

UNIVERSITE DE BAMAKO

**Faculté de Médecine, de Pharmacie et
D'Odontostomatologie**

Année Universitaire : 2007-2008

Thèse

N° :.....

TITRE

**FREQUENCE DE PRESCRIPTION DES
ANTIPALUDIQUES DANS LE CENTRE DE
REFERENCE DE KATI « DE DECEMBRE 2006 A
FEVRIER 2007 ».**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le.....

Devant la faculté de Médecine, de Pharmacie et
d'Odontostomatologie

Par Mlle. Kadiatou D. DEMBELE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN PHARMACIE
(Diplôme d'Etat)

JURY :

PRESIDENT : Pr. Moussa HARAMA

**MEMBRES : Dr. Seydou DOUMBIA
: Dr. Nouhoum DIALLO**

DIRECTEUR DE THESE : Pr. Amadou DIALLO

Introduction

Le paludisme est l'une des maladies les plus répandues et les plus connues de la planète. A cet effet plusieurs recherches ont été faites en vue de la lutte contre sa prolifération.

Bien que l'humanité ait eu de l'espoir 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 l'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 davantage 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 causée 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, 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 progressivement à d'autres molécules antipaludiques, il existe 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 d'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 bases d'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).

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

Selon l'OMS, plus de deux milliards de personnes sont exposées à l'infection palustre soit près de 30% de la population mondiale. L'Afrique ne représentant que 10% de cette population mondiale présente à elle seule 85% des cas mondiaux (7).

Au Mali le paludisme est responsable de près de 35% des motifs de consultation, d'anémies sévères, d'avortements spontanés, des hypertrophies fœtales, des absentéismes au travail et à l'école (8,9,10).

Nous pouvons introduire cette étude dans le but de connaître la fréquence de prescription des antipaludiques dans le Centre de Référence de Kati.

Nous nous sommes fixés les objectifs suivants.

OBJECTIFS

Objectif général :

- Etudier la fréquence de prescription des antipaludiques dans le centre de référence de Kati de Décembre 2006 à Février 2007.

Objectifs spécifiques :

- Déterminer la fréquence de la prescription des antipaludiques dans le Centre de Référence de Kati.
- Déterminer le nombre de patients ayant consulté pendant les périodes de l'étude et ceux ayant bénéficié d'un traitement antipaludique.
- Apprécier la qualité de prescription des antipaludiques.
- Faire des propositions pour améliorer l'utilisation des antipaludiques.

GENERALITES

1-DEFINITION DU PALUDISME :

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 appartenant à l'ordre des diptères de la famille des culicidae et du genre **Anophèles**.

Les vecteurs majeurs sont : *Anophèles gambiae* (Sl), *Anophèles funestus* , *Anophèles maculpennis*, *Anophèles arabiensis* (11).

3- AGENT PATHOGENE :

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

Chez l'homme il ya quatre espèces plasmodiales : *Plasmodium falciparum* , *Plasmodium vivax* , *Plasmodium ovalae* , *Plasmodium malariae*.

Plasmodium falciparum qui est le plus méchant, donc qui tue, est malheureusement le plus répandu en Afrique tropicale (11).

4- CYCLE EVOLUTIF DES PLASMODIES (12):

Les plasmodies sont des parasites intracellulaires. Leur cycle de reproduction est complexe et se déroule chez deux hôtes obligatoirement : l'homme et l'anophèle femelle.

4 .1- CHEZ L'HOMME :

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

4- 2 – CHEZ L'ANOPHELE :

Le moustique s'infecte en effectuant un repas de sang sur un sujet porteur de gamétocyte. Le cycle sporogonique ne s'effectue que si l'anophèle appartient à une espèce appropriée. Les macro gamétocytes quittent les érythrocytes, réalisent leurs divisions chromatiniennes et se transforment en gamètes haploïdes ou gamètes femelles. Les micro gamétocytes après une série très rapide de division donnent des gamètes males. Les gamètes males et femelles, après fécondation donnent un zygote appelé ookinète . Cet ookinète s'enfonce dans l'épithélium digestif du moustique et se fixe au niveau de sa face externe formant l'oocyte. Après deux à trois jours, il s'entoure d'une paroi épaisse et

subit une méiose. Après plusieurs mitoses sont formés des sporozoïtes, libérés par éclatement d'oocytes et regagnent la glande salivaire du moustique d'où ils seront injectés lors de la piqûre infectante.

