

République du Mali
Un Peuple-Un But-Une Foi

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE

UNIVERSITÉ DE BAMAKO

Faculté de Médecine de Pharmacie et D'Odonto-Stomatologie

ANNEE : 2005-2006

Thèse N°.....

**Prescription et disponibilité des
antipaludiques dans les CSCOM de la
Commune Urbaine de Kati**

Thèse présentée et soutenue publiquement le
Faculté de Médecine de Pharmacie et D'Odonto-Stomatologie
Par **Mr Abdoulaye Tangara**
Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

JURY :

Président du jury:

Pr Moussa Arama

Membres du jury:

Pr Elimane Mariko

Dr Cheick Mohamed Chérif Ndiaye

Directeur de thèse :

Pr Amadou Diallo

Dédicaces

Je dédie ce travail à :

- **Mon père, Lamine TANGARA**

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

Que Dieu te prête longue vie et te récompense!

- **Ma mère, Mariam KOLO**

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

- **Mes frères et sœur : Lassana TANGARAA, Kadiatou TANGARA, Daouda TANGARA, Moussocoura DJOURTE.**

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.

- **Ma tante, Djénéba SIDIBE (FMPOS), mon toton Drissa TANGARA (Malibougou).**

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

- **Mes amis, Soumana SIDIBE, Broulaye DOUMBIA, Anastasie KAMATE, Kéfing DIALLO, Claudil DIARRA.**

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

- **Aux personnel de la pharmacie DANAYA, Dr HAIDARA Boubacar, Mamadou COULIBALY, Amara HAIDARA, Diakadia TRAORE.**

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

Mention spécial

- **A Mon très cher frère, Lassana TANGARA**

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

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

- **A Dr HAIDARA Boubacar de la pharmacie DANAYA (Kati)**

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

Remerciements

J'adresse mes sincères remerciements à :

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

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

- **Mes amis : Ibrahim DOUMBIA, Paul TIENO, la famille SIDIBE au Point G, les familles TANGARA à Kati, Bouaké (R.C.I).**

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

- **Aux personnels des CSCOM de Farada, Malibougou, Coco et Médine :**

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

- **A tous mes camarades ;**

De la promotion Drissa Diallo (2000-2006), pour votre courtoisie, votre sens de l'humour et de savoir vivre.

De la faculté pour votre sympathie.

D'enfance pour votre sens de savoir vivre.

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

- **A promotionnaire et co-chambrier Nouhoum NIANGALY**

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

- **Dr COULIBALY Séydou , Dr ARAMA Charles**

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

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

A notre Maître et Président du jury :

Professeur Moussa HARAMA,

Professeur chargé des cours et TP de chimie organique et de chimie analytique quantitative, Responsable de l'enseignement de chimie à la FMPOS,

Cher maître,

Nous sommes honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury.

Votre rigueur scientifique, votre esprit critique et votre recherche constante de l'excellence font de vous un maître respecté de tous. Vous avoir avec nous, représente tout un symbole. Vous êtes un modèle que nous voulons suivre.

Nous vous prions cher Maître, d'accepter l'expression de notre profonde gratitude et de notre déférente considération.

A notre Maître et Juge :

Professeur Elimane MARIKO,

Professeur chargé de cours de pharmacologie à la FMPOS,

Ancien chef DER des sciences pharmaceutiques à la FMPOS,

Chargé de mission au ministère de la défense,

Cher Maître,

Nous sommes honorés que vous ayez accepté de juger ce travail. Pendant notre cycle, nous avons bénéficié de la richesse et de la densité de vos connaissances. Votre enseignement méthodique, pratique et concis sera toujours une référence pour nous.

Nous vous sommes reconnaissants pour votre apport dans l'amélioration de ce travail.

Nous vous prions de bien vouloir accepter l'expression de notre profonde gratitude et de notre sincère admiration.

A notre Maître et Juge :

Dr Cheik Mohamed Chérif N'DIAYE,

Médecin généraliste,

Chef de service de CSCOM de Sananfara-Medine,

Cher Maître,

Nous avons bénéficié de votre sympathie, et de votre coopération au cours de la réalisation de notre étude.

Veillez trouver ici cher Maître, l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et Directeur de thèse :

Professeur Amadou DIALLO,

Professeur de biologie,

Professeur chargé des cours de biologie animale et de zoologie à la FMPOS,

Vice recteur de l'université de Bamako,

Cher Maître,

Depuis notre premier pas à la Faculté de Médecine, de Pharmacie, et d'Odontostomatologie, nous avons bénéficié de votre grand savoir. Nous avons été marqués et continuons de l'être par votre mémoire inégalable, votre polyvalence et votre dynamisme.

Nous vous sommes reconnaissants pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de diriger ce travail qui nous a permis de bénéficier une fois encore, de vos nombreuses expériences. Votre richesse scientifique et votre amour pour le travail bien fait, ont cultivé en nous, l'amour du savoir et de bien faire.

Merci pour ce que vous avez fait pour nous.

Plan

INTRODUCTION

IMPORTANCE DU SUJET

GENERALITES

OBJECTIFS

METHODOLOGIE

RESULTATS

COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

RECOMMANDATIONS

BIBLIOGRAPHIE

Table des matières

	<i>Pages</i>
INTRODUCTION.....	1
IMPORTANCE DU SUJET.....	3
GENERALITES.....	4
I- RAPPELS SUR LE PALUDISME.....	4
1-Definition.....	4
2-Vecteur.....	4
3-Agent pathogène.....	4
4-Cycle évolutif des plasmodies.....	4
4-1-Chez l'homme.....	4
4-1-1- Phase pré-érythrocytaire.....	4
4-1-2-phase érythrocytaire.....	5
4-2- Chez l'anophèle.....	5
5-Physiopathologie du paludisme.....	6
5-1- Accès palustre simple.....	6
5-2- Neuro-paludisme.....	7
5-3- Complications rénales.....	8
5-4-Splénomégalias tropicales.....	8
5-5- immuno-suppression d'origine palustre.....	8
6-Anatomie pathologie du paludisme.....	9
7-Formes cliniques du paludisme.....	10
7-1- Accès pernicieux ou neuro-paludisme.....	10

7-2- Paludisme viscéral évolutif.....	10
7-3- Néphropathie palustre.....	11
7-4- Fièvre bilieuse hémoglobinurie.....	11
7-5-Formes associées.....	11
7-6-Formes étiologiques.....	12
7-6-Formes selon le terrain.....	12
8- Profil épidémiologique du paludisme au Mali.....	16
9- Répartition géographique du paludisme dans le monde.....	17
10-Groupes à risque.....	19
11- Diagnostic au laboratoire.....	19
11-1-Diagnostic parasitologique.....	19
11-2-Diagnostic sérologique.....	20
12-Traitement.....	20
II - LES ANTIPALUDIQUES.....	20
Classification des antipaludiques.....	20
1-Les schizonticides.....	20
1-1- Quinine.....	21
1-2-Propriétés pharmacologiques.....	21
1-3-mécanisme d'action.....	21
1-4-Pharmacocinétique.....	21
1-5-Effets secondaires.....	22
1-6-Presentations et posologie.....	22
2-Amino-4 quinoléines	22

2-1-Propriétés pharmacologiques.....	23
2-2-Mecanisme d'action.....	23
2-3-pharmacocinétique.....	23
2-4-Effets secondaires.....	23
2-5-Présentations et posologies.....	24
3- Quinoléines méthanol.....	24
3-1-Propriétés pharmacologiques.....	24
3-2-Mecanisme d'action.....	24
3-3-Pharmacocinétique.....	25
3-4-Effets secondaires.....	25
3-5-Presentations et posologies.....	25
4-Antifoliniques.....	25
4-1-Proguanil.....	25
4-1-1-Propriétés pharmacologiques.....	26
4-1-2-Mecanisme d'action.....	26
4-1-3-Pharmacocinétique.....	26
4-2-Pyriméthamine.....	26
4-2-1-Propriétés pharmacologiques.....	26
4-2-2-Pharmacocinétique.....	26
5-Antifoliques, Sulfamides et Sulfones.....	27
6-Quinghaosou (artémisine) et dérivés.....	27
6-1-Propriétés pharmacologiques.....	28
6-2-Mecanisme d'action.....	28
6-3-Pharmacocinétique.....	28

6-4-Présentations.....	28
7-Associations de schizonticides.....	28
8 – Gamétocytocides.....	29
9 – Remarques sur les pharmacocinétiques des antipaludiques.....	31
10 -Résistances aux antipaludiques.....	32
10-1-Les antipaludiques concernés.....	32
10-2-les mécanismes de la chimio-résistance.....	33
10-3-Conditions d'apparition des résistances aux antipaludiques....	34
11 - Schémas thérapeutiques curatifs du paludisme.....	35
11-1-Traitement des accès palustres simples.....	35
11-2-Traitement des accès palustres répétés	36
11-3-Traitement du paludisme viscéral évolutif.....	37
11-4-Traitement de l'accès palustre pernicieux.....	37
11-5-Traitement d'une fièvre bilieuse hémoglobinurie.....	38
12-Chimioprophylaxie du paludisme.....	38
13 – TOXICOLOGIE DE QUELQUES ANTIPALUDIQUES.....	40
Les objectifs.....	43
1-Objectif général.....	43
2-Ojectifs spécifiques.....	43
Méthodologie.....	44
1-Cadre d'étude.....	44
2-Presentation de la commune urbaine de Kati.....	44
3-Presentation des centres de santé.....	44

3-1-Le centre de santé communautaire de Farada.....	44
3-2-Le centre de santé communautaire de Malibougou.....	44
3-3-Le centre de santé communautaire de Coco.....	45
3-4-Le centre de santé communautaire de Sananfara.....	45
4-Les locaux.....	45
5-Les activités menées.....	45
5-1-Les activités thérapeutiques.....	45
5-2-Lesactivités pédagogiques.....	45
6-Malades.....	46
6-1-Population d'étude.....	46
6-2-Recrutement et éligibilité.....	46
6-2-1-Critères d'inclusion.....	46
6-2-2-Critères de non inclusion.....	46
7-Methode.....	46
7-1-Type d'étude.....	46
7-2-Période d'étude.....	46
8-Techniques de collecte des données.....	46
9-Variables mesurées.....	47
10-Support des données.....	47
11-Gestion et Analyse des données.....	47
RESULTATS	
I – Aspects épidémiologiques.....	48
II – Caractéristiques de la prescription.....	54

1- Fréquence.....	54
2-Qualité de prescription.....	54
III- Caractéristiques des médicaments.....	57
COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS.....	64
CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS.....	67
CONCLUSION.....	67
RECOMMANDATIONS.....	69
BIBLIOGRAPHIE.....	70

Liste des abréviations

ADN : acide désoxy-ribonucleique

ANTI-ADN : anti acide désoxyribonucleique

AP : antipaludique

ASACOMMA : association de santé communautaire de Malibougou

CEPH : céphalée

CM : centimètre

COURB : courbature

CSCOM : centre de santé communautaire

DIAR : diarrhée

ECG : électrocardiogramme

FMPOS : faculté de médecine pharmacie et odonto-stomatologie

FIEV : fièvre

G6PD : glucose -6 phosphate déshydrogénase

IEC : information éducation et communication

IgM : immunoglobuline type M

IM : intramusculaire

IV : intraveineuse

KG : kilogramme

MG : milligramme

NAUS : nausée

NG : Nanogramme

OMS : organisation mondiale de la santé

ONG : organisation non gouvernementale

PMI : protection maternelle et infantile

Unicef : fonds des nations unies pour l'enfance

Liste des tableaux

Pages

Tableau I : Classification des antipaludiques selon le mode d'action.	31
Tableau II : Classification des antipaludiques selon la toxicité.....	31
Tableau III : Coût du traitement d'un accès palustre simple.....	36
Tableau IV : Posologie des schizonticides.....	40
Tableau V : Répartition des patients selon le sexe.....	48
Tableau VI : Répartition des patients selon l'âge.....	49
Tableau VII : Répartition des patients selon la profession.....	50
Tableau VIII : Répartition des patients selon les signes cliniques.....	51
Tableau IX : Répartition des patients selon le CSCOM.....	52
Tableau X : Répartition des patients selon l'ethnie.....	53
Tableau XI : Répartition des ordonnances selon la conformité de la posologie.....	54
Tableau XII : Répartition des ordonnances selon la conformité de la durée.....	55
Tableau XIII : Répartition des ordonnances selon la qualité de prescription.....	56
Tableau XIV : Répartition des antipaludiques selon la nature.....	57
Tableau XV : Répartition des antipaludiques selon la prescription.....	58
Tableau XVI : Répartition des patients selon la nature du paludisme.....	59
Tableau XVII : Répartition des ordonnances selon les associations au cours du traitement.....	60
Tableau XVIII : Répartition des antipaludiques selon la forme galénique.....	61
Tableau XIX : Répartition des ordonnances selon le prescripteur.....	62
Tableau XX : Répartition des antipaludiques selon la disponibilité.....	63

Introduction

Introduction

Malgré l'espoir apporté par la découverte des propriétés chimiques des : organochlorés, organophosphorés, carbamates, pyréthrinés, utilisés comme insecticides puis la synthèse de la chloroquine le programme pour l'éradication du paludisme lancé par l'OMS (par usage d'insecticides et chimioprophylaxie systémique), l'apparition de la résistance à la chloroquine et les échecs qui ont suivi la mise en œuvre de ce programme, n'ont pas arrêté la progression du paludisme dans le monde. Le taux de morbidité et mortalité est resté élevé et à nouveau en progression dans la majorité des pays tropicaux et intertropicaux [1].

La stratégie de l'OMS pour la lutte contre le paludisme est de nos jours moins ambitieuse qu'elle ne l'était il y a 45 ans et d'avantage axée sur le traitement et la prophylaxie que sur la lutte antivectorielle [2].

L'initiative « faire reculer le paludisme » lancée en 1998 en partenariat avec l'OMS, l'UNICEF, la banque mondiale, de nombreux pays d'Afrique d'Asie et d'Amérique, certains membres du secteur privé et les ONG a pour objectif principal de réduire de moitié le taux de mortalité causé par le paludisme dans le monde d'ici 2010, grâce à une meilleure disponibilité auprès de nos populations les plus pauvres d'une gamme de produits antipaludiques efficaces [3].

