.2.4. 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 doses moyennes de 1,50 g/jour, réduite à 1 g en cas d'insuffisance rénale et chez l'enfant à la dose de 25 mg/kg/jour. Ce traitement sera continué pendant au moins 3 jours, les perfusions assurant une hydratation suffisante. Il pourra ensuite être poursuivi par la Chloroquine à doses curatives normales et par l'association Sulfadoxine-Pyriméthamine I.M. voire par la Méfloquine orale en cas de suspicion de résistance.

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

Un coma profond peut nécessiter une ventilation assistée et une réanimation en milieu spécialisé ou une oxygénothérapie. Un coma accompagné de crises convulsives justifie l'administration de Diazépam plutôt que de barbituriques.

Une insuffisance rénale avec oligo-anurie prolongée et hyper-azotémie peut demander une épuration extra-rénale.

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

Une antibiothérapie est souvent nécessaire quand un état infectieux a déclenché un accès pernicieux ou l'accompagne. Enfin, un point litigieux reste celui de l'usage de corticoïdes. Ils seraient susceptibles de réduire un œdème cérébral, d'ailleurs controversé. En fait, des études

récentes très précises ont prouvé que les corticoïdes sont plus dangereux qu'utiles. Ils doivent donc être exclus, de même que héparinothérapie.

4.5.2.5. 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 (0,300 g/jour) quitte à compléter le traitement une fois le malade réanimé et biologiquement rééquilibré.

4.5.3. Chimio prophylaxie du paludisme [34,10]

Faisant appel à des schizontocides sanguins, elle est dite suppressive puisqu'elle s'oppose à l'établissement du stade asexué intra érythrocytaire, et supprime l'apparition de signes cliniques. La Primaquine par son action schizontocide 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. [34, 10]

Certains antipaludiques ne doivent pas être utilisés en prophylaxie :

- l'amodiaquine et les sulfamides (Fansidar®, Fansimef®) en raison de leurs effets secondaires, rares certes, mais parfois mortels ;
- la pyriméthamine, parce qu'elle se heurte à trop de résistance ;
- l'halofantrine, puisqu'elle n'a pas encore été évaluée dans cette indication. [10]

Deux autres peuvent être utilisés dans des conditions très limitées :

- la doxycycline : à la dose de 0,100g par jour [52], elle a montré en Asie du Sud-est une efficacité de 80% vis-à-vis de *P. falciparum*. En l'absence des contre-indications habituelles (femmes enceintes, moins de 7 mois), elle peut être utile, seule ou associée à la méfloquine, dans les zones de multi résistance, et ce pour une durée limitée de l'ordre de un mois en raison du risque de diarrhée. Le risque de photosensibilisation sera signalé ;
- la quinine : se donnant chaque jour à la dose de 1 à 2 prise de 8 mg/kg de base (selon l'importance de la transmission), elle a conféré une bonne protection, et le ferait encore, pendant d'un siècle. Son emploi est restreint par la fréquence du cinchonisme, et par ses relations possibles avec la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Sont couramment utilisables les autres antipaludiques : chloroquine, proguanil, méfloquine, et le Maloprim® dans certains pays étrangers.

- la chloroquine a pour elle sa bonne tolérance et son action parfaite sur les souches sensibles de *P. falciparum*. L'extension géographique de la chloroquinorésistance de cette espèce limite de plus en plus son emploi ;
- le proguanil a pour lui une possible action prophylactique causale, une excellente tolérance, à part de rares ulcérations buccales sans gravité [53], et le maintien, par son métabolite, d'une certaine activité sur les souches de *P. falciparum* résistantes à la pyriméthamine [54,55]. Il a contre lui sa brève demi-vie, nécessitent deux prises quotidiennes, le fait que son utilisation en prophylaxie collective entraîne rapidement des résistances de *P. falciparum* et sa médiocre activité sur *P. vivax*. En pratique, on l'utilise en association avec la chloroquine, ce qui, en Afrique, donne une protection de 75% [15], avec une bonne tolérance. Il existe donc des échecs ;
- 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. Elle contre elle un taux de 5 à 10% d'effets secondaires, en général bénins et qu'ils convient de ne pas exagérer mais conduisant parfois à l'abandon jusqu'à plus ample information, et par prudence, on ne la prescrira ni chez la femme enceinte, ni chez l'enfant de moins de 2 ans, ni pour des périodes de plus de 3 mois, encore que ce dernier point soit parfois transgressé sans incident signalé. Des antécédents épileptiques sont une contre-indication. L'OMS recommande aux personnes dont l'activité nécessite précision et attention soutenue (comme les navigants) de ne pas prendre de méfloquine à titre prophylactique. Enfin, il existe des résistances de *P. falciparum*, dans l'est de la Thaïlande et en Afrique, plutôt occidentale [56, 57,58]. Il s'agit dans ce dernier cas de résistance apparemment primaire, d'un niveau modéré ;

Le Maloprim®. Cette association synergique de 12,5 mg de pyriméthamine et 0,100 mg de disulone par comprimé, expose à des granulopénies, voire à des agranulocytoses. Elle est peu utilisée, et ne devrait l'être qu'en l'absence de résistance notable à la pyriméthamine, sous contrôle hématologique. La posologie des schizontocides est présentée dans le tableau III.

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

4.5.4 Toxicologie des antipaludiques

- **Quinine [10]**

Aux posologies usuelles certains incidents peuvent être observés : une atteinte de la 8^{ème} paire crânienne avec vertige, bourdonnements, hypoacousie, régressant à l'arrêt du traitement. Des troubles visuels sont plus rares : photophobie, vision trouble, amblyopie, voire amaurose, épigastalgies, vomissements ou diarrhée, témoignant de l'irritation des muqueuses digestives. De même des incidents immuno-allergiques : éruption fébrile, thrombopénie ou anémie hémolytique. Cette dernière peut apparaître aussi très inconstamment chez des sujets ayant un déficit en G6PD. On peut rapprocher de cette sensibilité la fièvre bilieuse hémoglobinurique, correspondant à une grande hémolyse intra vasculaire, qui apparaissait chez des sujets atteints de paludisme prenant occasionnellement de la quinine.

Certains accidents sont dépendants de la voie d'administration : la voie sous cutanée mal tolérée est à rejeter.

La voie I.M. expose au risque de suppurations par nécrose locale. L'anaérobiose ainsi créée facilite le tétanos post quinique bien connu dans les régions tropicales. La voie I.V. peut créer une endophlébite si la dilution est insuffisante, une chute tensionnelle si la perfusion est trop rapide, des hypoglycémies par hyperinsulinisme lors d'accès sévères, surtout chez la femme enceinte.

L'intoxication aiguë entraîne une chute tensionnelle, une surdité, une amaurose par action toxique directe sur la rétine, des troubles de conduction avec fibrillation ventriculaire pouvant entraîner la

Ainsi, la quinine allie les avantages d'une action puissante, rapide, fidèle avec des inconvénients tenant à une élimination rapide obligeant à répéter son administration dans la journée, à des effets secondaires non négligeables.

- ***Chloroquine* [59]**

Aux doses thérapeutiques peuvent apparaître des vomissements, des troubles transitoires de l'accommodation, un prurit plus souvent observé chez les noirs d'Afrique centrale.