5- LA PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME (41,42):

La symptomatologie du paludisme dépend de plusieurs facteurs.

5.1- ACCES PALUSTRE SIMPLE :

La fièvre a une allure continue et est généralement modérée. Son cycle se synchronise et la libération se répète. Le facteur déclenchant de la fièvre est la libération, au moment de l'éclatement des hématies parasitées du pigment malarique qui se comporte comme une substance pyrogène agissant sur les centres biliaires, la thermo-regulation . Pour une part l'anémie résulte évidemment de l'éclatement des hématies parasitées.

5-2- NEURO PALUDISME :

C'est la forme grave du paludisme.

La physiopathologie des formes graves est due à l'adhérence des globules rouges parasités ou non dans l'endothélium ceci entraîne une obstruction des vaisseaux.

Il ya la production des cytokines inflammatoires comme les interférons ϕ et δ .

La multiplication massive du parasite dans le sang est responsable de quatre phénomènes :

-La libération des globules rouges parasités entraînant une hémolyse et une anoxie anémique.

-L'éclatement des substances pyrogènes dans la circulation sanguine entraîne la fièvre.

-La formation de Knobs responsable de la cytoadhérence , séquestration des globules rouges et l' anoxie circulaire .

-La production de cytokines qui entraîne un ralentissement du métabolisme cellulaire et l'anoxie cytotoxique.

5-3- COMPLICATIONS RENALES:

Ce sont les atteintes rénales au cours du paludisme .A l'opposé de ces glomérulonéphrites aiguës, les lésions progressives, chroniques sont caractéristiques du paludisme à *PLASMODIUM 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 *PLASMODIUM malariae* est susceptible d'aboutir à ces atteintes chroniques.

Par ailleurs, il est possible que les dépôts d'immuns complexes ne soient pas le seul mécanisme physiopathologique mais qu'interviennent également des phénomènes auto-immuns liés notamment à des communautés antigéniques entre des constituants plasmodiaux et des substances telles que l'ADN (il faut d'ailleurs remarquer que des titres élevés d'anticorps anti- ADN sont fréquemment retrouvés chez les sujets vivant en zone d'endémie palustre).

5-4-SPLENOMEGALIE TROPICALE :

Elle est caractérisée par une importante augmentation du volume de la rate associée à un taux élevé d'IgM. La rate est chargée de débarrasser de l'organisme aussi bien des pigments malariques que des débris érythrocytaires.

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

En zone d'endémie, elle entraîne des conséquences évidemment considérables (fréquences et gravités 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 PATHOLOGIQUE DU PALUDISME (42, 41) :

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

- **La Rate** : c'est la glande située en arrière de l'estomac.
 Elle est toujours augmentée de volume dans le cas du paludisme, elle est molle (nonchalant), 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 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** : c'est une substance grasseuse. Elle est macroscopiquement brunâtre. A l'examen microscopique on note des sinus très dilatés avec des nombreuses cellules pigmentées, « les leucocytes melanifères ».La réaction normoblastique est constante et des 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** : il est augmenté de volume, et présente une congestion importante, une couleur gris foncée ou ardoisée et devient compacte.
 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 qu'alors des accès pernecieux ou parfois des fièvres rémittentes bilieuses. On peut alors observer des stades variables de dégénérescence allant de la simple vacuolisation jusqu'à l'apparition de foyer de nécrose disséminée ou centro-lobulaire .
- **Les Reins** sont au départ peu atteints dans le paludisme. Cependant au cours des accès pernecieux, les capillaires glomérulaires et interstitiels sont encombrés d'hématies parasitées et il existe une hyperplasie endothéliale.Dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique, des lésions non spécifiques de tubulopathie aiguë apparaissent .Enfin, le syndrome néphrotique associé au paludisme à *P.falciparum* est d'origine immuno-pathologique .
- **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 les placentas 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 ardoisée, œdème et foyers de ramollissement. Histologiquement, la congestion et la vasodilatation sont intenses, avec des capillaires encombrés d'hématies parasitées et parfois thrombosés. Il existe des infiltrats lymphocytaires diffus ou pericapillaires, avec des cellules chargées en pigment malarique. Des lésions nécrotiques, plus ou moins tendues, bordent les capillaires thrombosés .