Lors du sommet d'Abuja au Nigeria le 25 avril 2000, 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 et les préventives individuelles et communautaires comme les moustiquaires imprégnées d'insecticide ou autres interventions existantes soient accessibles pour prévenir l'infection et la souffrance. Que les 60% de toutes les femmes enceintes qui sont exposées au paludisme, spécialement celles qui en sont à leur première grossesse puissent avoir accès à la chimioprophylaxie ou au traitement présomptif [4].

Au Mali le paludisme reste un problème majeur de santé publique puisqu'il est la première cause de mortalité et représente à lui seul 33 à 35% des consultations dans les centres de santé. Suite à l'apparition des résistances à la chloroquine puis progression à d'autres molécules antipaludiques, il reste actuellement très peu de médicaments efficaces contre le paludisme. En effet, au cours de ces vingt dernières années, le développement de nouveaux médicaments antipaludiques a été négligé par les recherches et aucune molécule antipaludique n'a donc été mise au point. Le nombre limité de molécules disponibles en générique à des prix abordables et pour lesquelles il n'existe pas pour le moment de résistance rend donc le choix difficile [5].

Cependant il existe actuellement un consensus en faveur des associations thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine. L'apparition des dérivés de l'artémisinine et les associations dans nos pays devraient permettre d'améliorer la prise en charge adéquate du paludisme et de ralentir le développement de la résistance du *Plasmodium* aux antipaludiques et de réduire la mortalité et la morbidité dues au paludisme.

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

De plus l'efficacité et la tolérance ne doivent pas être les seuls critères de choix d'un traitement antimalarique; il faut aussi tenir compte d'autres facteurs : le niveau de résistance, le coût du traitement, le rapport coût/efficacité, l'acceptabilité du patient, sans oublier le problème de l'accès aux médicaments, avant de modifier la politique de santé d'un pays. Les dérivés de l'artémisinine et leurs associations thérapeutiques, malgré leur efficacité, restent peu utilisés à cause de leur coût onéreux [6].

Importance du sujet

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

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].

Au Mali, le paludisme est responsable de près de 35% de motifs de consultation, d’anémies sévères, d’avortements spontanés, hypertrophies fœtales, un taux élevé d’absentéisme au travail et à l’école [9, 10,8].

Face à des rechutes et à l’apparition de souches résistantes de *Plasmodium* aux antipaludiques classiques moins onéreux et disponibles, le traitement de cette endémie reste un problème majeur de santé publique; voila autant de facteurs qui ont motivé la réalisation de cette étude.

Généralités

Généralités

I - RAPPELS SUR LE PALUDISME :

1 – DEFINITION :

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence et le développement dans les hépatocytes puis dans les hématies d'un hématozoaire du genre *Plasmodium* [11].

2 – LE VECTEUR :

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

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

Les vecteurs majeurs sont : *Anopheles gambiae* (sl), *Anopheles funestus*, *Anopheles maculpennis*, *Anopheles arabiensis* [11].

3 – AGENT PATHOGENE :

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

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

Plasmodium falciparum est l'espèce la plus redoutable (celle qui tue) et malheureusement la plus répandue en Afrique tropicale [11].

4 – CYCLE EVOLUTIF DES PLASMODIES [12] :

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

4 -1-CHEZ L'HOMME:

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

4-1-1-PHASE PRE-ERYTHROCYTAIRE :

Après la piqûre infectante d'un anophèle femelle, les sporozoïtes injectés regagnent les hépatocytes où ils se transforment en trophozoïtes 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 merozoïtes de 1^{er} ordre qui sont libérés dans le sang circulant par éclatement des hépatocytes.

4-1-2-PHASE ERYTHROCYTAIRE :

Les merozoïtes de 1^{er} ordre libérés doivent rapidement pénétrer à l'intérieur des érythrocytes, puis se transformer en trophozoïtes après une série de transformations. Ces trophozoïtes formés augmentent de taille, se multiplient et donnent des schizontes contenant chacun maturité 8 à 32 merozoïtes variables selon l'espèce plasmodiale ; après leur libération par l'éclatement du schizonte, les merozoïtes de 2^{ème} ordre libérés peuvent pénétrer dans de nouvelles hématies et le cycle érythrocytaire recommence (cela s'effectue de manière synchrone pour le même inoculât).

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

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

4-2-CHEZ L'ANOPHELE :

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

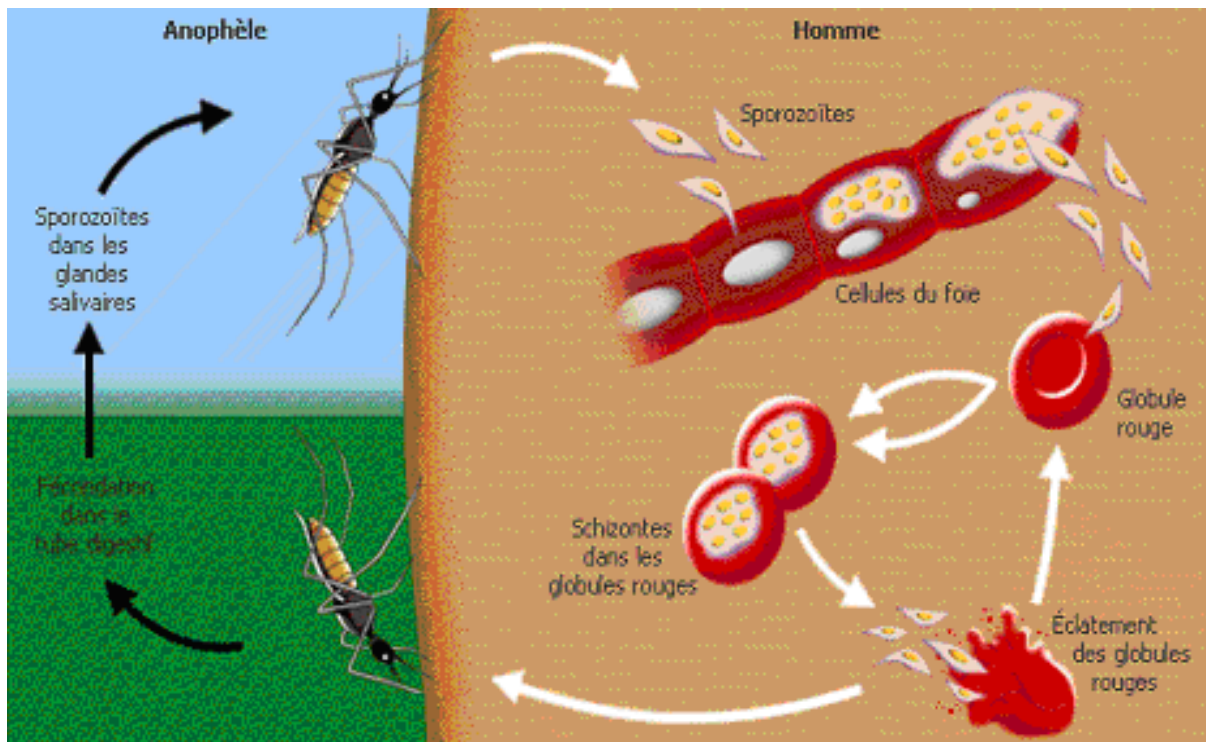


Fig. 1 : Cycle évolutif des plasmodiums

5-PHYSIOPATOLOGIE DU PALUDISME [41,42]

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*.

5-1- ACCES 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 thermo-régulation. 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'hépatomegalie et surtout la splénomégalie sont la conséquence de l'hyperactivité du système réticulo-endothélial, chargé de débarrasser l'organisme aussi bien du pigment malarique que des débris érythrocytaires.

5-2- NEURO-PALUDISME

C'est dans ce domaine que la physiopathologie a fait les progrès les plus récents. Le neuro-paludisme 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 neuro-paludisme. En fait, le *primum movens* pourrait être la présence, à la surface des hématies parasitées, de protubérances particulières appelées « knobs » par les auteurs anglo-saxons. Ces microprotuberances 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 périvasculaires et de nécrose de la substance blanche. Par ailleurs, surviennent des modifications de la perméabilité capillaire responsable d'œdème. Ces perturbations sont liées non seulement à l'anoxie et aux altérations de la paroi vasculaire mais également à la libération de substances vaso-actives (bradykinine et histamine) dont la présence dans le sang a été expérimentalement démontrée. Enfin, peut survenir tardivement un syndrome de coagulation intravasculaire, 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 neuro-paludismes.

5-3- COMPLICATIONS RENALES :

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 distinguées au cours du paludisme. Les atteintes aiguës, transitoires, réversibles après un traitement, peuvent s'observer dans les premières semaines d'évolution d'un paludisme à *P. falciparum* ou, beaucoup plus rarement, à *P. vivax*. Elles sont caractérisées par le dépôt d'immunoglobulines (principalement d'IgM) et de complément sur la membrane basale des glomérules et dans les zones mésangiales.

A l'opposé de ces glomérulo-néphrites 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 antipalustre. 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 physio-pathologique 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).

5-4- SPLENOMEGALIE 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.

5-5- IMMUNO-SUPPRESSION D'ORIGINE PALUSTRE :

L'effet immuno-suppresseur du paludisme est bien démontré mais on ne sait pas encore s'il s'agit d'un phénomène transitoire et partiel ou bien d'une modification totale de la réponse immune du sujet parasité. L'immuno-suppression proviendrait au moins en partie d'une altération des fonctions macrophagiques. En zone d'endémie, elle entraîne des conséquences évidemment considérables (fréquence et gravité des autres maladies transmissibles). Il est possible qu'elle explique en partie la gravité particulière de la rougeole chez les enfants africains à moins que n'intervienne la production d'une éventuelle substance mitogène qui modifierait chez ces enfants les caractéristiques du virus de la rougeole (comme pour l'action du paludisme sur le virus d'Epstein-Bahr et la survenue des lymphomes de Burkitt).

6 - ANATOMIE PATHOLOGIE DU PALUDISME [42,41]

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, marquées 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 lymphoplasmocytaire 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-histocytaire. 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 hémoglobulinurique, des lésions non spécifiques de tubulopathie aigue 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 vaso-dilatation sont intenses, avec des capillaires encombrés d'hématies parasitées et parfois thrombosés. Il existe des infiltrats lymphocytaires diffus ou péricapillaires, 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.

7-LES FORMES CLINIQUES [41,42]

7-1- ACCES PERNICIEUX OU NEURO-PALUDISME :

Il constitue la complication majeure du paludisme à *P. falciparum* chez les sujets dépourvus d'immunité acquise. Le neuro-paludisme survient par conséquent chez des européens récemment transplantés ou, pour les sujets originaires de zone d'endémie, chez les patients ayant perdu leur immunité acquise à l'issue d'un séjour en zone non endémique ou n'ayant pas encore acquis cette immunité. C'est le cas des enfants de plus de 4 mois et de moins de 2 ans qui paient un très lourd tribut au neuro-paludisme (avant l'âge de 4 mois, les enfants sont protégés par un triple phénomène: présence d'anticorps d'origine maternelle, hémoglobine fœtale inhibant la multiplication de *P. falciparum*, régime lacté strict entraînant une carence en acide para-amino-benzoïque qui est un facteur de croissance probablement indispensable au parasite).

Cette encéphalopathie aigue fébrile « cérébral malaria » peut survenir brusquement ou au contraire très progressivement, après une phase d'accès simple. La forme typique est celle d'un coma fébrile (41, 42°C), d'intensité variable, allant de la simple obnubilation au coma carus. Les autres signes neurologiques comprennent des convulsions (30 à 40% des cas), des troubles du tonus (à type habituellement d'hypotonie généralisée), une abolition des réflexes ostéo-tendineux et des signes méningés avec hyperprotéinorachie modérée et hyper lymphocytose. De bon pronostic, la splénomégalie est fréquemment absente. Au contraire, l'hépatomégalie plus ou moins importante est fréquente et de mauvais pronostic. L'insuffisance rénale fonctionnelle est habituelle. L'anémie est constante et souvent masquée par l'hémoconcentration.

Le neuro-paludisme peut revêtir d'autres formes cliniques souvent trompeuses. Il s'agit de formes non comateuses, psychiques, confusionnelles ou délirantes, de formes bilieuses comportant un ictère hémolytique intense, de formes cholériques surtout

fréquentes chez l'enfant, de formes algides évoquant un choc chirurgical, enfin, de formes rénale ou pulmonaires. L'évolution spontanée du neuro-paludisme est presque toujours fatale en deux à trois jours. Au contraire, un traitement immédiat et correctement mené conduit rapidement à la guérison, habituellement sans séquelles.

7-2- PALUDISME VISCERAL EVOLUTIF :

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

7-3- NEPHROPATHIES PALUSTRES :

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

7-4- FIEVRE BILIEUSE HEMOGLOBINURIQUE :

Jadis observée chez des sujets irrégulièrement protégés par la quinine, cette complication est devenue rarissime. Le mécanisme exact en est encore inconnu. Après un début brutal (frisson, douleurs lombaires, température à 40°C), la pâleur, l'ictère, le collapsus et surtout l'émission d'urine rouge « porto » apparaissent et témoignent d'urgence spécifique (en évitant évidemment la quinine) et symptomatique (épuration extra-rénale, exsanguino-transfusion), la mort survient dans environ 30% des cas.

7-5-FORMES ASSOCIEES:

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

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

- ***Paludisme et salmonellose***

La salmonellose peut survenir au cours d'un paludisme de primo-invasion, durant un paludisme latent dont elle provoque la reprise ou, éventualité beaucoup plus grave, lors d'un paludisme viscéral évolutif. Cliniquement, le diagnostic est pratiquement

impossible et la survenue d'épithésis abondantes aurait plus de valeur évocatrice que la dissociation pouls-température et que le typhos. Cette association impose évidemment un traitement d'urgence avec à la fois un antibiotique actif et un médicament antipaludique.

- ***Paludisme associé à une amibiase***

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

- ***Paludisme et hépatite virale***

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

7-6-FORMES ETHIOLOGIQUES :

- ***Paludisme à *P. vivax****

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

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

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

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

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

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

- *type I*, période d'incubation courte (12 à 20 jours). Rechutes fréquentes, sans latence prolongée,

- *type II*, période d'incubation courte (12 à 20 jours), puis latence clinique et parasitologique prolongée (7 à 13 mois), suivie par une ou plusieurs rechutes séparées de courts intervalles,

- *type III*, période d'incubation longue (6 mois ou plus), période d'invasion très retardée, suivie par une série de rechutes à intervalles rapprochés et, après une seconde période de latence de longue durée, par une nouvelle série de rechutes.