Chez le nouveau-né, des accidents mortels après injection intramusculaire ont été observés, sans doute lié à une immaturité hépatique, contre-indiquant l'utilisation du produit avant l'âge de 1 an. Les traitements prolongés sont en règle bien tolérés. Aux posologies utilisées en paludologie, les accidents oculaires sont quasi inexistantes. Des rétinopathies avec baisse de l'acuité visuelle n'ont été observées que chez des sujets prenant de la chloroquine depuis plus de 10 ans. Pour les très longues prophylaxies une prescription intermittente ou hebdomadaire de 300 mg évite en tout cas tout risque ophtalmologique. Des kératopathies bénignes et réversibles sont également possibles. Les accidents neurologiques à type de neuropathies ou de myopathies ne sont guère observés non plus. En revanche, doivent être mentionnées des pigmentations ardoisées de la peau et des ongles par stockage de chloroquine lors de prophylaxie prolongées. Elles sont lentement réversibles après arrêt de la prise médicamenteuse.

La toxicité aiguë de la chloroquine est élevée : le décès peut être provoqué par la prise de 2 grammes. Elle provoque rapidement un malaise, des vomissements puis un collapsus radiogénique, des troubles visuels, auditifs, et un coma. Des troubles du rythme cardiaque entraînent la mort en quelques heures. Le traitement repose sur la prescription de diazépam en réanimation à une posologie en fonction de la dose ingérée.

- ***Méfloquine* [60]**

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

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

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

- ***Pyriméthamine***

La pyriméthamine est toxique chez l'enfant, entraînant des troubles neurologiques. Les posologies de prophylaxie anti palustre 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 leucopénie, thrombopénie, voire agranulocytose, tels qu'on peut les observer dans le traitement des toxoplasmoses, ne se voient guère en paludologie.

4.5.4.1. Liste des antipaludiques disponibles en générique

NOMS

FORMES

Quinine	comprimé et injectable
Chloroquine	comprimé et sirop
Amodiaquine	comprimé et sirop
Sulfadoxine-pyriméthamine	comprimé

4.5.4.2. Antipaludiques recommandés par le PNLN au Tchad

- ***Traitement du paludisme simple***

Artesunate (AS) comprimés de 50mg

Amodiaquine (AQ) comprimés de 125mg base

La combinaison thérapeutique retenue est l'association : Artesunate+Amodiaquine.

Posologie :

- Artesunate(AQ) : 4mg /kg /j en une prise par jour pendant 3jours
- Amodiaquine (AQ) :10mg base /kg/j en une prise par jour pendant 3jours.

NB : Ce traitement sera donné toujours en association (AS+AQ).

Il est recommandé que la première dose soit prise (si possible) devant le prestataire de soins.

Remarque :

En cas de fièvre élevée :

- Donner du paracétamol 10 à 15mg /kg (4fois/jour).
- Insister sur la nécessité d'un bon respect de la prescription médicale par le patient (toujours en association, une prise pendant 3jours et respect des doses).

En cas de vomissements :

- Avant une 1 /2heure après la prise redonner la même dose.
- Une 1/2heure à une heure après la prise, donner la moitié de la dose.
- Apres une heure après la prise, ne rien donner(le médicament est absorbé)

Le tableau IV donne le protocole de thérapie combinée au Tchad.

Tableau IV : Protocole de thérapie combinée

Age	Médicament	Durée		
		Jour 1	Jour 2	Jour 3
0-11mois	1/2blister enfant	1/2cp+1/2cp	1/2cp+1/2cp	1/2cp+2cp
1-6ans	Blister enfant	1cp+1cp	1cp+1cp	1cp+1cp
7-13ans	Blister adolescent	2cp+2cp	2cp+2cp	2cp+2cp
14ans et plus	Blister adulte	4cp+4cp	4cp+4cp	4cp+4cp

Il existe aussi la combinaison fixe Artésunate+Amodiaquine utilisée comme ci-dessous.

Posologie

Voie orale

La dose théorique d'artesunate et d'amodiaquine base doit être adaptée au poids corporel comme suit :

4mg d'Artésunate et 10mg d'amodiaquine base une fois par jour pendant 3jours.

La posologie de la combinaison fixe peut cependant être adaptée en fonction du poids corporel ou de l'âge (Tableau V), correspondant à des doses effectives administrées comprises entre 2 et 10mg/kg pour l'Artésunate et 7,5 à 15mg/kg pour l'amodiaquine.

Tableau V: Posologie de la combinaison fixe Artésunate + Amodiaquine

Intervalle de poids (intervalle d'âge approximatif)	Produit	1 ^{er} jour de traitement	2 ^e jour de traitement	3 ^e jour de traitement
≥4,5kg à < 9 kg (2à11mois)	Combinaison fixe 25 mg/67,5mg blister de 3cps	1comprimé	1comprimé	1comprimé
≥ 9 à < 18kg (1 à 5 ans)	Combinaison fixe 50mg/135mg blister de 3cps	1comprimé	1comprimé	1comprimé
≥18 kg à <36 kg (6à 13 ans)	Combinaison fixe 100 mg/270mg blister de 3 cps	1comprimé	1comprimé	1comprimé
≥ à 36 ans (14 ans et plus)	Combinaison fixe 100 mg/270mg blister de 3 cps	2comprimés	2comprimés	2comprimés

Les comprimés doivent être avalés avec de l'eau. Chez les enfants en bas âge, les comprimés peuvent être écrasés et administrés avec de l'eau.

Contre-indications

Combinaison fixe :

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients.

amodiaquine:

- Antécédent d'atteinte hépatique au cours d'un traitement par Amodiaquine ;
- Antécédent de réaction hématologique au cours d'un traitement par Amodiaquine ;
- Rétinopathie(en cas de traitement fréquent).

4.5.5. Traitement pendant la grossesse

En raison du risque élevé de paludisme pendant la grossesse, le paludisme simple est une urgence et requiert un traitement efficace.

a-Premier trimestre :

- Quinine sel : 10mg /Kg par voie orale 3fois/j pendant 7 jours.

b-Deuxième et troisième trimestres :

- Artésunate + Amodiaquine : aux doses recommandées pendant 3jours.

4.5.6. Traitement du paludisme grave

4.5.6.1. Traitement étiologique

Le traitement du paludisme grave repose sur l'Artémether ou la quinine, mais dans le cas de choc l'Artémether est mal absorbé, utilisez alors la quinine.

N.B. : En cas de paludisme grave avec hémoglobinurie, utiliser l'artémether.

Artémether ampoule

- 3,2 mg/kg en IM le premier jour en prise unique.
- Suivi par 1.6 mg/kg tout les jours pendant au moins trois (3) jours ou jusqu'à ce que le malade soit en mesure de prendre son traitement par voie orale avec la combinaison AS + AQ pendant trois (3) jours pour achever la cure.

La dose quotidienne peut être administrée en une seule injection.

Quinine ampoule

A utiliser surtout en cas de choc et pour le premier trimestre de la grossesse.

Premier jours (dès admission du patient) : dose de charge

- *Traitement d'attaque :* quinine en perfusion dans du glucosé 5% ou 10%. 20 mg/kg pendant quatre (4) heures puis quatre (4) heures de perfusion d'entretien (sans quinine).

Si le patient a reçu la quinine dans les vingt quatre (24) dernières heures sans vomissement, on ne fera pas de dose de charge (toxicité cardiaque).