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 phénomènes : présence d'anticorps d'origine maternelle , hémoglobine fœtal 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 aiguë fébrile « cérébral malaria » peut survenir brusquement ou au contraire très progressivement , après une phase d'accès simple .La forme typique est celle d' un coma fébrile (41,42°C), l' intensité variable , allant de l'obnubilation au coma caris .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 hyperproteïnorrhée 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.

7-2- PALUDISME VISCERAL EVOLUTIF :

Provoqué par *P. falciparum* et, plus rarement, *P. vivax*, il survient chez des sujets ne disposant d'aucune protection immunologique (pré munitio) ou chimiothérapie 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, œdème) et splénomégalie. En dehors de l'anémie, l'examen hématologique révèle une neutropénie, une hypoplaquettose et il existe une Hyper-Gama globulinémie.

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.

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 , 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 du à plusieurs espèces plasmodiales :**

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

- **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'épitéxie 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 certains cas d'amibiase hépatique, correspond à un diagnostic souvent très difficile.

7-6 - FORME ETHIOLOGIQUE :

- **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 générale. 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 classique. En revanche, les stades typiques, frisson, chaleur 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 ré infestations 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.

En fonction de la durée de l'incubation, de la fréquence et de nombre de rechutes, de l'existence entre ces rechutes de période 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.

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

- **Paludisme à *P.ovalae* :**

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

- **Paludisme à *P .malariae* :**

Habituellement bénin bien qu'il puisse provoquer certaines complications rénales ,ce paludisme est essentiellement marqué par la périodicité particulière des accès fébriles et par la très longue durée de son évolution. L'incubation n' est jamais inférieure à 18jours 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 accès peuvent survenir des périodes atteignant 40 à 50 ans. Il semble bien s'agir de reviviscences et non pas de rechutes, la reprise de multiplication endo-érythrocytaire ne se faisant pas à partir de formes plasmodiales intra-hépatique. Il est cependant difficile d'admettre que les Plasmodium puissent persister uniquement dans le sang pendant des périodes aussi longues. Peut-être existent-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 ces complications.

Cliniquement, il s'accompagne d'accès souvent atypique. 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 »). Même lorsque la fièvre est modérée, les sueurs sont toujours très importantes mais la conséquence classique frisson chaleur –sueurs n'est qu'exceptionnellement réalisée. Des troubles digestifs et/ou pulmonaires peuvent égarer le diagnostic. A l'examen, on note outre un herpès labial, une hépatomégalie et une splénomégalie qui n'apparaissent cependant qu'après un certain délai d'évolution.

En absence de traitement, cette évolution peut être spontanément favorable après 2 à 3 semaines, la fièvre devenant alors plus ou moins intermittente. Cependant, peuvent survenir plusieurs complications et particulièrement un

accès pernicieux. En l'absence de reinfestations, il n'existe habituellement pas de risque rechutes au-delà du 6^{ème} mois.

Les fièvres rémittentes correspondent à des infections massives et à une forme aggravée du syndrome précédent : hypotension, émissions d'urines rares et albumineuses. Parfois, surviennent un ictère, des vomissements bileux, 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 les faciès épidémiologiques.