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

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

- ***Paludisme à P. ovale***

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

- ***Paludisme à P. malariae***

Habituellement bénin bien qu'il puisse provoquer certaines complications rénales, ce paludisme est essentiellement marqué par la périodicité particulière des accès fébriles et par la très longue durée de son évolution.

L'incubation n'est jamais inférieure à 18 jours mais peut être considérablement plus (jusqu'à 1 mois et demi).

La période d'invasion est très semblable à celle du paludisme à *P. vivax*. Les accès fébriles sont très régulières espacés et apparaissent généralement en fin d'après-midi. Ils surviennent tous les 3 jours, séparés par conséquent par un intervalle libre de 2 jours (fièvre quarte). L'anémie est généralement moins prononcée que dans le

paludisme à *P. vivax* et les complications sont plus rares. Cependant, la splénomégalie peut atteindre une taille considérable et, en absence de traitement, de nouvelles séries d'accès peuvent survenir pendant des périodes atteignant 40 à 50 ans.

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

- ***Paludisme à P. falciparum***

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

La période d'incubation varie entre 9 et 14 jours. Le début commence avec des maux de tête, des douleurs lombaires, une prostration et un sentiment de faiblesse, des nausées et des vomissements quelquefois de la diarrhée. A ce stade, la fièvre peut être modérée ou même absente.

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

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

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

7-7-FORMES SELON LE TERRAIN :

- ***Paludisme de l'enfant***

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

Cependant, en pratique, il est toujours très difficile de rattacher au seul paludisme le décès de jeunes enfants qui, dans la plupart des cas, présentent une pathologie complexe (paludisme, diarrhées, infections respiratoires aiguës, malnutrition, autres maladies parasitaires, maladies infectieuses, bactériennes, virales). Le risque principal se situe chez les enfants de plus de 4 mois et de 2 ans ou de 5 ans, selon le faciès épidémiologique.

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

- ***Paludisme de la femme enceinte***

Il est toujours potentiellement grave étant donné l'immuno-dépression qui accompagne la grossesse et la baisse de l'état général fréquente chez les gestantes en pays tropical. Pour le paludisme à *P.falciparum*, le risque d'accès pernicieux est augmenté par la grossesse. Même traité, il aboutit très souvent à l'avortement. De toute façon, le paludisme, quel qu'en soit le type, intervient comme un facteur débilisant supplémentaire (anémie) qui influe sur le déroulement de la grossesse, augmente les risques de prématurité et d'enfants à faible poids de naissance.

- ***Paludisme congénital***

Bien qu'elle soit difficile à apprécier, la fréquence du paludisme congénital est indiscutablement très inférieure à celle du paludisme des femmes enceintes vivant en zone d'endémie. Le risque de transmission in utero est certainement très élevé si l'on en juge par la fréquence des parasitemie dans les sangs du cordon, mais cette transmission n'aboutit à un paludisme de l'enfant que dans un petit nombre de cas. En effet, la parasitemie chez le fœtus puis chez l'enfant est limitée par toute une série de mécanisme dont les plus importants sont liés à la présence d'anticorps materno-transmis. Le risque de paludisme congénital est donc surtout important chez les enfants nés de femmes non immuns, comme cela se produit pour des gestantes récemment arrivées en zone d'endémie et qui ne suivent pas régulièrement une chimioprophylaxie antipalustre. Cliniquement, le paludisme congénital est extrêmement protéiforme. Fréquemment asymptomatique ou paucisymptomatique, il est alors difficile à évoquer. D'autres fois il se présente sous le tableau d'une fièvre continue avec d'importants troubles digestifs voire sous l'aspect de véritables accès pernicieux dont la fréquence exacte est cependant impossible à apprécier.

- ***Paludisme de sujets prémunis***

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

- ***Paludisme des sujets immuno-déprimés et des opérés***

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

- ***Paludisme importé. Paludisme des aéroports***

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

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

8-PROFILS EPIDEMIOLOGIQUES AU MALI:

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

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

Au mali, cinq faciès épidémiologiques ont été décrits [5].

- La zone de transmission saisonnière longue 4 à 6 mois située au sud, qui correspond à la zone soudano guinéenne. Le paludisme y est holo-endémique avec un indice plasmodique supérieur à 85% de juin à novembre.
- La zone de transmission saisonnière courte de 3 à 4 mois, correspondant à la zone savane nord soudanienne et le sahel. Le paludisme y est hyper-endémique avec un indice plasmodique variant entre 50 à 75%.
- La zone subsaharienne au nord : la transmission est sporadique voire épidémique avec un indice plasmodique inférieur à 50%.
- Les zones de transmission bi ou plurimodale comprend le delta inférieur du fleuve Niger et les zones de barrages. Le paludisme y est méso-endémique avec un indice plasmodique inférieur à 40%.
- Les zones peu propices à l'impaludation, particulièrement les milieux urbains, le paludisme est hypo endémique dans ces zones avec un indice plasmodique inférieur à 10%.

9-REPARTITION GEOGRAPHIQUE DANS LE MONDE [7,12]

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

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).

Amérique

L'Amérique du Nord est indemne de paludisme. L'affection est par contre fréquente en Amérique centrale et en Amérique du Sud où au moins dans certaines zones, elle

paraît même en extension, n'épargnant que les régions dont l'altitude est trop élevée pour permettre la transmission. Par ailleurs, les zones de résistance et même de poly-résistance de *P. falciparum* à différents antipaludiques de synthèse ne cessent de s'étendre en Amérique latine où, historiquement, sont d'ailleurs apparues les premières souches résistantes (1960). Dans les Caraïbes, le paludisme paraît en régression. Il n'existe pas de transmission dans les petites Antilles (Guadeloupe et Martinique en particulier) mais cette transmission se poursuit toujours en Haïti.

Océanie

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

Asie

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

Europe

Depuis la fin de la seconde guerre mondiale, le paludisme a été éradiqué de ses anciens foyers du delta du Danube (Roumanie), de Grèce, de Yougoslavie, Italie (marais Pontins), de France (Sologne, Camargue, Corse). Cependant, des cas importés sont de plus en plus fréquents, de même que la transmission post-transfusionnelle. Parfois, les cas importés ont même entraîné une reprise limitée de la transmission autochtone, heureusement vite éliminée (Corse, 1970).

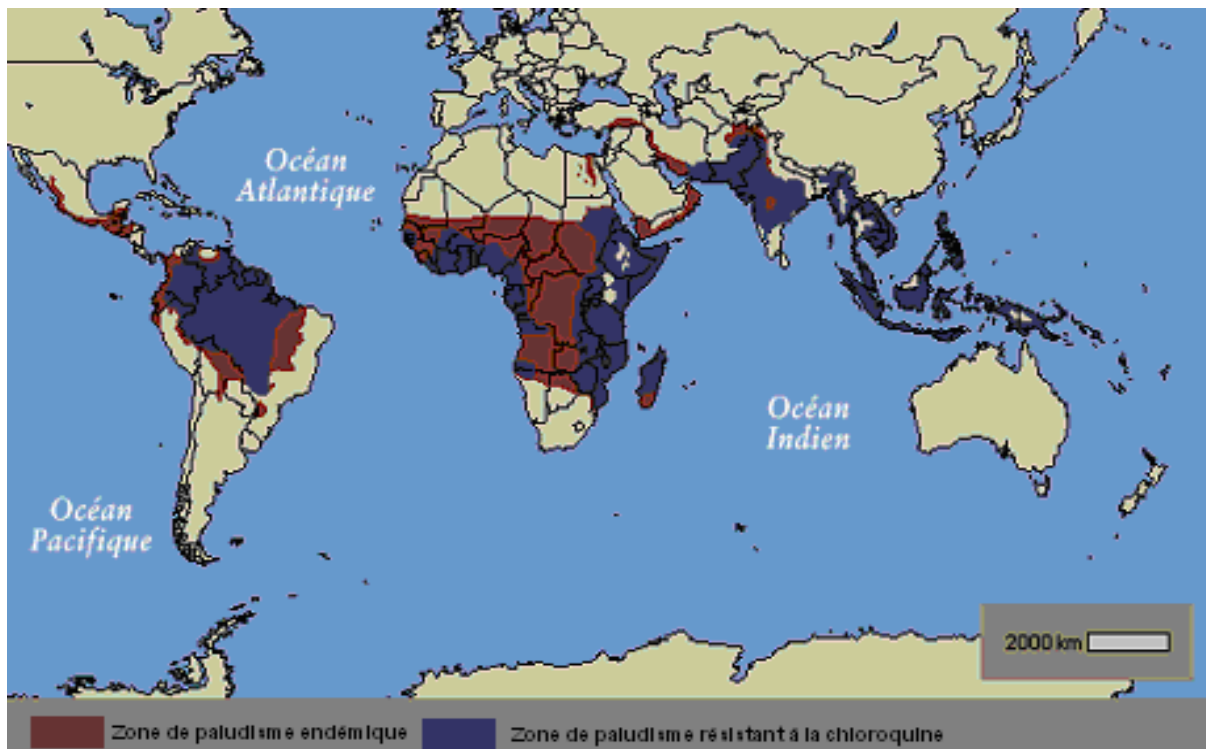


Fig.2 : Répartition géographique du paludisme dans le monde d'après l'O.M.S (Relevé épidémiologique hebdomadaire, 1981. n°27)

10 – LES GROUPES À RISQUE [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 prémigestes (risque d'anémies sévères).
- Les personnes qui retournent dans les régions fortement endémiques après quelques années d'absence.
- Les voyageurs venant de régions où il n'existe pas de transmission de paludisme à *Plasmodium falciparum* qui se rendent dans une région impaludée: le voyage peut être à l'intérieur d'un même pays ou entre plusieurs pays.

11 –DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE : [10,22]

11-1- DIAGNOSTIC PARASITOLOGIQUE :

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

▪ **Goutte épaisse :**

Elle permet de mettre en évidence le parasite du paludisme. Une goutte de sang est étalée sur une lame de verre jusqu'à environ 1cm², puis longuement séchée, enfin déshémoglobiner et colorer au May-Grun Wald-Giemsa et l'examen au microscope. C'est une méthode rapide et moins onéreuse.

▪ **Frottis mince :**

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

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

11-2- DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE :

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

12-TRAITEMENT :

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

II - LES ANTIPALUDIQUES :

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

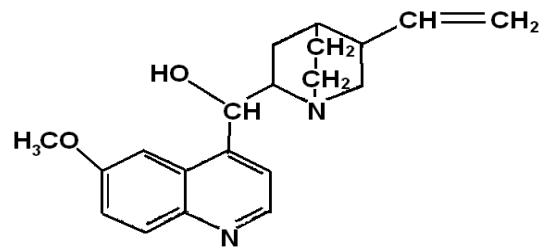
CLASSIFICATION DES ANTIPALUDIQUES :

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.

➤ **LES SCHIZONTICIDES :**

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.

1 – LA QUININE ET DERIVES [14, 8, 13, 15,12] :



Quinine

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

1-2- PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

La quinine est un antipaludique naturel exerçant une activité schizonticide 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.

1-3- MECANISME D'ACTION:

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

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

1-4- PHARMACOCINETIQUE :

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.

1-5- 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).

1-6- PRESENTATIONS 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.

Quinidine

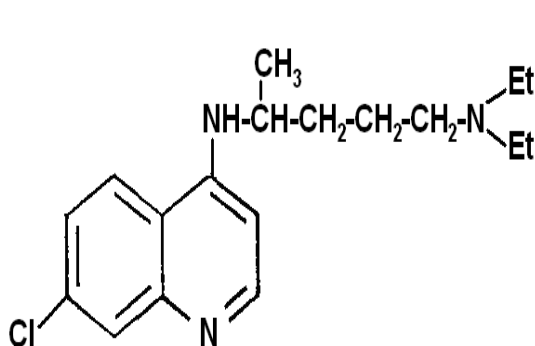
Elle est plus efficace encore su *P. falciparum* que la quinine. Elle n'est habituellement guère utilisée en raison de son activité sur la conduction cardiaque.

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

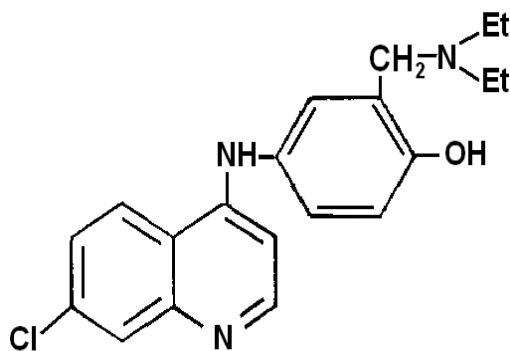
2-LES AMINO-4 QUINOLEINES [13, 8, 12, 15, 14,16]:

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, meme actuellement, les antipaludiques les plus utilisés.



Chloroquine



Amodiaquine

2-1- PROPRIETES 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.

2-2- MECANISME D'ACTION:

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

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

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

2-3- PHARMACOCINETIQUE :

Les amino-4 quinoléines sont rapidement et presque totalement absorbés 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.

2-4- 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 coeliaque.

2-5-PRESENTATIONS ET POSOLOGIES :

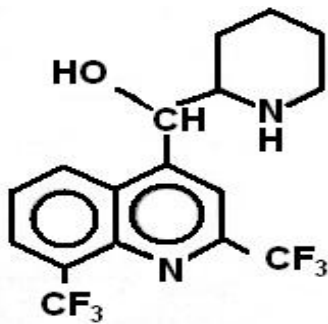
Le sulfate de chloroquine (Nivaquine®, Résorchin®, Aralen®) se présente sous forme de comprimés à 100mg et à 300mg ou de sirop à 5 mg pour une mesure de 5 ml.

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

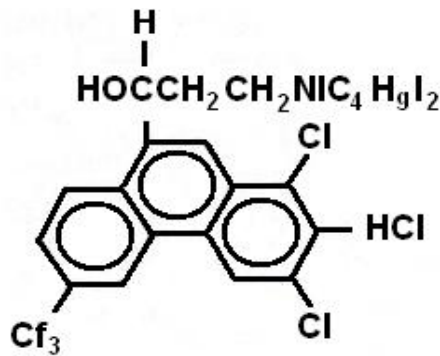
D'autres amino-4 quinoléines existent et ne seront que citées en raison de leur faible utilisation : la cycloquine et la pipéraquline sont employées en Chine. L'amopyroquine aurait l'avantage d'une certaine activité sur des souches chloroquinorésistantes.