- *Traitement d'entretien en relais du traitement d'attaque :*
(10 mg/kg toutes les huit (8) heures).

A partir du 2^e jour : continuer le traitement d'entretien : 10 mg/kg toutes les huit (8) heures (dose en vingt quatre (24) heures) jusqu'à ce que le malade puisse prendre la quinine par la voie orale, 10 mg/kg toutes les huit (8) heures.

N.B. : la quinine diluée dans le sérum ne doit pas dépasser quatre (4) heures de perfusion.

La durée totale du traitement est de sept (7) jours.

4.5.6.2. Traitement symptomatique

Convulsions

- Hospitalisation ;
- Mettre en position latérale de sécurité afin d'éviter la pneumonie d'inhalation.
- Vérifier que les voies respiratoires sont libres.

- Diazépam injectable :
 - Adultes : 10 mg IV lente (à diluer avec glucosé 5%)
 - Enfants : 0,5 mg à 1mg/kg en intra rectal ; si diarrhée, la même dose en IV lente (à diluer avec 5 à 10 ml de sérum glucosé 5%) ou en intra musculaire.

Si les convulsions continuent, répéter la même dose dix (10) minutes plus tard (sans dépasser 5 mg/kg par 24 heures).

- Artémether IM pendant trois (3) jours puis relais avec Blister trois (3) jours.
- Faites baisser la température

NB : chez les enfants de moins de 5 ans, faire le phénobarbital 5mg / kg en IM afin de prévenir les prochaines crises convulsives.

Coma ou malade inconscient :

- Hospitalisation ;
- Mettre le patient en position latérale de sécurité ;
- Artémether intramusculaire pendant 3 jours ou plus, jusqu'à ce que le malade soit en mesure de prendre son traitement par voie orale pour achever la cure de 7 jours ;
- Apporter de l'oxygène ;
- Poser une perfusion ;
- Apporter les calories (nourrir par sonde naso-gastrique).

Assurer le nursing

- Poser une sonde vésicale ;
- Mettre le malade en position latérale de sécurité
- Soins des yeux : nettoyer avec NAACL 0 ,9%,
- Nettoyer la bouche et la narine plusieurs fois par jour ;
- Talquer le dos, les fesses, les épaules, les talons pour éviter les escarres ;
- Surveiller et noter l'état des consciences et les signes vitaux (température, pouls, TA, FR, quantifier la diurèse).

Anémie

- Hospitalisation ;
- Oxygénothérapie ;
- Transfusion de sang : groupe compatible et non contaminé (test SIDA, Syphilis, Hépatite B), en règle générale on transfuse 30ml de sang/kg de poids.

- En cas de surcharge administré Furosémide IV ; 1-2mg/kg de poids corporel jusqu'à 20mg maximum chez l'adulte.

Hypoglycémie

- Hospitalisation ;
- Glucose hypertonique 50% 1ml/kg en IVD lente puis glucose 10% ;
- Si IV impossible donner par sonde naso-gastrique une solution sucrée (eau + sucre) ;

Hémorragies spontanées

- Gingivorragie ;
- Epistaxis ;
- Pétéchies ;
- Hémorragie sous conjonctivale ;
- Malena et ou hématémèse.

CAT :

1. Transfuser du sang frais (en tenant compte du taux d'Hb)
2. Administrer la vitamine K, 10mg en IV lente (si nécessaire).

Hémoglobinurie : anémie grave, ictère, urine coca-cola

- Hospitalisation ;
- Perfusion du ringer et/ou macromolécules ;
- Transfuser du sang frais si taux d'Hb < 6-7g/dl ;
- Administrer 1mg/kg de furosémide IV ;
- Surveiller la quantité et l'aspect des urines.

4.5.6.3. Traitement symptomatique de soutien

En cas de fièvre élevée :

- Appliquer une serviette tiède et éviter de trop se couvrir ;
- Paracétamol 10 à 15mg/kg (4 fois/jour) aux enfants ;
- Paracétamol 500mg-100mg X 4 fois/jour aux adultes.

En cas de vomissements :

- Metoclopramide amp 1mg/kg (IM ou IV) ;
- Surveillance des malades :
- Température ;
- Pouls ;
- Respiration ;

- Tension artérielle ;
- Etat de conscience ;
- Diurèse ;

Répéter ces observations toutes les 4 heures au moins jusqu'à ce que le patient soit Hors de danger.

4.4. PRESCRIPTION

4.4.1. Origine de la prescription

La médecine et la pharmacie étaient confondues au cours des siècles. Elles étaient exercées par la même personne. Hippocrate, père fondateur de la médecine a préparé des médicaments. Claudus Galenus qui était le médecin de certains empereurs romains s'est particulièrement intéressé à la prescription des formes pharmaceutiques de son temps.

Avec l'évolution des connaissances scientifiques, la pharmacie et la médecine 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 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 préparés extemporanément.

NB : Les textes qui réglementent la prescription au Tchad sont très mal connus des personnels sanitaires. Dans la pratique quotidienne n'importe qui peut prescrire alors qu'il ne s'agit pas d'avoir un diplôme de la santé pour prescrire.

4.4.2. Définition 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'atténuer ou de guérir l'affection en cours ou si cela est possible de soulager le patient.

4.4.3. Définition du médicament

Selon l'OMS, le médicament est défini 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, modifier leurs fonctions organiques.

Sont également considérés comme médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur constitution des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles 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'épreuves.

V. MATERIEL ET METHODES

5.1. CADRE ET LIEU D'ETUDE

Notre étude s'est déroulée à l'hôpital régional d'Abéché.

C'est une étude prospective descriptive qui s'étant du 10 avril 2009 au 10 octobre 2009, pendant laquelle nous avons retenus tous les enfants âgés de 0 à 14ans vus en consultation. Il faut noter que le service de pédiatrie du dit hôpital a servi de cadre à la réalisation de notre étude.



Figure 11 : Localisation du site d'étude (ville d'abéché) au Tchad

Source :

5.1.1 Hôpital régional d'Abéché

L'hôpital régional d'Abéché (HRA) est situé au quartier Kaminé1, en plein centre ville, sur l'axe qui mène à l'aéroport, en face de l'école normale d'instituteurs bilingues d'Abéché.

Il a une superficie de 2000 m² et a acquis un statut de l'hôpital régional en 2003 par un arrêté ministériel.

Il est le seul à servir le district sanitaire d'Abéché (DSA) qui compte plus de 300.000 habitants dont plus de 25.000 en zone urbaine et plus de 50.000 en zone rurale que couvre le département du Ouara.

5.1.2 Description des structures sanitaires de l'hôpital régional d'Abéché

L'hôpital régional d'Abéché est structuré en départements.

5.1.2.1. Département clinique

Il comprend les services suivants :

La médecine

La polyclinique

La chirurgie

Le bloc opératoire

L'odontostomatologie

La gynéco-obstétrique

La maternité

L'ophtalmologie

La pédiatrie

5.1.2.2. Département technique

Il comprend les services suivants :

L'imagerie

Le laboratoire

La pharmacie centrale

La morgue

5.1.2.3. Département administratif et financier

Il comprend les services suivants :

Le service des finances et de la comptabilité

Le service des ressources humaine

Le service de sécurité /hygiène

Le service social

Le service de maintenance

5.1.3. Historique de la ville d'Abéché

Au XVI siècle, la ville fut la capitale d'un sultanat indépendant et au XIX siècle celle du royaume du Ouaddaï. Elle fut également un centre de traite des esclaves pendant près de 300 ans. Le nom de la ville est parfois orthographié abesher ou Abéché.

5.1.4. Situations géographiques de la ville d'Abéché

Située à l'Est du Tchad, dans le département du Ouara, limitée à l'Est par la ville d'Adré, au nord par la ville de Biltine, à l'Ouest par la ville d'Oum-hadjer et au sud par la ville de Goz-Beida.

5.1.5. Données sociodémographiques

Abéché est la troisième plus grande ville du Tchad après N'djamena et Moundou, elle est administrée par un préfet et divisée en 6 arrondissements, eux-mêmes subdivisés en quartiers et fériks. Sa population est estimée à plus 300 000 habitants. Abéché abrite le plus grand camp des réfugiés soudanais situé à 71km à la sortie Est de la ville. Abéché est une ville cosmopolite où on trouve presque toutes les ethnies, cependant les ethnies majoritaires sont les Ouaddaïens ; les Arabes, les Zakhawas et les Gouranes. L'arabe est la langue la plus couramment parlée.

5.1.6. Données économiques

Abéché, ville de l'est du Tchad située dans le massif de l'Ouaddaï, possède un aéroport (code AITA : AEH).

Ce centre de commerce s'est développé grâce au trafic routier en direction de l'est du Soudan et au trajet des caravanes passant dans le nord du pays, vers la Libye. Le commerce porte sur l'élevage, le poisson séché, les peaux et les cuirs, la gomme arabique, les dattes, le sel et l'indigo ; la ville est également célèbre pour le tissage. Outre sa fonction commerciale, Abéché est une région de fermes et d'élevage, en particulier d'ovins, et elle possède une usine de conditionnement de la viande.

5.1.7. Relief

C'est une zone où on trouve des reliefs de forte importance, comme les massifs granitiques du Ouaddaï, comportent des altitudes dont le plus élevés varie entre 1200 et 1300m.

5.1.8. Climat

Le climat est de type sahélien avec alternance de deux saisons. Une saison sèche de décembre à avril et une saison de pluie de Juin à Octobre .

5.1.9. Précipitations

Elles commencent au mois de juin ou juillet, avec une durée qui varie de 4 à 5mois de pluies.

La quantité de pluie est de 426mm /an.

5.1.10. Température

Elle permet de distinguer au cours de la saison sèche deux périodes :

Une période fraîche.

Une période chaude.

Au mois de janvier, il fait frais, la température minimale est de 13°.

Au mois d'avril, la période chaude commence avec une température de 41°.

5.1.11. Végétation

La formation végétale est dominé par les épineux.

Le savonnier (*Balanites aegyptiaca*); acacia (*Acacia senegalensis*); jubjubacea (*Juzifus mauritiana*).

5.1.12. Hydrographie

Il n'existe aucun cour d'eau permanent à Abéché, le réseau hydrographique est essentiellement composé des ouadis oueds et marigot, qui sont des cours d'eau temporaires ne coulent que quelques semaines, quelques jours ou seulement quelques heures.

5.2. MATERIEL

Pour la réalisation de cette étude nous avons utilisé comme support :

- Les carnets des consultations
- Les ordonnances délivrées aux patients
- La fiche d'enquête (voir annexe)

5.3. METHODES

5.3.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective descriptive.

5.3.2. Période d'étude

Notre étude s'est déroulée à l'hôpital régional d'Abéché couvrant une période de 6 mois allant du 10 Avril 2009 au 10 Octobre 2009.

5.3.3. Population d'étude - Echantillonnage

La population d'étude était composée par les enfants âgés de 0 à 14 ans vus en consultation dans le service de pédiatrie de l'HRA durant la période de l'étude.

L'échantillonnage était exhaustif.

5.3.4. Sujets d'étude

Elle est représentée par les prescriptions d'antipaludiques délivrées à la population d'étude.

5.3.4.1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude :

Tout enfant âgé de 0 à 14 ans vu en consultation à l'HRA dans le service de pédiatrie pour fièvre /paludisme présumé et qui aura bénéficié de la prescription d'antipaludiques avec le consentement des parents.

5.3.4.2. Critère de non inclusion

Ont été exclus de notre étude :

- Tout enfant âgé de 0 à 14 ans vu en consultation à l'HRA dans le service de pédiatrie pour autres causes que la fièvre/paludisme présumé et qui n'aurait pas bénéficié de la prescription d'antipaludiques.
- Tout enfant âgé de plus de 14 ans.
- Tous les cas de refus.

5.3.5. Plan de collecte de données

La collecte des informations a été réalisée dans la salle des consultations du service de pédiatrie de l'HRA à l'aide de la fiche d'enquête établie au préalable en fonction des objectifs et des variables étudiées :

- Etait concerné et enregistré tout enfant de 0 à 14 ans vu en consultation.
- Etait sélectionné et enregistré sur la fiche d'enquête tout enfant de 0 à 14 ans vu en Consultation pour paludisme et ayant bénéficié de la prescription d'antipaludiques.

- Le registre de consultation a été examiné pour mentionner les données au cas où le prestataire n'extériorisait pas son diagnostic posé, le médicament prescrit et les analyses demandés.
- Le prestataire avec son accord a été observé en l'écouter attentivement dans son interrogatoire, à son examen clinique, à son diagnostic posé jusqu'au traitement donné Sans l'influencer ni l'interférer dans sa consultation.

5.3.6. Saisie et analyse des données

Les données recueillies ont été saisies et analysées dans le logiciel Epi-info version 3.6 2003 et la saisie du texte a été effectuée dans le logiciel Microsoft Word Office 2007.

5.3.7. Aspects éthiques

L'étude a commencé après avoir obtenu :

- L'accord bien éclairé des personnels administratifs et cliniques de l'hôpital par une note adressée au chef de service de la pédiatrie

Nous avons rassuré le personnel de santé et les parents des enfants :

- De l'anonymat et de la confidentialité des informations obtenues.
- Exercer l'étude dans les bonnes conditions de pratiques médicales.

5.3.8. Définitions opérationnelles

5.3.8.1. Catégorie sociales

Les catégories sociales des patients ont été définies comme suivant les critères suivants:

- Sont considérés comme patients favorisés, les enfants issus des parents qui ont pour activité professionnelle (Commerçant, officier supérieur, haut fonctionnaire, consul).
- Sont considérés comme patients défavorisés, les enfants issus des parents qui ont pour activité professionnelle (ouvrier, soldat, gardien, planton, cultivateur, éleveur, étudiant).

5.3.8.2. Qualité de prescription

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

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

VI. RESULTATS

6.1. ASPECT SOCIODEMOGRAPHIQUES

Notre étude a porté au total sur 513 patients âgés de 0 à 14 ans.

Figure 12: Répartition des patients selon l'âge

L'observation de la figure 12 montre que la tranche d'âge des sujets âgés de 1 à 4 ans était la plus représentée avec un effectif de 203 patients soit 39,6%.

La répartition de l'échantillon par sexe dénote une prédominance masculine avec un effectif de 272, soit 53,0% des patients.