3-LA QUINOLEINE METHANOL ET LE 9-PHENANTHRENE METHANOL [17, 8, 14, 18, 12, 15,13] :

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.



Méfloquine



Halofantrine

3-1- PROPRIETES 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 chloroquinorésistantes en plus des souches chloroquinosensibles.

3-2- MECANISME D'ACTION :

Leur mécanisme d'action est très proche de celui de la quinine en se fixant sur des phospholipides de la membrane érythrocytaire, et surtout à la ferriprotoporphyrine IX. Des récepteurs communs à la quinine, et sans doute à la chloroquine, pourraient rendre compte de certains retards d'efficacité de la méfloquine ou de l'halofantrine lorsque ces substances ont été préalablement administrées.

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

3-3- PHARMACOCINETIQUE :

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. [19] Son élimination est essentiellement biliaire avec apparition métabolique inactive dont l'un est dominant [20].

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.

3-4- 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)

3-5- PRESENTATIONS 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.

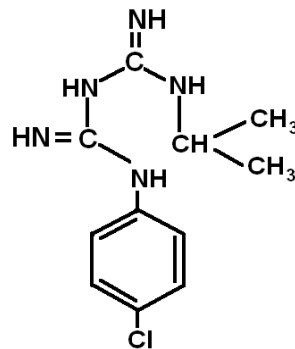
Le chlorhydrate d'halofantrine en comprimés dosés à 250mg ou en suspension buvable pédiatrique dosée à 20mg/ml. Chez l'adulte 24mg/kg deux fois par jour.

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

4- LES ANTIFOLINIQUES [12, 13, 14,15] :

4-1- PROGUANIL :

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



Proguanil

4-1-1- PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

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

4-1-2- MECANISME 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'hématozoine. 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.

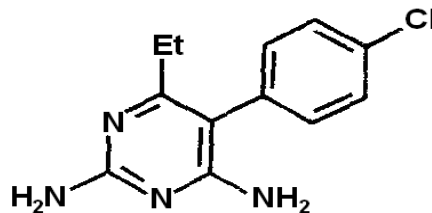
4-1-3- PHARMACOCINETIQUE :

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.

4-2- PYRIMETHAMINE :

C'est une Diaminopyrimidine possédant des activités antipaludiques.



Pyriméthamine

4-2-1- PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

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

Elle agit comme le proguanil sur la dihydrofolate réductase.

4-2-2- PHARMACOCINETIQUE :

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.

5- LES ANTIFOLIQUES, SULFAMIDES ET SULFONES [13, 14, 12,15] :

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 dapsoné 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.

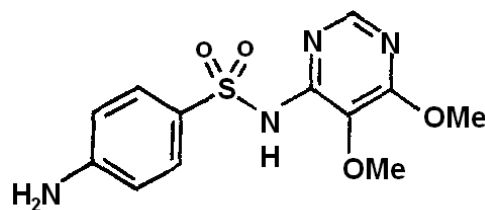
La sulfadoxine, rapidement absorbée, se caractérise surtout par une longue demi-vie de 120 à 140 heures, due à une longue élimination rénale.

La dapsoné 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 cutané-muqueux 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.

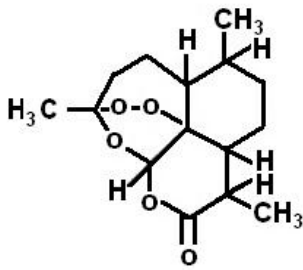
La sulfadoxine est contre-indiquée en cas d'allergie au produit, maladies graves du foie et du rein, antécédent d'hépatite, enfants de moins de 3 ans, grossesse et allaitement sauf sur avis contraire du médecin.



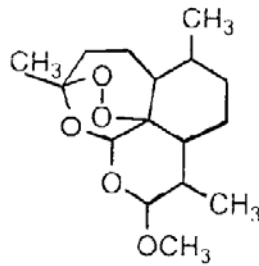
Sulfadoxine

6-LE QUINGHAOSOU (ARTEMISINE) ET SES DERIVES [21, 25, 26, 27,29] :

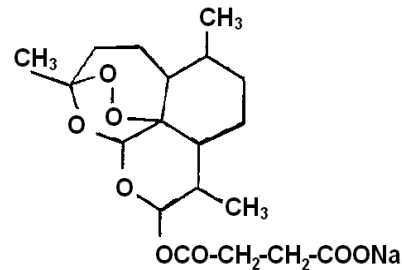
A partir d'une plante Chinoise, la quingha, fut extrait en 1971 le quinghaosu ou artémisine qui révéla posséder une bonne activité antipaludique. Il s'agit d'une lactone sesqui-terpénique contenant un radical peroxyde nécessaire à son activité. D'autres dérivés semi-synthétiques ont été par la suite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



Quinghaosu



Artémether



Artésunate

6-1- PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

Ces produits sont actifs sur les 4 espèces d'hématozoaires, et notamment les chloroquinorésistantes (12). 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.

6-2- MECANISME D'ACTION :

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

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

6-3- PHARMACOCINETIQUE :

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

6-4-PRESENTATIONS :

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

L'artesunate (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.

7-LES 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®).

➤ **GAMETOCYTOCIDES [12,13] :**

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

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

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

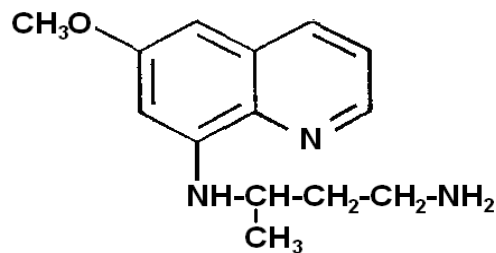
Plus intéressant est leur activité sur les formes exo-érythrocytaires de *P. vivax* et de *P. ovale*. L'association à un schizontocide permet donc normalement d'assurer une cure radicale de ces affections avec une suppression du risque de rechutes.

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 immuno-suppressive, 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-déhydrogénase (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.



Primaquine

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

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

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

Tableau II : Classification des antipaludiques selon la Toxicité.

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

9-REMARQUES SUR LA PHARMACOCINETIQUE DES ANTIPALUDIQUES [39,40]

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 le 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.

10-LES RESISTANCES AUX ANTIPALUDIQUES [43,44]

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.

10-1-LES ANTIPALUDIQUES CONCERNES :

On oppose les schizonticides d'action rapide, pour lesquels les résistances apparaissent lentement et difficilement et sont localisées géographiquement et les schizonticides

d'action lente, où les résistances sont d'acquisition rapide, facile à obtenir, géographiquement diffuses.

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

10-2- LES MECANISMES DE LA CHIMIO-RESISTANCE :

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

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

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

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

10-3-CONDITIONS D'APPARITION DES RESISTANCES AUX ANTIPALUDIQUES :

Des recherches intensives ont été réalisées sur la génétique de la chimio-résistance. Celle-ci est en effet la conséquence d'une mutation qui apparaît comme un phénomène spontané et aléatoire et n'est pas liéé 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.

11 - SCHEMAS THERAPEUTIQUES CURATIFS DU PALUDISME [12, 23,14]

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 récidives 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 simple isolés, accès répétés, accès sévères, accès pernicioeux, tableaux de paludisme viscéral évolutif.

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

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 Cotrimoxasole) et des prophylaxies ou traitements antipalustres déjà administrés. Ces facteurs orientent vers la notion de chloroquino- ou de polychimiorésistance qui modifie complètement la conduite à tenir.

11-1-TRAITEMENT DES ACCES PALUSTRES SIMPLES :

En dehors d'une suspicion géographique de chloroquinorésistance, on doit utiliser les Amino-4-Quinoléines 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 immuns, 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 immun un traitement plus bref est suffisant : 0,600 g le premier jour et 0,300 g les deux jours suivant, soit 1,20 g au total. Sauf en cas de résistance, le malade est cliniquement guéri et parasitologiquement négativé 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.

Tableau III : Coût du traitement d'un accès palustre simple

Noms des médicaments	Quantité suffisante	Prix unitaire en F	Coût du traitement en F
Chloroquine (Nivaquine® 100mg)	25 comprimés	12,5	312,5
Quinine (Aralen® 300mg)	35 comprimés	40	1400
Quinine injectable (Paluject® 600mg)	12 ampoules	420	5040
Artémisinine (Cotecxin®)	1 boîte	4155	4155
Artémether (Paluther® 80 mg)	1 boîte	13240	13240
Artésunate (Arsumax® 50 mg)	1 boîte	3490	3490
Sulfadoxine +Pyriméthamine (Fansidar®)	1 boîte	1260	1260
Malarial	1 paquet	850	850

11-2-TRAITEMENT DES ACCES PALUSTRES REPETES :

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. Sa constatation doit orienter vers la notion d'une résistance ou inciter à réviser le diagnostic de paludisme ou de type de paludisme. On exigera donc une confirmation parasitologique indiscutable.

Le traitement des accès répétés ne diffère pas de celui des accès simples ou graves mais exige, après la guérison, une couverture prophylactique par la Chloroquine pendant 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.

11-3-TRAITEMENT DU PALUDISME VISCERAL EVOLUTIF :

Naguère, cette forme n'était plus observée en dehors des zones d'hyperendémie 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 polychimio-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}, 40ème 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.

11-4-TRAITEMENT DE L'ACCES 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.

11-5-TRAITEMENT D'UNE FIEVRE BILIEUSE HEMOGLOBINURIQUE :

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.

12 - CHIMIOPROPHYLAXIE DU PALUDISME [14,12] :

Faisant appel à des schizontocides sanguins, elle est dite suppressive puisqu'elle s'oppose à l'établissement du stade asexué intraérythrocytaire, et supprime l'apparition de signes cliniques. La Primaquine par son action 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. [14, 12]

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. [12]

Deux autres peuvent être utilisés dans des conditions très limitées :

- la doxycycline : à la dose de 0,100g par jour [31], 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 en enceintes, moins de 7 mois), elle peut être utile, seule ou associée à la méfloquine, dans les zones de multirésistance, 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 [32], et le maintien, par son métabolite, d'une certaine activité sur les souches de *P.falciparum* résistantes à la pyriméthamine [33,34]. 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% [35], 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 [36, 37,38]. Ils'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.

Tableau IV : Posologie des schizonticides

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

13 - TOXICOLOGIE DES ANTIPALUDIQUES

- *Quinine [12]*

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, épigastralgies, 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 G6-PD. On peut rapprocher de cette sensibilité la fièvre bilieuse hémoglobinurie, correspondant à une grande hémolyse intravasculaire, 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 postquininique 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 [47]***

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 liés 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 cardiogénique, 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 [48]***

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 antipalustre n'entraîne pas de troubles sauf en cas de carence en acide folique où une anémie macrocytaire peut apparaître. Les accidents hématologiques à type de leucopénie, thrombopénie, voire agranulocytose, tels qu'on peut les observer dans le traitement des toxoplasmoses, ne se voient guère en paludologie.

LISTE DES ANTIPALUDIQUES DISPONIBLES EN GÉNÉRIQUE

NOMS

FORMES

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

Objectifs

Objectifs

OBJECTIF GENERAL :

Etudier la prescription et la disponibilité des antipaludiques dans les centres de santé communautaires urbains de Kati.

OBJECTIFS SPECIFIQUES :

- 1- Identifier les antipaludiques prescrits.
- 2- Déterminer le nombre de patients ayant été consulté pendant la période de l'enquête et le nombre de ceux ayant bénéficié de la prescription d'antipaludiques.
- 3- Identifier les formes galéniques des antipaludiques prescrits et disponibles.
- 4- Apprécier la qualité de la prescription des antipaludiques.
- 5- Evaluer la disponibilité des antipaludiques.
- 6- Faire des propositions pour améliorer l'utilisation des antipaludiques.

Méthodologie

Méthodologie

1 - CADRE D'ETUDE

Notre étude s'est déroulée dans les centres de santé communautaire urbains de Kati (au nombre de 4). C'est une étude prospective qui s'étant d'octobre 2005 à mars 2006 pendant laquelle nous avons retenu tous les patients consultés pour paludisme.

2 - SITUATION GEOGRAPHIQUE DE LA COMMUNE URBAINE DE KATI

Située à 15 Km du district de Bamako, la commune urbaine de Kati est limitée au Nord par les communes rurales de Kambila et de Diago, à l'Est par la commune rurale de Safo, au Sud par la commune III de Bamako, à l'Ouest par la commune rurale de Doubabougou. Elle est composée de 13 quartiers, 3 villages et un hameau.

Avec une population 73 646 habitants dont 37 560 femmes avec 42 % de jeunes et un taux d'accroissement naturel de l'ordre de 3,4%, la ville de Kati par sa situation géographique, et stratégique (plus grande région militaire du Mali), demeure un carrefour de rencontre de toutes les couches socio-économiques et culturelles du Mali avec des Malinké, Peulhs, Sarakolé, Mossi, Khassoké, Sonraï, Wolof, Bobo, Dogon et Sénoufo. On y trouve plusieurs confessions religieuses dont: les musulmans (89%), les chrétiens (8%) et les animistes (3%).

La commune urbaine de Kati dispose d'un hôpital national, une infirmerie de Garnison, un centre de référence, quatre CSCOM, un dispensaire de l'église catholique, et huit officines de pharmacie.

3-PRESENTATIONS DES CENTRES

3-1-LE CENTRE DE SANTE COMMUNAUTAIRE DE FARRADA

Le CSCOM de Farada, a été ouvert le 16 août 2003, situé à l'Est du cimetière à une distance de 100 m environ et au Sud-est de l'école fondamentale, Birama SIDIBE de Farada. Il couvre une aire de santé de 3 villages (Kambila, Fanafiè, Dianékébougou) plus le quartier Farada qui abrite le dit centre.

3-2-LE CENTRE DE SANTE COMMUNAUTAIRE DE MALIBOUGOU

Le CSCOM de Malibougou, baptisé ASACOMMA Adam BAH KONARE, a ouvert ses portes le 11 mars 2002; il est situé au cœur de Malibougou sur une élévation de terre, au Sud de l'école fondamentale Bryan MULRONEY, et à l'ouest du terrain de football de Malibougou. En plus de Malibougou il couvre une aire de santé de 15 villages: N'tonimba, Sébénikoro, Konobougou, Doubabougou, N'biébougou, Makono, Wadougousikoro, Dagoba, Sirablo, Kénékou, Boila, Sirado, Niantikila, Mamaribougou, Zambougou.