Figure 13: Répartition des patients selon la catégorie sociale

Il ressort de cette figure que plus de la majorité patients consultés étaient des enfants défavorisés soit 59,4%.

Tableau VI: Répartition des patients selon la scolarisation

PATIENTS	EFFECTIF	FREQU
Scolarisés	117	22,
Non scolarisés	57	11,
Age non scolarisé	339	66,
Total	513	100

Il ressort du tableau VI que les enfants d'âge non scolaire constituaient l'essentiel de nos patients avec un effectif de 339 soit 66,1%

Tableau VII: Répartition des patients selon les signes cliniques

SIGNES CLINIQUES	EFFECTIF	FREQUENCE
Fièvre	84	16,4
Vomissement+toux	10	1,9
Anémie sévère	44	8,6
Convulsions	26	5,1
Coma	12	2,3
Gêne respiratoire	14	2,7
Pâleur conjonctivo palmo-plantaire	9	1,8
Obnubilation	10	1,9
Anorexie	109	21,2
Vomissement	35	6,8
Douleur abdominale+fièvre	16	3,1
Antécédent de fièvre	54	10,5
Courbatures	14	2,7
Irritabilité	26	5,1
Céphalée	30	5,8
Frisson	20	3,9
Total	513	100,0

6.2. CARACTERISTIQUES DE LA PRESCRIPTION

6.2.1. Fréquence de la prescription

Au cours de cette étude, sur un total de 1494 patients consultés, 513 (34 ,3%) ont bénéficié de la prescription d'antipaludiques.

6.2.2. Qualité de prescription

Il ressort de la répartition des ordonnances que la posologie de 511 prescriptions (99,6%) était conforme aux directives du PNLN du Tchad.

Quant à la répartition des ordonnances selon la conformité de la durée du traitement, il apparaît que la durée du traitement prescrit était conforme dans 493 prescriptions soit 96,1% des cas.

L'évaluation de la qualité de la prescription des ordonnances a fait ressortir que dans 491 cas soit 96,3%, la pr

6.3.

CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS

Selon la nature des antipaludiques prescrits, les spécialités représentaient 392 cas, soit 76,4%

contre 121 cas (23,6%) de

DCI.

Dans le tableau VIII, nous avons présenté la répartition des antipaludiques selon la forme galénique.

Tableau VIII: Répartition des antipaludiques selon la forme galénique

FORME GALENIQUE	EFFECTIF	FR
Comprimés	131	
Injectables	117	

Sirops	265	
Total	513	

Ce tableau montre que la proportion des antipaludiques prescrits sous forme sirop était élevée avec 265 prescriptions soit 51,70%.

Tableau IX: Répartition des antipaludiques selon la prescription

ANTIPALUDIQUE	EFFECTIF	FREQUENCE
Quinine	83	16,2
Camoquine	79	15,4
Arsumax	77	15,0
Artemether	39	7,6
Co-Arsucam	150	29,2
Co-Artesiane	19	3,7
Artesiane	66	12,9
Total	513	100,0

L'analyse du tableau montre que le plus grand nombre d'antipaludiques prescrits était constitué par le Co-arsucam avec 150 prescriptions soit 29,20%.

La répartition des patients selon la nature du paludisme montre que la plus grande partie des patients, 397 (77,4%) souffraient de paludisme simple, contre 22,6% de paludisme grave.

Figure 14 : Répartition des ordonnances selon la qualification du prescripteur

L'analyse de la figure 14 montre que dans 259 cas soit 50,5%, la consultation a été faite par un infirmier.

Figure 15 : Répartition des antipaludiques selon la disponibilité

Selon les données de la figure

15, 386 antipaludiques

(75,2%) prescrits n'étaient

pas disponibles au niveau de

l'hôpital.

Tableau X: Répartition des prescriptions selon les types de diagnostic biologique

TYPES DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	EFFECTIF	FREQUENCE
Diagnostic biologique non demandé	393	76,6
GE	74	14,4
TDR	26	5,1
Frottis	20	3,9
Total	513	100,0

L'observation du tableau X montre que dans 393 soit 76,6% des prescriptions, le diagnostic biologique n'était pas demandé. Parmi les types de diagnostic demandés, les GE prédominaient avec 74 cas soit 14,4%.

Tableau XI: Répartition des patients selon le résultat du traitement

RESULTAT DU TRAITEMENT	EFFECTIF	FREQUENCE
Guérison	278	54,2
Rechute	46	9,0
Perdu de vue	179	34,9
Décès	10	1,9
Total	513	100,0

Il apparaît de l'analyse de ce tableau que 278 patients (54,2%) étaient guéris contre 10 cas de décès (1,9%).

Tableau XII: Répartition des antipaludiques selon le coût (en Franc CFA)

COÛT	EFFECTIF	FREQUENCE
1200	121	23,70
3912	224	43,60
4513	168	32,70
TOTAL	513	100,00

L'observation du tableau XII montre que dans la majorité des ordonnances, 43,7%, le coût des antipaludiques était de 3912 F CFA.

VII. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

La réalisation de cette étude a permis d'apprécier plusieurs relatifs à la prescription des antipaludiques à l'hôpital régional d'Abéché. Il s'agissait notamment de la qualité des prescriptions, la consommation et la disponibilité des antipaludiques, les types de diagnostic demandés, les formes pharmaceutiques, le résultat du traitement et le devenir des malades.

Les résultats obtenus couvraient une période de six mois, d'avril à octobre 2009. Ces résultats ne pouvaient pas être transposés à toute l'année en raison de la fluctuation saisonnière du paludisme qui pourrait entraîner une variation des habitudes de prescription au cours de l'année.

Notre étude s'étalait déroulée de la fin de la saison sèche à la fin de la saison de pluie.

Au cours de notre étude, 1494 patients âgés de 0 à 14 ans ont été consultés au total parmi lesquels 513 ont bénéficié de la prescription d'antipaludiques.

7.1. Aspect sociodémographiques

7.1.1. Sexe

L'échantillon était dominé par les sujets de sexe masculin avec 272 garçons (53,0%) contre 241 filles, 47,0%.

Nos résultats corroborent ceux des certains auteurs notamment Camara (2008) à Bamako au Mali [61] qui a trouvé dans son étude une prédominance masculine soit 53,8%, Keita (2008) à Bamako au Mali [62] a trouvé 52,6% de sexe masculin.

Contrairement à nos résultats, Eyesi (2008) à Bamako au Mali [63] dans ses études a trouvé que la prédominance était légèrement féminine soit 58,6% avec un sexe ratio de 1,26%.

Dans notre contexte, cette tendance masculine pouvait s'expliquer par le fait que plus d'enfants du sexe masculin ont été reçus en consultation au cours de notre étude.

7.1.2. Age

Au cours de notre étude nous avons trouvé que La tranche d'âge de 1 à 4ans était la plus représentée 39,6% soit 203 cas.

Nos résultats rejoint ceux de Eyesi (2008) [63] qui a montré dans son étude que la tranche d'âge la touchée a été celle de 0 à 4 ans.

7.2. Caractéristique de la prescription

7.2.1. Fréquence

Au cours de notre étude, il a été 1494 enfants dont 513 ont bénéficié de la prescription d'antipaludiques, soit un taux de prescription d'antipaludiques de 34,3%.

7.2.2. Qualité de la prescription

Au cours de notre étude, la posologie anormale et la durée du traitement non respectée dans la prescription ,nous ont permis de relever certaines incorrections : Deux cas de posologie anormale soit 0,4%. Vingt cas de durée du traitement non correcte soit 3,9%.

Ces diverses incorrections ont été trouvées sur vingt deux ordonnances soit 4,3%. Ce faible pourcentage pourrait s'expliquer par le fait que, dans la majorité des cas, la prescription s'effectuait sous la supervision du médecin.

7.2.3. Caractéristique du médicament

Au cours de notre étude le Co-Arsucam était l'antipaludique le plus prescrit avec 150 prescriptions soit 29,0%. Les autres antipaludiques (Quinine, Camoquine, Arsumax, Artésunate) ont été prescrits dans des proportions moindres.

Ce taux élevé de prescription de Co-Arsucam pourrait s'expliquer par sa large disponibilité et par ses propriétés pharmaco-thérapeutique prononcées.

7.2.4. Formes pharmaceutiques

Sur l'ensemble des antipaludiques prescrits au cours de notre étude 76,4% étaient des spécialités pharmaceutiques. Les médicaments génériques (commercialisés sous dénomination commune internationale, DCI) représentaient 23,6%. A l'opposé de ce résultat, Tangara [64] a trouvé que 83,7% des antipaludiques prescrits étaient des génériques. Dans note étude, cette prédominance des spécialités bien que chères serait due d'une part à leur disponibilité et d'autre part au fait que les prescripteurs pensent toujours que leur efficacité est supérieure à celle des génériques. Les DCI en dépit de leur coût abordable représentaient seulement 121 cas (23,6%). La rareté des DCI au niveau de l'hôpital pourrait expliquer cette faible fréquence de prescription.

7-2-5-Formes galéniques

Les sirops étaient utilisés dans 265 cas (51,7%), les comprimés dans 131 cas (25,5%) et les injectables dans 117 cas (22,8%). La voie orale reste la plus utilisée avec 396 cas soit 77,2%. La fréquence élevée de la prescription des antipaludiques par la voie orale serait due à leur administration facile. Camara [61] a observé un taux de 73,8% de prescription d'antipaludiques utilisés par la voie orale.

7-3-Coût du traitement

Dans notre étude, le coût moyen d'antipaludique était de 3912 FCFA. Un coût relativement moins élevé de 3212 FCFA a été enregistré par Keita [62]. Le prix des antipaludiques est celui pratiqué par la pharmacie de référence de l'hôpital. Pour les antipaludiques non disponibles à l'hôpital, le coût a été estimé sur la base du prix moyen des antipaludiques noté dans dix pharmacies de la ville. En effet, l'hôpital ne disposant pas de tous les antipaludiques prescrits, la plus part de ces produits était acheté dans les pharmacies privées. Comparativement à la valeur du SMIG (Salaire Minimum Interprofessionnel Garanti) au Tchad qui est de 21 000FCFA et au nombre moyen d'épisodes palustres par an, le coût des antipaludiques paraît inaccessible à la majeure partie de la population.

VIII. CONCLUSION

Nous avons réalisé une étude prospective descriptive sur 513 prescriptions d'antipaludiques sélectionnés d'avril à octobre 2009 au niveau de l'hôpital régional d'Abéché.

Elle a concerné la prescription d'antipaludiques dans le traitement du paludisme chez les enfants âgés de 0 à 14 ans. Il ressort de cette étude que :

- A l'hôpital régional d'Abéché, la prescription était faite en grande partie par les infirmiers;
- Le Co-Arsucam était l'antipaludique le plus prescrit ;
- Les sirops et les comprimés étaient les plus utilisés ;
- Les antipaludiques en spécialité avaient un taux de prescription plus élevé que les génériques ;
- Dans 75,2% des prescriptions, les antipaludiques prescrits n'étaient pas disponibles au niveau de l'hôpital ;
- Le coût moyen des antipaludiques était de 3912 FCFA.
- L'étude a enfin montré que plus de la moitié des patients (54,2%) ont été guéris de leur paludisme contre 1,9% de décès.

En perspective des résultats que nous venons d'obtenir, d'autres études d'évaluation seraient utiles après une utilisation systématique des tests rapides de diagnostic de tous les cas suspects

de paludisme. Par ailleurs, une évaluation régulière de la résistance des antipaludiques prescrits devra être envisagée dans le cadre de l'atteinte des objectifs du programme national de lutte contre le paludisme.

IX. RECOMMANDATIONS

Au terme de ce travail, nous recommandons ce qui suit, en vue d'améliorer la qualité de la prescription des antipaludiques chez les enfants.

Aux patients

Respecter scrupuleusement les conseils des agents de la santé en matière de traitement du paludisme;

Aux prestataires de santé de l' HRA

Confirmer toujours le diagnostic du paludisme par l'utilisation systématique des tests de diagnostic biologiques en abandonnant les anciennes habitudes du traitement syndromique du paludisme;

Utiliser toujours les CTA dans le traitement du paludisme simple selon les normes du PNLP du Tchad;

Initier des stratégies adéquates de suivi des malades (par exemple le don de moustiquaires aux malades qui se présenteraient régulièrement au contrôle post-thérapeutique);

Au PNLP du Tchad

Initier des études visant à élucider le taux élevé de prescriptions d'antipaludiques sans confirmation du diagnostic biologique et le faible taux de prescription des CTA par les prestataires des soins ;

Renforcer la formation et le recyclage des agents de santé de l'HRA en vue d'améliorer la qualité de la prise en charge du paludisme surtout chez les enfants ;

Elaborer un programme d'évaluation et de supervision dans le cadre de la prise en charge paludisme.

X. REFERENCES

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Africa Malaria report 2003. <http://www.who.int/amd2003/amr2003.htm>.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1998). Comité d'experts du paludisme. Vingtième rapport .<http://mosquito.who.int/docs/ecr20fr.htm>.
3. RBM. Cadre pour la surveillance des progrès et l'évaluation des résultats et de l'impact.OMS, Genève 2000. WHO /CDS/RBM/2000.25.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION (2000).The African summit on Roll Back Malaria. Abuja, Nigeria, 25 April 2000. WHO/CDS/RBM/2000.17.

5. ANNUAIRE DES STATISTIQUES. MSP, 2003.
6. MARQUET I. Accessibilité aux Antipaludiques au Sénégal, Effet de l'introduction de l'association Artésunate/Amodiaquine.
7. OMS.1990.Formes graves et compliquées de paludisme. J. trop. Med. And Hug.1990.84 (2):73.
8. O.M.S, 1993 : Grandes lignes du plan d'action de l'O.M.S, pour la lutte contre le paludisme.1993-2002 .Conférence ministérielle sur le paludisme, Amsterdam, 27 octobre 1992.
9. REVUE D'INFORMATION. PNLP.2007.
10. BRICAIRE F., WOLFF M et CHARMOT G. –Paludisme - Edition Techniques - Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Thérapeutique, 25064 A10, 11-1990, 12p.
11. **CDC, Health information travel 2008. Atlanta, GA: CDC, 2008.**
12. GENTLINI M. Médecine tropicale : In Paludisme. 5ème édition. Paris. Flammarion Medicine-sciences 1993: pp 91-122.
13. **GUIDE NATIONAL DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME.**
PNLP 2007.