3-3-LE CENTRE DE SANTE COMMUNAUTAIRE DE COCO

Le CSCOM de Coco, a été ouvert le 7 février 2005; il se situe au cœur de Coco plaine, au Sud-est de la mosquée de vendredi de Coco. En plus de coco ce centre de santé couvre 3 villages : Toubana, Banambani, Donékébougou.

3-4-LE CENTRE DE SANTE DE SANANFARA :

Le CSCOM de Sananfara a été crée en 2002 ; ce centre couvre les quartiers de Sananfara, Médine, Fouga, Sananfara kodjou, et le village de Sirakoro Niaré, il se situe au Sud-est du prytanée militaire de Kati, à l'Est de l'officine de pharmacie du camp.

4-LES LOCAUX

Un bureau du chef de service, Médecin généraliste;
Un bureau pour la sage femme;
Une salle de soins pour les infirmiers et aides soignants;
Une salle d'observation;
Une salle à froid pour les vaccins et sérums;
Une salle d'accouchement;
Une salle de suite de couche;
Une pharmacie;
Un magasin.

5-LES ACTIVITES MENEES

5-1- LES ACTIVITES THERAPEUTIQUES :

Les consultations curatives, effectuées du lundi à vendredi, assurées par le médecin chef de service ou l'infirmière(e) en cas d'absence du médecin.
Les consultations prénatales, postnatales, et planning familial sont assurés tous les jours du lundi au vendredi par la sage femme ou par la matrone.
Les accouchements, sont suivis tous les jours par la sage ou la matrone.
Les journées de stratégie avancées sont programmées selon un calendrier précis, une fois par mois pour les villages situés à une distance supérieure ou égale à 5 km.
La vente des médicaments est assurée par un agent formé dans ce domaine.

5-2-LES ACTIVITES PEDAGOGIQUES :

Une fois par mois le service se réunit en staff, discute les cas intéressants et compte rendu de garde.
Tous les 15 jours les I.E.C. sont assurées par la sage femme, la matrone, l'infirmier(e), à l'endroit des femmes venues pour consultation prénatale, postnatale, ou planning familial, et mères des enfants amenés pour vaccination.

6-MALADES

6-1-POPULATION D'ETUDE :

Notre étude a porté sur les patients reçus dans les centres de santé communautaire urbains de Kati en consultation, et ayant bénéficié de la prescription d'antipaludiques, durant la période de l'étude.

6-2-RECRUTEMENT ET ELIGIBILITE

➤ Critères d'inclusion :

Les cas retenus dans l'étude :

- Tout malade ayant bénéficié de la prescription d'antipaludiques ou suivi dans les centres de santé communautaire urbains de kati.
- Tout malade ayant accepté l'enquête.

➤ Critères de non inclusion:

- Tout malade n'ayant pas bénéficié de la prescription d'antipaludiques ou non suivi dans les centres de santé communautaires de Kati.
- Tout malade ayant refusé l'enquête.

7 - METHODE

7- 1 – TYPE D'ETUDE :

Notre étude est une prospective faite à partir des données recueillies lors des consultations dans les CSCOM de Kati sur les patients présentant des signes cliniques évocateurs de paludisme.

7- 2 – PERIODE D'ETUDE :

Notre étude s'étant d'octobre 2005 à mars 2006 soit au total 6 mois.

8 – TECHNIQUE DE COLLECTE DES DONNEES

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

- Nous avons enregistré tous les patients se présentant aux CSCOM de Kati;
- Nous avons sélectionné ceux qui répondaient à nos critères d'inclusion;
- Nous avons rempli les fiches d'enquêtes qui comportaient les variables sociodémographiques et cliniques.

9 – VARIABLES MESURES

Le recrutement des patients s'est déroulé en

- Identification du patient et variables socio démographiques
 - nom
 - prénom
 - ethnie
 - age
 - sexe
 - profession
 - scolariser(e) ou non
 - résidence
- Examen clinique ; basé sur :
 - l'interrogatoire à la recherche des motifs de consultation : fièvre, vomissement, céphalées, courbature générale, nausée, diarrhée.
 - l'examen physique
- Diagnostic
 - paludisme simple
 - paludisme grave
- Traitement
 - nom des produits
 - Forme
 - Dosage
 - Quantité
 - la classe des antipaludiques prescrits

10 – SUPPORT DES DONNEES

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

11 – GESTION ET ANALYSE DES DONNEES

La saisie a été faite sur Word 2003, l'analyse des données sur épi info 6.0.

Résultats

I- ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

Tableau V : Répartition des patients selon le sexe

SEXE	EFFECTIF	POURCENTAGE %
FEMME	612	55,23
HOMME	496	44,77
TOTAL	1108	100

Ce tableau montre une prédominance du sexe féminin avec un effectif de 612 patientes soit 55,23%.

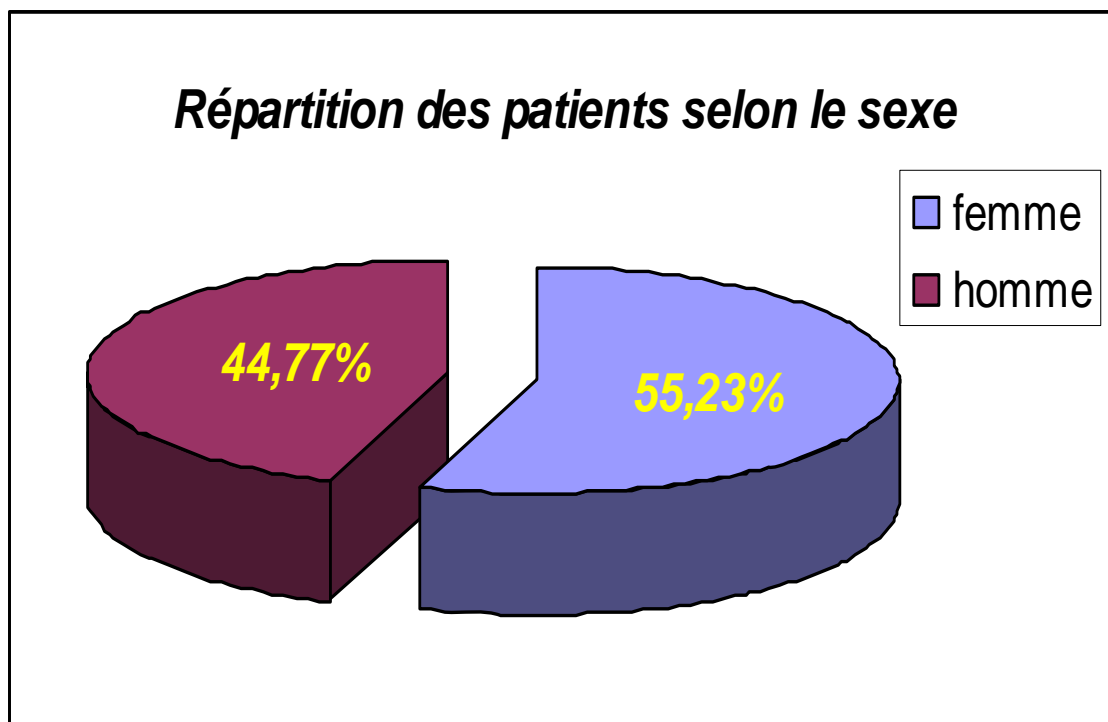


Tableau VI : Répartition des patients selon l'âge

AGE	EFFECTIF	POURCENTAGE %
< 1 an	33	2,98
1 – 4 ans	95	8,57
5 – 14 ans	274	24,73
≥ 15 ans	706	63,72
TOTAL	1108	100

Nous constatons à travers ce tableau qu'une grande partie de nos patients ont un âge supérieur ou égal à 15 ans avec un effectif de 706 soit 63,72%.

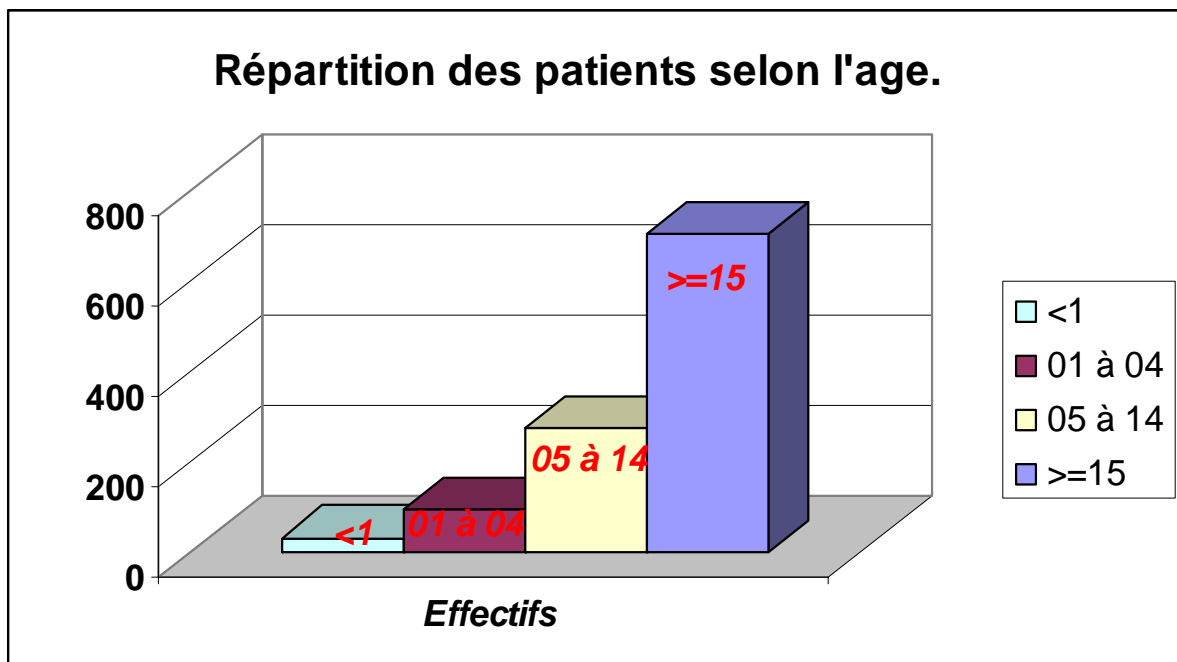


Tableau VII: Répartition des patients selon la profession

PROFESSION	EFFECTIF	POURCENTAGE %
COMMERCANT	132	11,91
CULTIVATEUR	106	9,57
ELEVE ET ETUDIANT	396	35,74
FONCTIONNAIRE	79	7,13
JARDINIER	52	4,69
MENAGERE	224	20,22
OUVRIER	79	7,13
AUTRES	40	3,57
TOTAL	1108	100

Les élèves et étudiants constituent le nombre important de nos patients avec un effectif de 396 soit 35,74%.



Tableau VIII : Répartition des patients selon les signes cliniques

SIGNES CLINIQUES	FREQUENCE	POURCENTAGE %
FIEVRE	36	3,25
FIEVRE +VOMISSEMENT	94	8,48
FIEVRE+VOM+DIAR	38	3,43
FIEVRE+ CEPHALEE	382	34,48
FIEV+VOM+CEPH +DIAR	24	2,17
FIEV+DIAR+AUTRES	16	1,45
FIEV+VOM+DIAR +AUTRES	20	1,80
FIEV+CEPH+COURB +NAUS	317	28,61
FIEV+VOM+CEPH	125	11,28
FIEV+VOM+COURB +DIAR	56	5,05
TOTAL	1108	100

Ce tableau montre que 382 patients consultés avaient comme motif de consultation fièvre et céphalée associée soit 34,48%.

Tableau IX: Répartition des patients selon le CSCOM.

CSCOM	EFFECTIF	POURCENTAGE %
COCO	222	20,03
FARADA	253	22,84
MALIBOUGOU	390	35,20
SANANFARA	243	21,93
TOTAL	1108	100

Ce tableau montre qu'une grande partie de nos patients ont été consulté dans le CSCOM de Malibougou avec un effectif de 390 soit 35,20%