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

15. ADAM C., GENITEAU M., GOUGEROT-POCIDALO M., VERROUST P., LEBRAS J., GIBERT C. et MOREL-MAROGER L. –Cryoglobuline, circulating immune-complexes and complement activation in cerebral malaria.- Infect. Immun., 1981, 31, 530-535.

16. SEED T.M ET KREIER J.P. – Erythrocyte destruction mechanisms in Malaria. In Malaria. - Academic Press, edit. London, 1980, 2, 1-46.

17. BERTHE DRAMANE. Problématique de la disponibilité et des prix des génériques : cas de 39 médicaments couramment consommés à Bamako. Thèse de Pharmacie, Bamako, 2006.

18. BOUREIMA S. H. Synthèse des enquêtes et tests de chimio résistance réalisé au Niger. Document technique, communication atelier, 1991, 25.

19. OUEDRAOGO A. ; L. Hémoglobines C et S et tableau clinique du paludisme de l'enfant de moins de 6 ans dans le District sanitaire de Tenkodogo, Burkina Faso. DEA en sciences Biologiques Appliquées, 2002.

20. MODIANO D., PETRARCA V., SIRIMA B. S., SIMPORE J., Verra. F., KONATE RASTRELI E., OLIVIERI A., CALISSANO C., PAGANOTTI G. M. ; D'URBANO I., SAWADOGO A., SANOU I., MODIANO G., and COLUZI M. Hémoglobine C protects against clinical *plasmodium falciparum* malaria. Nature 2001, 414: 305-08.

21. MARTIN S.K. The malaria/G6PD hypothesis revisited. Parasitol Today 1994, 10:251-2.

22. AMBROISE THOMAS. Paludisme: Physiopathologie, réceptivité, résistance innée. Edition Marketing-Ellipses\Aupelf, 1991, 60-65.
23. Hill A. V. Genetic susceptibility to malaria and other infectious diseases: from MHC to whole genome. *Parasitology*, 1996, 112: 575-84.
24. Hill A. V. The immunogenetics of human infectious diseases. *Annal Review of immunology*, 1998, 16: 575-617.
25. HILL A. V. , ALLSOPP C. E. M. , KIWIASTOWSKD, ANSTEY N. M., TWUMASI P. ; ROWE P. A. ; BENNETT S. , BRWSTER D. , Mc MICKAEL A. J. , and GREENWOOD B. Common West African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. *Nature*, 1991, 352: 595-600.
26. ROGIER C., SPIEGEL H. 24- LEGRAND A, HOGERZEIL HV, HAAIJER-RUSKAMP FM. Intervention research in rational use of drugs: a review. *Health Policy Plan* 1999; 14: 89-102.
27. BRUCE CHWATT L. J. (1985). Les rapports immunitaires entre la mère et l'enfant dans le paludisme endémique.
28. GREGOR I. A. The development malaria and maintenance of immunity to malaria in endemic areas. *Clin Trop Med Common*, 1986, DIS1: 29-53.
29. COT M. ; BOUSSINESQ M.; GAZIN P. ; BOUDON D. ; CARNEVALE P. Acquisition de l'immunité en zone d'endémie palustre (Savane soudano-sahélienne). *Ann. Soc. Belge Med. Trop*, 1988, 25-13.
30. GAZIN. Le paludisme au Burkina Faso. Etude épidémiologique de la transmission, des indices parasitologiques, de la morbidité, de la létalité. Thèse de médecine, université de Montpellier I, unité de formation et de recherche de Med 1, 1990, 248.

31. PICHARD E et al. Paludisme in : manuel de maladies infectieuses pour l'Afrique^{1^{ère}} édition. Paris : John Libbey eurotext, 2002 ; 519.

32. PERLEMUTER L., QUEVAU VILLIERS J., PERLEMUTER G., AMAR B., AUBERT L. « Soins infirmiers aux personnes atteintes de maladies infectieuses/ de l'infection par le VIH ». Masson, Paris, 2003 ; 3 :130-135.

33. BOUREE P. et al. Le Paludisme. Edition dopamine, Paris, 1994.

34. LAVERAN A (1880). Note sur un nouveau parasite dans le sang de plusieurs malades atteints de fièvre palustre .Bulletin de l'académie de médecine, séance du 28 décembre 1880, 9, 1346,1347.

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

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

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

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

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

40. San GEORGE R.C., NAGEL R.L., FABRY M.E. –On the Mechanism for the red-cell accumulation of méfloquine, an Antimalarial drug. –Biochem. Biophys. Acta, 1984, 803,174-181.
41. FRABSEN G., ROUVEIX B., Le BRAS J ET al. –Divided-dose kinetics of mefloquine in man.-Br.J.Clin.Pharmacol., 1989, 28,179-184.
42. FLEMING A.F.-Antimalarial prophylaxis in pregnant Nigerian women.-Lancet, 1990, 335, 45.
43. MESHNICK R .M.1991.Artemisinin (Quinghaosu) the role of intracellular hemin in its mechanism of antimalarial action, molecular and, molecular and biochemical parasitology, 49,180-19.
44. TOROK M.E; WHITE N.J; KRISHNA S.1992, intra-rectal artemether is efficacious in *Plasmodium berghei* infection in rats.Abstract of 13th international congress for tropical medicine and malaria. THAILAND 1992.
45. HIEN T.T; Arnold K, 1992 Artemisinin and its derivatives in the treatment of falciparum malaria in VIET-NAM, Abstract of 13th international congress for tropical medicine and malaria, THAILAND.
46. BOULOS M., Santini M.O. ; Segurado A.A .C, Carvalho N. B., Amat.N.V1994. Rôle de l'artémisinine et de ses dérivés dans le traitement du paludisme. Rapport OMS, 1067, 35-45.
47. BRUCE-CHWATT L.J- La chimiothérapie antipaludique cent ans après Laveran. Problèmes et perspectives.- Méd. Trop., 1990, 28, n°149-656.
48. FELIX J., NOZAIS J.P et GENTILINI M. - Mise au point sur le traitement actuel du paludisme. concours Méd., 1980, 103, 1075-1079.

49. BROWN K.N. et BROWN I.N. - Immunity to malaria: antigenic variation in chronic infections of *Plasmodium Knowlesi*.-Nature (London), 1965, 208, 1286-1288.
50. 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.
51. Touze J.E ; Henos ; P ; Foucarde ; L. 1998 Accès paludisme simple, la revue du praticien 48, 269-272.
52. OMS 1984. La Chimiothérapie du Paludisme, 39-74.
53. PANG L., LIMSOMWONG N., SINGHNAJ P.-Prophylactic treatment of vivax and falciparum malaria with low-dose doxycycline. J. Infect. Dis., 158, 1124-1127.
54. DRYSDALE S., PHILIPS-HOWARD P., BEHRENS R.-Proguanil, chloroquine and mouth ulcers.-Lancet, 1990, 335, 164.
55. ERIKSSON B., LEBADD M., BJORKMAN A.-In vitro activity of proguanil chlorproguanil and their main metabolites against Plasmodium falciparum.- Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 1989, 83, 488.
56. FOGH S., SCHAPIRA A., BYGBJERG I. et al.- Malaria chemoprophylaxis in travellers to east Africa: a comparative prospective study of chloroquine plus proguanil with chloroquine plus sulfadoxine-pyriméthamine. -Br. Med.J.,1988, 296, 820-822.
57. GAY F., BINET M.H., BUSTOS M.D. ET AL. -Méfloquine failure in child contracting falciparum malaria in west Africa; - Lancet, 1990, 335, 120-121.