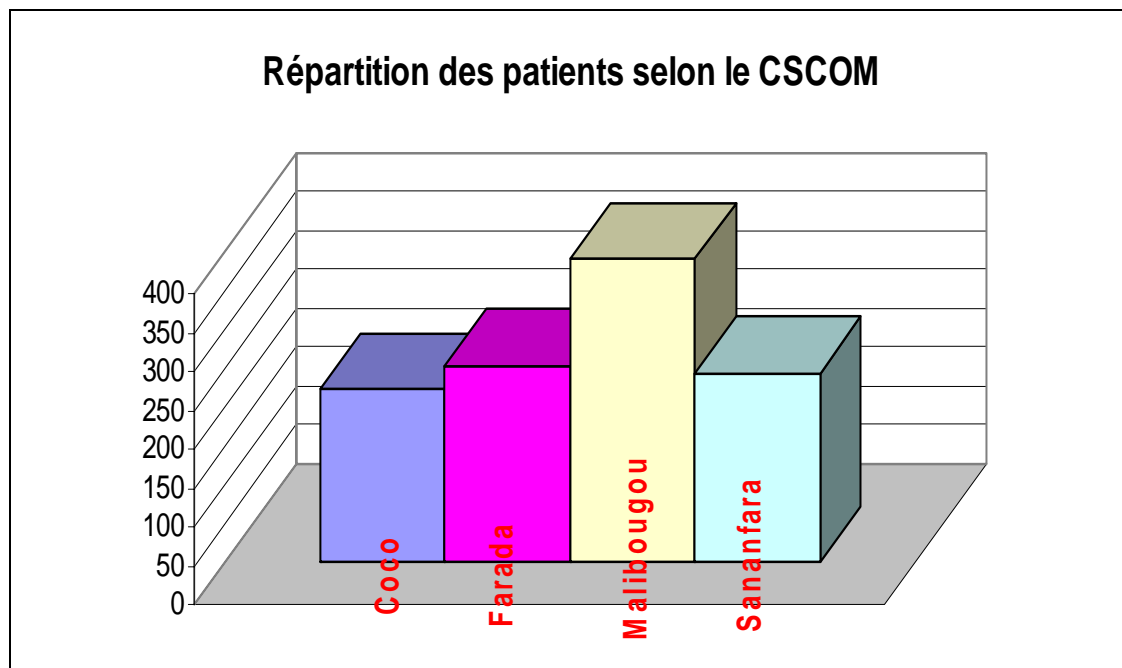
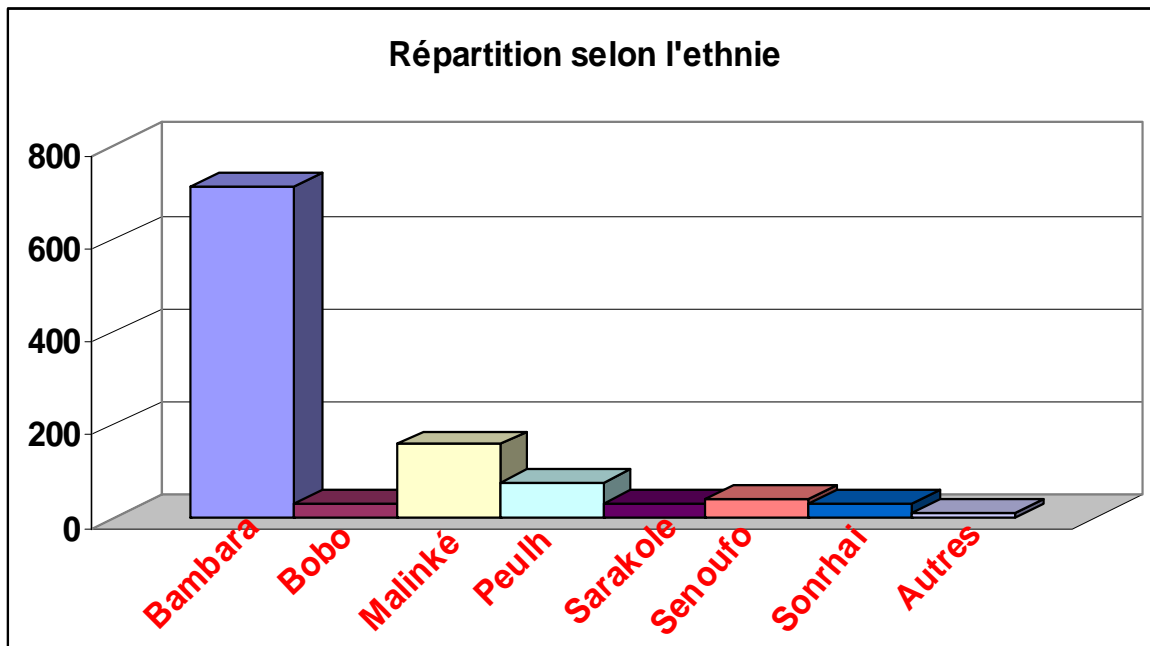


Tableau X : Répartition des patients selon ethnie

ETHNIE	EFFECTIF	POURCENTAGE %
BAMBARA	717	64,71
BOBO	31	2,80
MALINKE	168	15,16
PEULH	77	6,95
SARAKOLE	31	2,80
SENOUFO	42	3,79
SONRHAI	31	2,80
AUTRES	11	0,99
TOTAL	1108	100

Il ressort de ce tableau que 717 des patients consultés pendant l'enquête étaient des bambaras soit 64,71%.



I. CARACTERISTIQUES DE LA PRESCRIPTION

1 - Fréquence de la prescription :

Au cours de cette étude, sur un total de 2832 patients consultés, 1108 (soit 39.12%) ont bénéficié de la prescription d'antipaludiques.

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.

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

POSOLOGIE	NOMBRE	POURCENTAGE %
CORRECTE	1107	99,91
NON CORRECTE	1	0,09
TOTAL	1108	100

Ce tableau nous montre que dans 1107 prescriptions soit 99,91% la posologie était conforme.

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

DUREE	NOMBRE	POURCENTAGE %
CORRECTE	1044	94,22
NON CORRECTE	64	5,72
TOTAL	1108	100

Ce tableau montre que dans 1044 prescriptions soit 94.22%, la durée du traitement prescrit était conforme.

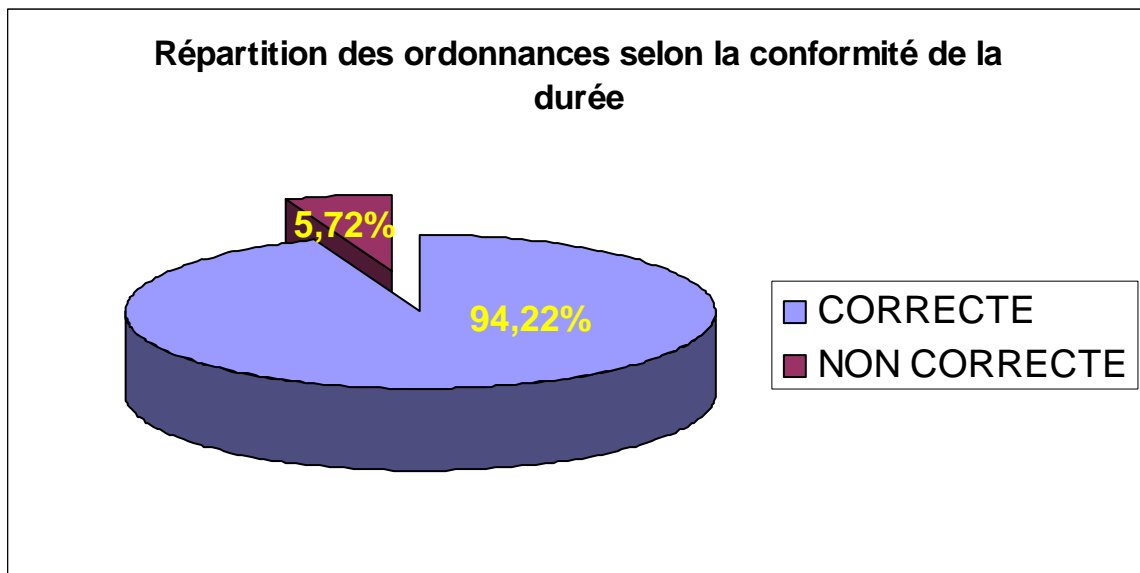
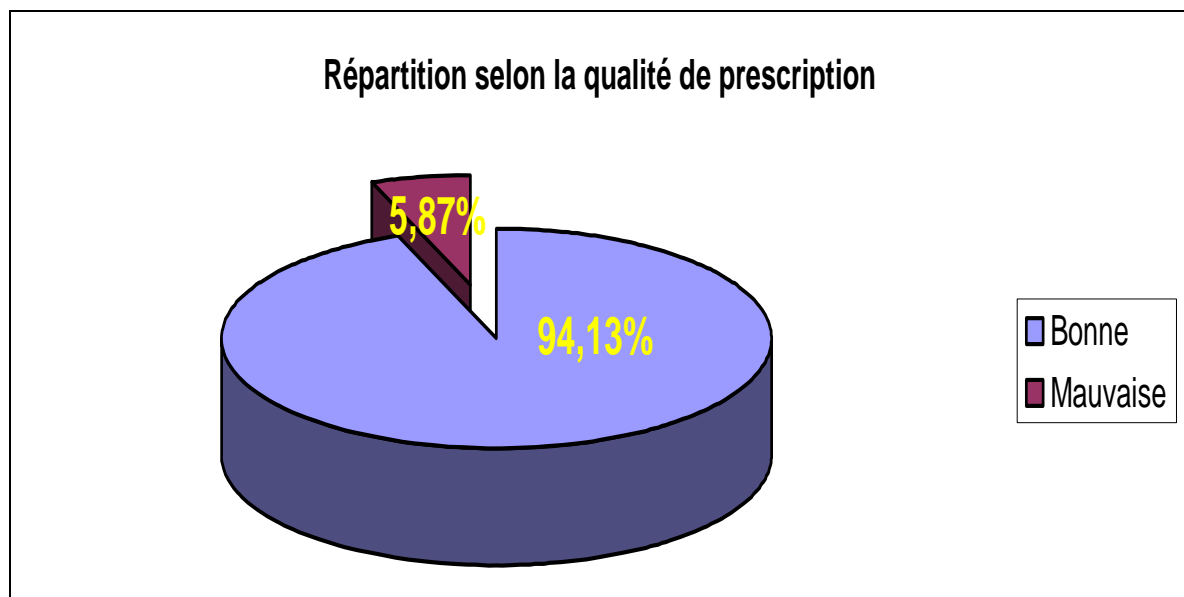


Tableau XIII : Répartition selon la qualité de prescription

QUALITE	NOMBRE	POURCENTAGE %
BONNE	1043	94,13
MAUVAISE	65	5,87
TOTAL	1108	100

A travers ce tableau, nous constatons que dans 1043 cas soit 94,13%, la prescription était de bonne qualité.



II. CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS

Tableau XIV : Répartition des antipaludiques selon la nature

NATURE	NOMBRE	POURCENTAGE %
DCI	928	83,75
SPECIALITE	179	16,25
TOTAL	1108	100

A travers ce tableau nous constatons que les antipaludiques en générique étaient les plus prescrits avec 928 prescriptions soit 83,75%.

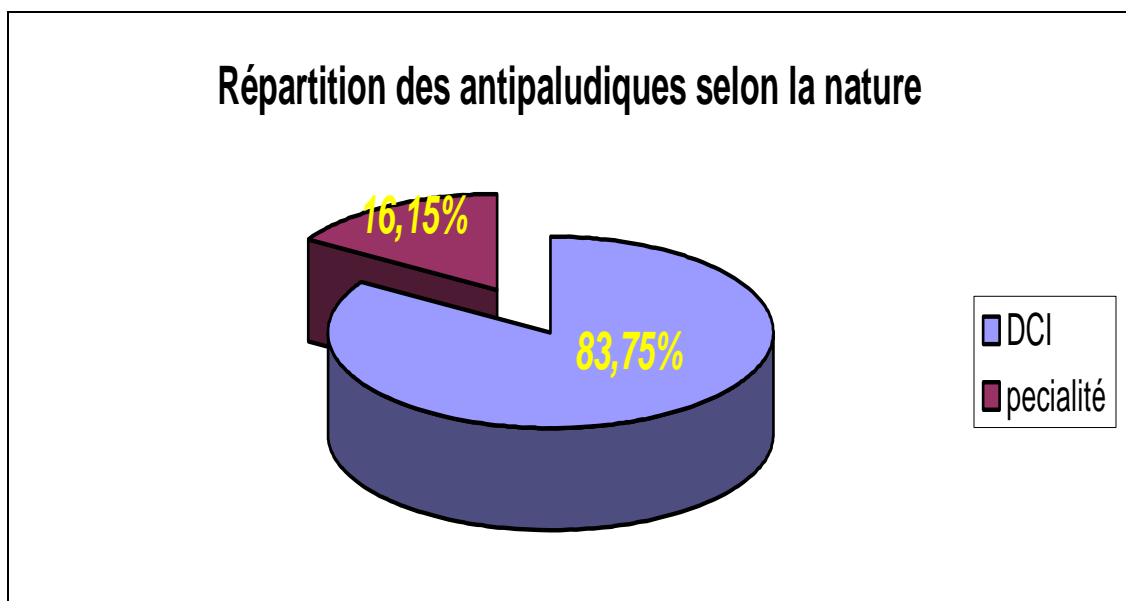


Tableau XV : Répartition des antipaludiques selon la prescription

ANTIPALUDIQUES	NOMBRE	POURCENTAGE %
AMODIAQUINE	242	21,84
ARTESUNATE	42	3,79
ARTEMETHER	11	0,99
CHLOROQUINE	116	10,47
SULFADOXINE + PYRIM	191	17,24
QUININE	506	45,67
TOTAL	1108	100

Ce tableau montre qu'une grande partie de la prescription d'antipaludique était constituée par la quinine avec 506 prescriptions soit 45,67%.

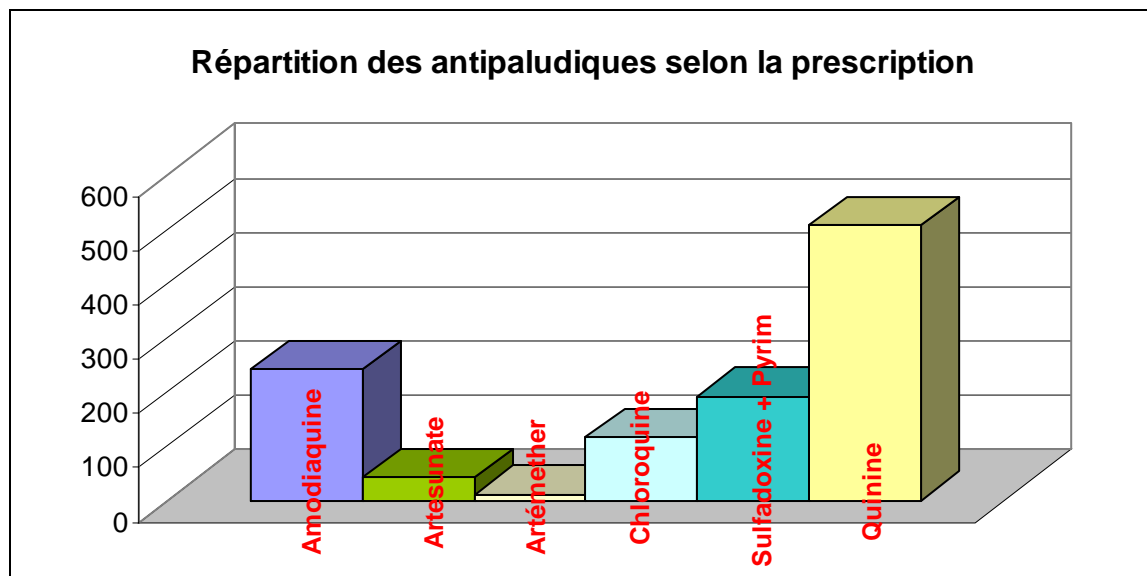


Tableau XVI : Répartition des patients selon la nature du paludisme

NATURE DU PALUDISME	EFFECTIF	POURCENTAGE %
PALUDISME SIMPLE	992	89,53
PALUDISME GRAVE	116	10,47
TOTAL	1108	100

Ce tableau montre que 992 patients consultés soit 89,53%, avaient un paludisme simple.