58. RINGWALD P., LE BARTZACK S., LE BRAS J., BRICAIRE F., MATHERON S., COULD J.P. –Failure of antimalarial prophylaxis with mefloquine in Africa.-Trans. R. Trop. Med; Hyg., 1990, in press.
59. SIMON F., LE BRAS J., GAUDEBOUT C., GIRARD P.M.- Reduced sensitivity of *Plasmodium falciparum* to mefloquine in west Africa ; - Lancet, 1988,1, 467-468.
60. FRISK- HOLMERM M., BERGKVIST Y., DOMEIJ6NYBERG B. - Chloroquine serum concentration and side effects: evidence for dose dependent kinetics. – Clin. Pharmacol. Ther. 1979.
61. ROUVEIX B., BRICAIRE F. MICHON C M.E et coll. _ mefloquine and an acute brain syndrome. _ Ann. Intern. Med. 1989, 110, 577-578.
62. CAMARA Y. Etude prospective de la prescription et de la consommation des antipaludiques dans le centre de santé de la commune I.
Thèse d'état en pharmacie, Bamako 2008.
63. KEITA M. Prise en charge des formes graves et compliquées du paludisme à l'hôpital Gabriel TOURE : clinique-évolution-coût. Thèse de médecine, Bamako2002.
64. EYENI B. Evaluation des prescriptions dans le traitement du paludisme au niveau du centre de santé de référence de la commune IV du district de Bamako. Thèse d'état en pharmacie, Bamako 2008.
65. TANGARA A. Prescription et disponibilité des antipaludiques dans les CSCOM de la commune urbaine de KATI. Thèse d'état en pharmacie, Bamako 2006.

NOM : Mahamat Al'hafiz

PRENOM : Djibrine

TITRE DE LA THESE : Etude de la prescription des antipaludiques dans le traitement du paludisme chez les enfants de 0 à 14ans cas de l'hôpital régional d'Abéché(Tchad). A propos de 513cas.

VILLE DE SOUTENANCE : Bamako.

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2009 2010.

PAYS D'ORIGINE : Tchad.

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie de Bamako(FMPOS).

SECTEUR D'INTERET : santé publique, parasitologie

CONTACT : cell 77783803 ; email ibniaguid_sabah@yahoo.fr

Résumé

Par la présente étude, nous avons évalué la prescription des antipaludiques dans le traitement du paludisme chez les enfants de 0 à 14 ans cas de l'hôpital régional d'Abéché.

Pour cela nous avons mené une étude prospective descriptive couvrant la période allant d'avril à octobre 2009.

Notre échantillonnage de nature exhaustive a porté sur 513 enfants. Il s'agissait notamment de tous les enfants vus en consultation pour paludisme et qui ont bénéficié de la prescription d'antipaludiques.

- Les enfants âgés de 1 à 4 ans étaient plus représentés (39,6%) avec une prédominance masculine (53%).
- Le Co-Arsucam était l'antipaludique le plus prescrit avec 150 prescriptions (29,2%).
- Les formes galéniques les plus utilisées étaient les sirops (25,5%).
- Dans 386 prescriptions (75,2%), les antipaludiques prescrits n'étaient pas disponibles au niveau de l'hôpital.
- Dans plus de 95% des cas, les antipaludiques prescrits étaient conformes aux directives du PNLP.
- La prescription des antipaludiques portait davantage sur les spécialités que sur les génériques.

- Dans plus de 50% des cas, les prescriptions étaient faites par des infirmiers.

Mots clés : Antipaludiques, traitement, paludisme, enfants de 0 à 14 ans, HRA, Tchad

Summary

In this research, we wanted to do a study on the prescription of antimalarials in the treatment of malaria in children 0-14 years in the regional hospital in Abéché. For this we made a prospective descriptive study opening period from 10/04/2009 to 10/10/2009.

The sample size was 513 children.

The children seen in consultation for malaria and having profited from the prescription from antimalarials were particularly concerned by the study, it is in that way that the following results have been obtained:

- On an effective of 513 children, the section of age from 1 of 4 years was touched 39.6% with a male prevalence of 53%.
- Co-Arsucam was the antimalarial the most prescribed with 150 prescriptions or 29.2%.
- The most used galenic forms were the syrups with 265 prescriptions or 25.5%.
- In 386 prescriptions or 75.2%, the antimalarials prescribed were not available at the level of hospital.

Key words : Antemalaria, traetment, malaria, children from 0 to 14 years, Abeche Regional Hospital (ARH), Chad

في هذا البحث ، أردنا القيام بدراسة عن وصفة طبية من الأدوية المضادة للملاريا في علاج حالات الملاريا في الأطفال 0-14 سنة في المستشفى الإقليمي في أيشي.

لهذا قمنا بدراسة استطلاعية وصفية للفترة 10/04/2009 إلى 10/10/2009 فتح

وكان حجم العينة 513 طفلا

الأطفال ينظر بالتشاور مع الملاريا والذي حصل على وصفة طبية من الأدوية المضادة للملاريا إنهم قد قون بشكل خاص من هذه الدراسة هو كيف تم الحصول على النتائج التالية :

ومن بين ما مجموعه 513 طفلا أعمارهم بين 1 - 4 سنوات مع 39.6% من الذكور 53% وكان الأكثر تضررا •

• كان معظم وصفات الأدوية المضادة للملاريا المقررة مع 150 أو 29.2 Arsucam-OC الرئيسيان

• وكانت الجرعات الأكثر استخداما شراب مع متطلبات 265 أو 25.5 •

• في وصفات طبية أو 386 75.2% ، والأدوية المضادة للملاريا المقررة متاحة في مستوى المستشفى •

FICHE D'ENQUETE

THEME : ETUDES DE LA PRESCRIPTION DES ANTIPALUDIQUES DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME CHEZ LES ENFANTS DE 0 à 14 ANS. CAS DE L'HOPITAL REGIONAL D'ABECHE.

Fiche d'enquête N° :

I – IDENTIFICATION DU PATIENT :

Nom :

Prénom :

Age

Sexe

Scolarisé(e) Oui

Non

Age non scolaire

Profession des parents :

Catégorie sociale du patient : favorisé(e)

défavorisé(e)

Résidence : urbaine périurbaine

camp des réfugiés

Catégorie du patient : hospitalisé

non hospitalisé

II – QUALIFICATION DU PRESCRIPTEUR :

Médecin

Infirmier

Autres

III – DIAGNOSTIC

1- Clinique

.....

2- Paraclinique

Non demandé GE Frottis TDR

IV- NATURE DU PALUDISME

Paludisme Simple

Paludisme Grave

V- PRESCRIPTION

1- Le médicament antipaludique prescrit

Nom :

DCI

Spécialité

Forme galénique :

Dosage : Posologie :

Disponible à l'hôpital : Oui Non

Durée :

2- Cout (FCFA)

VI- RESULTAT DU TRAITEMENTGuérison Rechute Perdue de vue Décès **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 leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur Enseignements.

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 les Malades et de 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