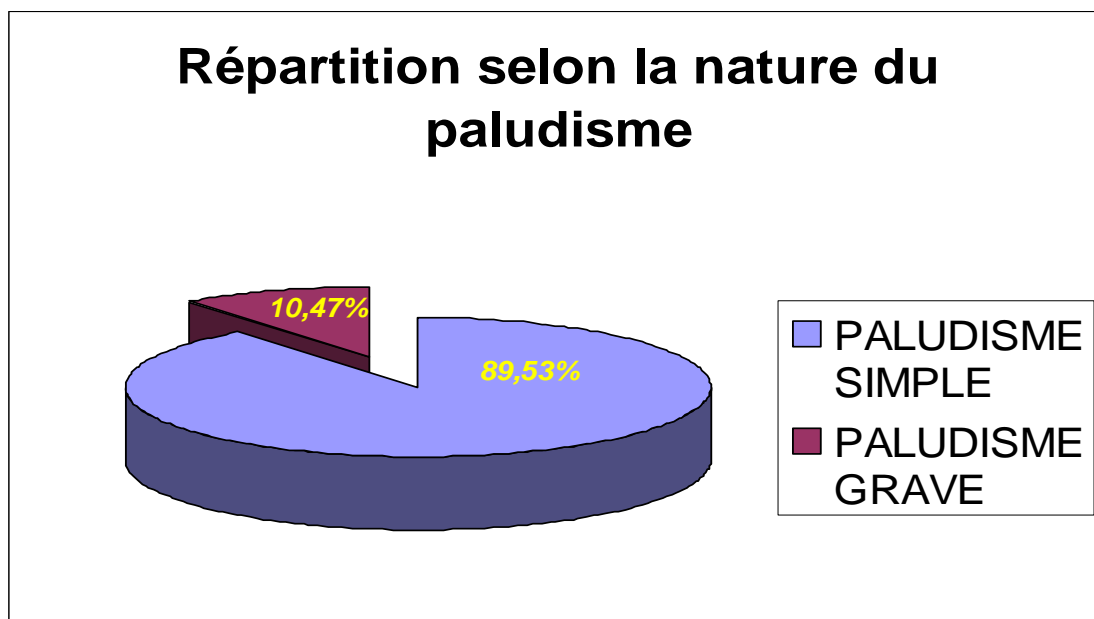


Tableau XVII : Répartition des ordonnances selon les associations au cours du traitement

Associations	NOMBRE	POURCENTAGE %
Antipaludique Seul	21	1,90
Antipaludique + Analgique Antipyrétique	696	62,81
Antipaludique + Antibiotique	21	1,89
Ap + Antidiarrhéique	11	0,99
Antipaludique +Analgique Antipyrétique +Antibiotique	63	5,69
Antipaludique +Analgique +Antibiotique +Antidiarrhéique	106	9,57
Antipaludique +Antibiotique +Antidiarrhéique	11	0,99
Antipaludique +Analgique Antipyrétique +Antidiarrhéique	179	16,16
Total	1108	100

Nous constatons à travers ce tableau que l'association analgique, antipyrétique et antipaludique était prédominante avec 696 prescriptions soit 62,81%.

Tableau XV III: Répartition des antipaludiques selon la forme galénique

FORME	NOMBRE	POURCENTAGE
COMPRIME	400	36,10
INJECTABLE	527	47,56
SIROP	179	16,16
SUPPOSITOIRE	2	0,18
TOTAL	1108	100

Ce tableau nous montre que le nombre d'antipaludiques prescrits sous forme d'injectable était le plus élevé avec 527 prescriptions soit 36,10%.

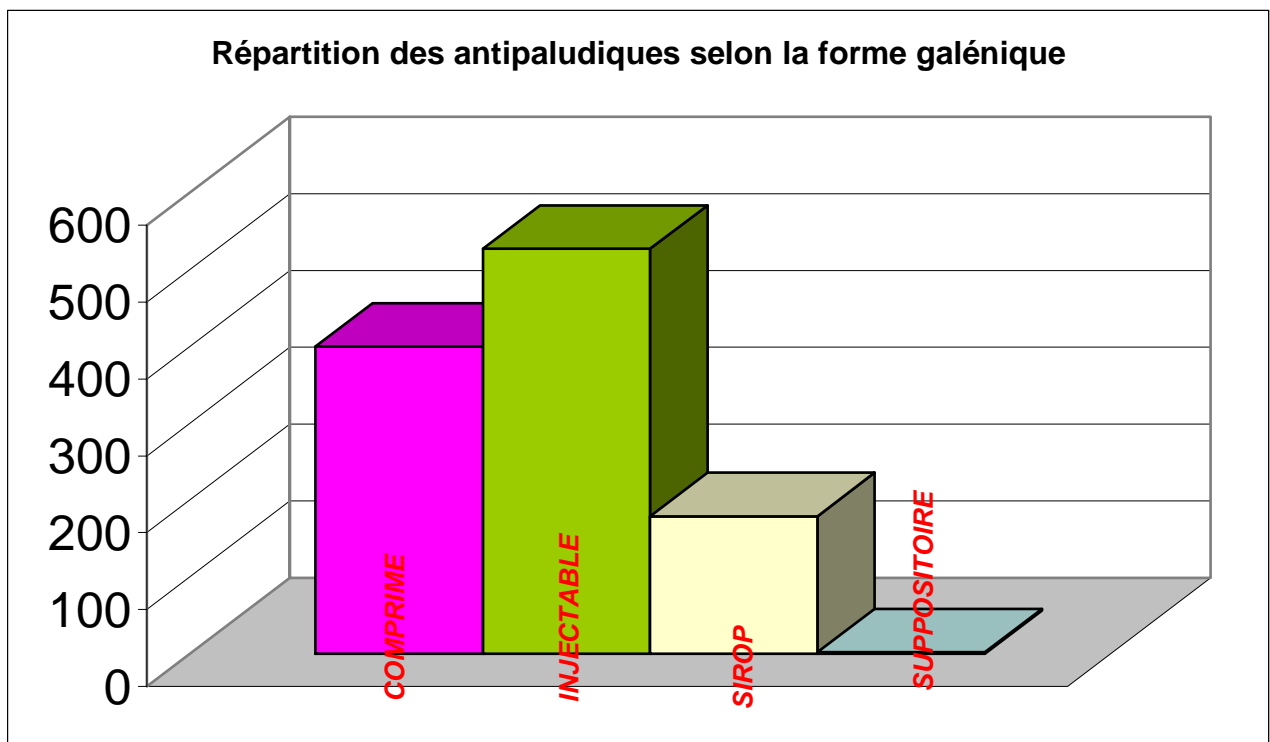


Tableau XIX : Répartition des ordonnances selon le prescripteur

PRESCRIPTEUR	EFFECTIF	POURCENTAGE %
INFIRMIER	42	3,79
MEDECIN	970	87,54
SAGE FEMME	74	6,68
AUTRE	22	1,99
TOTAL	1108	100

Ce tableau montre que dans 970 cas soit 87,54%, la consultation a été faite par un médecin.

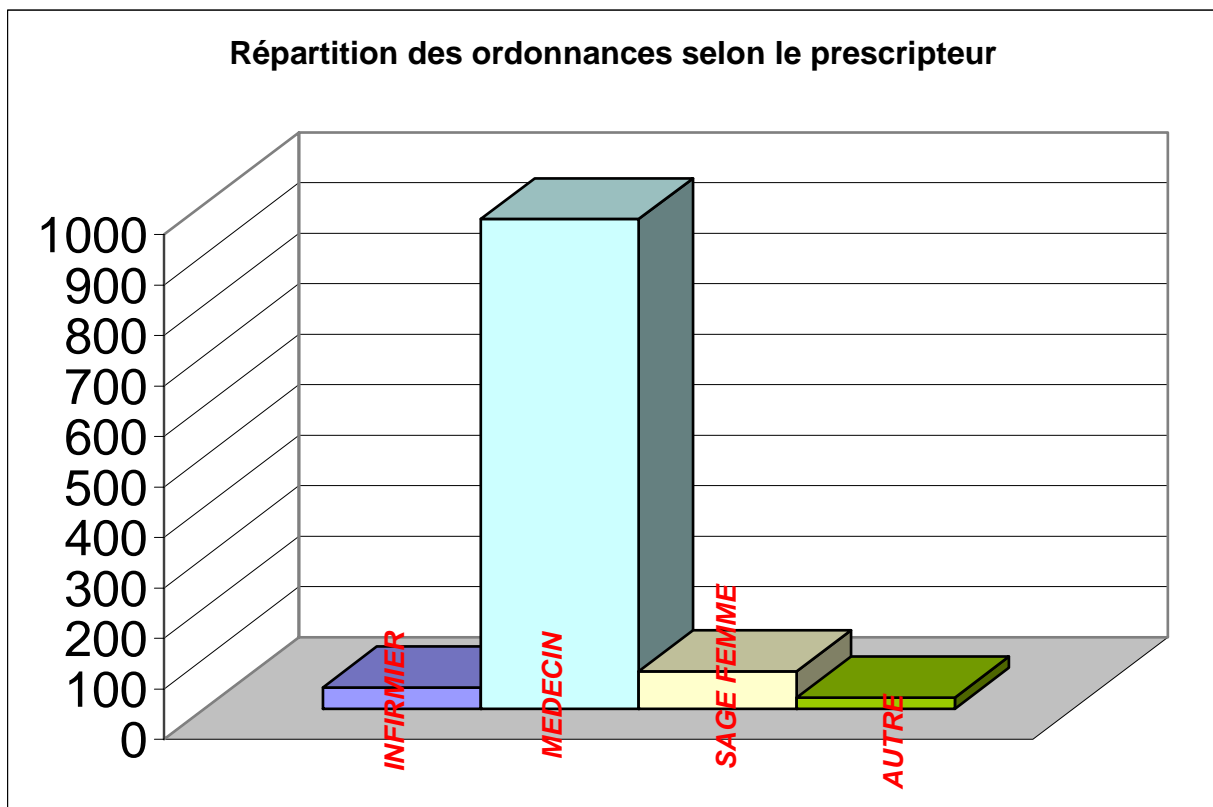
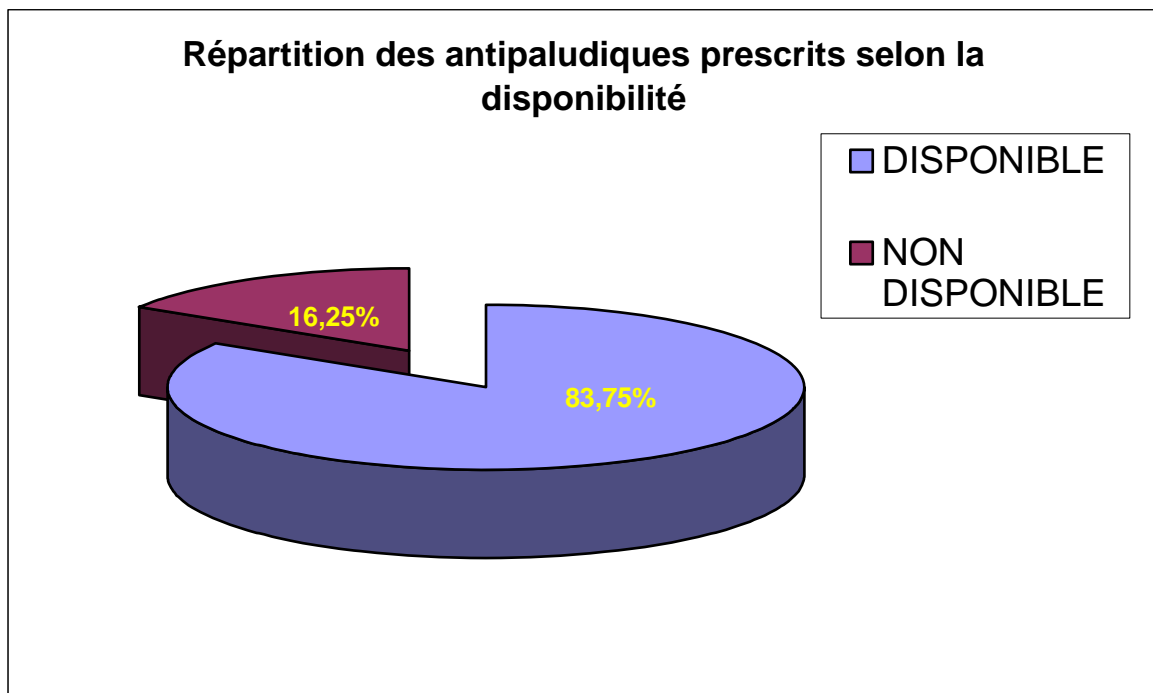


Tableau XX : Répartition des antipaludiques selon la disponibilité

ANTIPALUDIQUES	NOMBRE	POURCENTAGE %
DISPONIBLE	928	83,75
NON DISPONIBLE	180	16,25
TOTAL	1108	100

A travers ce tableau nous constatons que 928 antipaludiques prescrits soit 83,75% étaient disponibles au niveau des centres de prescription.



Commentaires et Discussions

Notre étude nous a permis non seulement de déterminer les paramètres épidémiologiques mais aussi d'avoir une vue large sur la consommation et la disponibilité des antipaludiques effectuées dans les CSCOM de la commune urbaine de Kati.

Cette large vision concerne essentiellement les identités thérapeutiques, les formes pharmaceutiques, les voies d'administration, les types du paludisme rencontrés, la disponibilité des antipaludiques et enfin la qualité de prescription.

Les résultats obtenus couvrent une période bien déterminée de l'année (octobre 2005 - mars 2006).

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

Au cours de notre étude il a été consulté au total 2832 patients dont 1108 ont bénéficié de la prescription d'antipaludiques.

1 - Aspects épidémiologiques :

1-1- Sexe :

Notre étude a révélé un sexe ratio en faveur du sexe féminin avec un effectif de 612 soit 55,23% (tableau V). Cette élévation serait due à la spécificité de notre étude qui était effectuée dans les salles de consultations curatives et prénatales. Ce résultat se rapproche de celui trouvé par Dr Cissé Ousmane [47] à l'infirmierie de Garnison de Kati en 2003-2004 qui a trouvé 57%.

1-2 - L'âge :

Les extrêmes ont été d'un mois pour le minimum et 76 ans pour le maximum. La tranche d'âge la plus touchée se situait à 15 ans et plus avec un effectif de 706 soit 63,72% (tableau VI), ceci semble être lié à une recrudescence de l'affection palustre pendant cette période et le fait que la majorité des enfants étaient dirigés vers la PMI.

1-2- Profession :

Les scolaires et les ménagères ont été les plus touchés avec respectivement 396 cas soit 35,74% et 224 cas soit 20,22% (tableau VII). Dr Cissé Ousmane à l'infirmierie de Garnison de Kati en 2003-2004 a trouvé 37,75% pour les scolaires [47].

Ces résultats semblent être liés au fait que les élèves des écoles fondamentales possèdent des cahiers de consultation au niveau des CSCOM et à la consultation prénatale.

1-3- Ethnies :

Les bambaras étaient les plus représentés avec un effectif de 717 soit 64,71% suivi des malinkés avec un effectif de 168 soit 15,16% (tableau VIII).

Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que la population de Kati est en majorité bambara et malinké. Dr Cissé Ousmane a trouvé pour les bambaras un taux de 41,56% [47].

1-4- CSCOM :

Le CSCOM de Malibougou a eu la plus grande fréquence avec 390 cas soit 35,20% (tableau IX). Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que l'aire de santé de Malibougou est vaste et composé de plusieurs villages.

2 - Caractéristiques de la prescription :

2-1- Fréquence :

Au cours de notre étude, il a été consulté 2832 patients dont 1108 ont bénéficié de la prescription d'antipaludiques, ce qui nous ont donné un taux de prescription d'antipaludiques de 39,12% (1108/2832).

2-2- Qualité de la prescription :

Au cours de notre étude, la posologie anormale et la durée non respectée du traitement dans la prescription, nous ont permis de relever certaines incorrections :

Un cas de posologie anormale soit 0,09%.

Soixante quatre cas de durée du traitement non correcte soit 5,72%.

Ces diverses incorrections ont été trouvées sur soixante cinq ordonnances soit 5,87% de la prescription des antipaludiques .

Notre faible pourcentage pourrait s'expliquer par le fait que la prescription s'effectuait sous la supervision du médecin dans la majorité des cas.

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

2-3- Caractéristiques des médicaments :

Au cours de notre étude, une grande partie de la prescription d'antipaludique était constituée par la quinine avec 506 prescriptions soit 45,67% (tableau XV).

Ce taux élevé de prescription de la quinine pourrait s'expliquer par sa large disponibilité, son faible coût et par ses propriétés pharmaco-thérapeutiques assez prononcées (antiparasitaire, antipyrétique). Dr Coulibaly Simon a trouvé un taux de prescription de 52,20% pour la quinine à Niono en 2002 [45].

2-3- Formes pharmaceutiques :

Au cours de notre étude, les formes D.C.I représentaient 928 prescriptions soit 83,75% de la prescription contre 180 pour les formes spécialités soit 16,25% (tableau XIV).

Cette augmentation des formes D.C.I serait justifiée par leur coût abordable mais aussi par leur disponibilité au niveau des CSCOM.

Les spécialités bien que chères étaient utilisées dans 180 des cas. Cette fréquence élevée de la prescription des spécialités s'expliquait par la disponibilité sur le marché de nouvelles molécules plus efficaces, mieux tolérées et sans résistance pour le moment.

2-4- Formes galéniques :

Les injectables et les comprimés étaient utilisés dans 927 cas soit 83,66%, les sirops 179 cas soit 16,16%, les suppositoires 2 cas seulement soit 0,18%. La voie orale reste la plus utilisée avec 579 cas soit 52,26% (tableau XV)

La fréquence élevée de la prescription des antipaludiques par la voie orale serait due à leurs administrations et à la conservation facile. Dr Yattasaye Amina a trouvé un taux de prescription de 63,39% en commune I de Bamako pour la forme comprimée [46].

2-5- Associations médicamenteuses :

Le traitement antipalustre dans les CSCOM au cours de notre étude, a nécessité l'établissement d'ordonnances médicales comportant le plus souvent plusieurs types de molécules. Cela est dû à la symptomatologie de l'affection palustre.

L'association d'antalgique antipyrétique à l'antipaludique était la plus élevée avec 696 cas soit 62,81% des cas.

Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que la fièvre est le principal signe clinique du paludisme.

Conclusions et Recommandations

Conclusions

Au terme de notre étude, nous pouvons conclure que :

- Dans les CSCOM de la commune urbaine de Kati, un nombre important des patients était constitué de sujet de sexe féminin, la tranche d'âge la plus représentée se situait à un âge supérieur ou égal à 15 ans, les bambaras étaient les plus représentés avec 717 patients soit 64,71% suivi des malinkés avec 168 patients soit 15,16%.
- Les activités menées les plus fréquemment rencontrées étaient constituées par les élèves et étudiants 396 patients, les ménagères 224 patientes soit des taux respectifs de 35,74% et de 20,22%.
- Parmi les sujets consultés 992 patients avaient un paludisme simple 89,53% contre 116 patients pour le paludisme grave soit 10,47%, et parmi eux 382 patients avaient la fièvre associée à la céphalée, soit 34,48%.
- Le CSCOM de Malibougou avait présenté le plus grand nombre de patients avec un effectif de 390 soit 35,20% ; suivi de celui de Farada 253 patients soit 22,84%.
- Les amino-4 quinoléines étaient les deuxièmes molécules prescrites avec 358 prescriptions soit 32,31%.
- La quinine était l'antipaludique le plus prescrit avec 506 prescriptions soit 45,67%.
- Les antipaludiques en générique avaient été les plus prescrits avec 928 prescriptions contre 180 pour les spécialités soit respectivement 83,75% contre 16,25%.
- Dans 928 prescriptions, les antipaludiques prescrits étaient disponibles au niveau des CSCOM soit 83,75%.
- La prescription était faite en grande partie par le médecin et la sage femme avec 1044 prescriptions soit 94,22%.
- Les injectables et les comprimés étaient les plus utilisés.
- L'étude avait aussi montré certaines incorrections sur 65 ordonnances soit 5,87% de la prescription.

En raison de l'utilisation abusive des antipaludiques dans l'automédication, leur vente libre dans les officines de pharmacies et les pharmacies par terre, ce chiffre ne représente qu'une infime partie de la consommation des antipaludiques.

Actuellement beaucoup de molécules antipaludiques font l'objet de résistance, à cet effet l'usage des antipaludiques pose un problème de santé publique.

Recommandations

Nous recommandons,

Aux patients

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

Aux personnels soignants

- D'accorder une plus grande attention aux conditions de prescription des antipaludiques.
- De promouvoir la tenue de séminaires visant les agents de la santé dans le cadre de la formation continue.

Aux autorités sanitaires

- D'initier des enquêtes périodiques dans l'intérêt de la santé publique sur la prescription et la consommation des antipaludiques au Mali.
- Renforcer la politique de médicaments génériques en les rendant disponibles et moins onéreux.
- Assurer un recyclage du personnel soignant pour mieux améliorer la qualité de la prescription.
- Doter les CSCOM d'un laboratoire d'analyse médicale.

Bibliographie

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 Avril 2000. WHO/CDS/RBM/2000.17
5. DOUMBO O. Epidemiologie du paludisme au Mali. Etude de la chloroquino-résistance. Essai de stratégie, contrôle basée sur l'utilisation des rideaux imprégnés de permettre associée au traitement systématique des accès fébriles. These de Doctorat, sciences biologiques (parasitologie, pathologie, écologie), MONPELLIER ,1992.
6. MARQUET I. Accessibilité aux Antipaludiques au Sénégal, Effet de l'introduction de l'association Artésunate/Amodiaquine. MEMOIRE DE DESS DE SANTE PUBLIQUE ; DAKAR 2003.
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. CORREA P ;BAH MD ;DIALLO S ;FALL KM ;SOW;N'DIAYE KIP;anthonioz P;ROFFI J. Paludisme et grossesse.XXIX congrès des gynécologues et obstétriciens de la langue française.Dakar(Sénégal),26-29 mai 1982.
10. DEMBELE H. Paludisme et grossesse, saisonnalité et relation avec le petit poids de naissance à Bougoula hameau (Sikasso, Mali).
11. GENTLINI M. Médecine tropicale : In Paludisme. 5ème édition. Paris. Flammarion Medecine-sciences 1993 : pp 91-122.

12. BRICAIRE F ; WOLFF M et CHARMOT G. –Paludisme - Edition Techniques - Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Thérapeutique, 25064 A10, 11-1990, 12p.
13. CHARMOT G - Antipaludiques.- Sem. Hop., éd., Paris, 1987, 63,1435-1452.
14. FELIX H., AMBROISE - THOMAS P., CARNEVALE P., MOUCHET J.- Paludisme. Traitement.- Encycl. Méd. Chir., éd., Paris, Maladies Infectieuses, 8089 A10, 9-1984,17p.
15. WARHURST D.C. - Antimalarial drugs. An update. - Drugs, 1987, 33, 50-65.
16. 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.
17. 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.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 FRABSEN G., ROUVEIX B., Le BRAS J ET al. –Divided-dose kinetics of mefloquine in man.-Br.J.Clin.Pharmacol., 1989, 28,179-184.
- 21 FLEMING A.F.-Antimalarial prophylaxis in pregnant Nigerian women.- Lancet, 1990, 335, 45.
- 22 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.
- 23 OMS 1984. La Chimiothérapie du Paludisme, 39-74.

- 24 TRAORE F.1999.Evaluation de l'activité antimalarique de *Glinus oppositifolius*, *Nauclea Latifolia*, *Mitragyna inermis*, trois plantes utilisées en médecine traditionnelle au Mali.Thèse de Doctorat Université de la Méditerranée, Marseille II, pp199.
- 25 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
- 26 TOROK M.E; WHITE N.J; KRISHNA S.1992, intra-rectal artemether is efficacious in *Plasmodium falciparum* infection in rats.Abstract of 13th international congress for tropical medicine and malaria. THAILAND 1992.
- 27 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.
- 28 PLAT M; Ythier P; Denes I.1995 Résumé dossier Arsumax comprimés à 50mg Sanofi WINTROP AMO 46p.
- 29 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.
- 30 Touze J.E; Henos; P; Foucarde; L. 1998 Accès paludisme simple, la revue du praticien 48, 269-272.
- 31 PANG L., LIMSOMWONG N., SINGHNAJ P.-Prophylactic treatment of vivax and *falciparum* malaria with low-dose doxycycline.-J.Infect. Dis., 158, 1124-1127.
- 32 DRYSDALE S., PHILIPS-HOWARD P., BEHRENS R.-Proguanil, chloroquine and mouth ulcers.-Lancet, 1990, 335, 164.
- 33 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.
- 34 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.

- 35 PHILIPS-HOWARD P.A., PORTER J., BEHRRENS R.H.-Epidemic alert: malaria infections in travellers from west Africa.-Lancet, 1990. 335? 119-120.
- 36 GAY F., BINET M.H., BUSTOS M.D. ET AL. –Mefloquine failure in child contracting falciparum malaria in west Africa; - Lancet, 1990, 335, 120-121.
- 37 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.
- 38 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.
- 39 BRUCE-CHWATT L.J- La chimiothérapie anti-paludique cent ans après Laveran. Problèmes et perspectives.- Méd.Trop., 1990, 28, n°149-656.
- 40 FELIX J., NOZAIS J.P et GENTILINI M. - Mise au point sur le traitement actuel du paludisme. concours Méd., 1980, 103, 1075-1079.
- 41 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.
- 42 SEED T.M ET KREIER J.P. – Erythrocyte destruction mechanisms in Malaria. In Malaria. - Academic Press, edit. London, 1980, 2, 1-46.
- 43 BROWN K.N. et BROWN I.N. - Immunity to malaria: antigenic variation in chronic infections of Plasmodium Knowlesi.-Nature (London), 1965, 208, 1286-1288.
- 44 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.
- 45 Simon Coulibaly : Attitudes et pratiques du personnel de santé devant les cas présumés de paludisme dans le cercle de Niono.
Thèse d'état en pharmacie, Bamako 2002.

46 Yattasaye Amina : analyse de la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans les centres de santé de référence du district de Bamako : cas des communes I, IV, et V.

Thèse d'état en pharmacie.

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

Thèse d'état en pharmacie 2003-2004.

48 FRISK- HOLMERM M, BERGKVIST Y., DOMEIJ6NYBERG B.

- Chloroquine serum concentration and side effects: evidence for dose dependent kinetics. – Clin. Pharmacol. Ther. 1979,

49 ROUVEIX B., BRICAIRE F. MICHON C M.E et coll. _ mefloquine and an acute brain syndrome. _ Ann. Intern. Med. 1989, 110 ,577-578.

Amères

Fiche signalétique

NOM : TANGARA

PRENOM : Abdoulaye

TITRE DE LA THESE : Prescription et disponibilité des antipaludiques dans les CSCOM de la commune urbaine de kati.

ANNEE : 2003-2004

VILLE : Kati

PAYS D'ORIGINE : Mali

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

SECTEUR D'INTERET : Parasitologie

RESUME :

D'octobre 2005 à mars 2006, nous avons fait une étude sur la prescription et la disponibilité des antipaludiques dans les CSCOM de la commune urbaine de Kati.

Notre étude a concerné 1108 cas.

La quinine a été l'antipaludique le plus prescrit avec 506 prescriptions soit 45,67 %.

Les formes galéniques les plus utilisées étaient les injectables et les comprimés avec au total 927 prescriptions soit 83,66 %.

Dans 928 prescriptions soit 83,75 %, les antipaludiques prescrits étaient disponibles au niveau des CSCOM.

Prescription et Disponibilité des Antipaludiques dans les Centres

De Santé Communautaires de Kati.

Fiche d'enquête N° :

I. Identification du patient :

N° du dossier :

Nom :

Prénom :

Age :

Ethnie :

Scolarisé(e) Oui :

Sexe :

Non :

Profession :

Résidence :

II. Motifs de consultation :

1- Signes cliniques :

Fièvre :

Vomissement :

Céphalée :

Courbature générale :

Nausée :

Diarrhée :

2- Autres signes :

3- Antécédents :

Angine :

Diabète :

Traumatisme :

Ulcère :

Dermatoses :

Maladies cardiovasculaires :

III. Nature du paludisme :

Accès palustre simples :

Accès palustre pernicieux :

IV. Prescription :

La liste des médicaments prescrit à la suite de la consultation :

Libellé :

Forme :

Dosage :

Quantité :

1- Antipaludiques Schizonticides :

Nom : Forme : Posologie : Disponible au centre : Oui : Non :

2- Antipaludiques gamétocides :

Nom : Forme : Posologie : Disponible au centre : Oui : Non :

3- Effets secondaires observés :

V. PRESCRIPTEUR :

Médecin : Infirmier : Sage femme : Autres :

Kati, le.....200...