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

- **Paludisme de la femme enceinte :**

Il est toujours potentiellement grave étant donné l'immuno-depression 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'enfant 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 parasitemies dans le sang du cordon, mais cette transmission n'aboutit à un paludisme de l'enfant que dans un petit nombre de cas. En effet, la parasitémie chez le fœtus puis chez l'enfant est limitée par toute une série de mécanismes dont les 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 immunes, comme cela se produit pour des gestantes récemment arrivées en zone d'endémie et qui ne suivent pas régulièrement une chimioprophylaxie anti palustre. Cliniquement, le paludisme congénital est extrêmement protéinoforme. Fréquemment asymptomatique, ou pauci-symptomatique, 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 pernicioeux 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 quelque fois élevée, ils peuvent ne présenter aucune manifestation clinique de paludisme ou bien, seulement des accès fébriles atypiques espacés. Cependant, des manifestations viscérales peuvent accompagner ce paludisme apparemment bénin (splénomégalie tropicale). En outre, l'immunité acquise n'est dans le paludisme qu'un phénomène très instable (prémunition) qui peut disparaître après une chimioprophylaxie prolongée et après un séjour de plusieurs mois en zone non endémique ou, inversement, s'avérer insuffisant lorsque le sujet émigre dans une zone où la transmission est plus intense que dans son pays d'origine.

- **Paludisme des sujets 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 des régions plus ou moins récemment « éradiquées ». La transmission se fait par des anophèles infestant, provenant de zones endémiques et transportées à l'intérieur d'avion. Une éventuelle transmission par des anophèles locaux infectés en piquant un voyageur a été également évoquée. Dans la plupart des cas observés, il est impossible de trancher définitivement entre les deux modes possibles de transmission qui 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 paludisme 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 DONALSD 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 de 4 à 6 mois (zone soudano guinéenne).
 - La zone de transmission saisonnière courte de 3 à 4 mois (zone soudano sahélo soudanienne.)
 - La zone de transmission sporadique voir épidémique (zone saharienne) correspondant aux régions du nord (Gao, Tombouctou , et Kidal),

certaines localités des régions de Koulikoro (Nara) , et Kayes (Nioro, Yelimani).

- La zone de transmission bi ou plurimodale saisonnière du delta intérieur et des barrages (Sélingué, Manantali, et Markala).
- La zone de transmission faible, peu propice à l'impaludation en milieux urbains comme Bamako.

9- REPARTITION GEOGRAPHIQUE DANS LE MONDE (7, 12) :

L'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 ou 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 ou l'on rencontre les espèces *P. vivax*, *P. falciparum* et *P. malariae*. Dans toute l'Afrique inter-tropicale, le paludisme est meso, hyper ou holo-endémique avec des modalités épidémiologiques évidemment variable suivant les cas. Dans ces zones, coexistent seulement *P. falciparum* et *P. malariae* et, de façon beaucoup plus rare, *P. ovalae*. En revanche, *P. vivax* est pratiquement inexistant (rôle du groupe sanguin Duffy sur la non réceptivité à cette espèce plasmodiale) sauf en Madagascar. Toutes les îles de l'océan indien sont largement impaludées (y compris l'Iles Maurice ou l'affection a été un moment éliminée).

Amérique :

L'Amérique du nord est indemne de paludisme. L'affection est par contre fréquente en Amérique centrale et en Amérique du sud ou au moins dans certaines zones, elle paraît même en extension, n'épargnant que les régions donc l'altitude est trop élevée pour permettre la transmission. Par ailleurs les zones de résistance et des poly résistances de *P. falciparum* à différents antipaludiques de synthèse ne cesse de s'étendre en Amérique latine ou, historiquement sont d'ailleurs apparues les premières souches résistant (1960).

Océanie :

Certaines sont maintenant éradiquées (foyers résiduels australiens). Des îles sont totalement indemnes de l'affection (nouvelle – Calédonie, nouvelle

Zélande, Tahiti). D'autres, au contraire, sont les sièges d'une transmission quelque fois intense (Nouvelle – guinée, Iles Salomon, Vanuatu).

Asie

Le paludisme existe pratiquement partout. Au proche – orient, le niveau de transmission était assez faible. Dans plusieurs pays, il connaît une brutale augmentation. 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 ses pays (Laos, Vietnam, Thaïlande) que ce sont multipliées les souches résistantes de *P. falciparum* dont l'aire de répartition s'est très rapidement élargie, s'implantant progressivement dans le sous continent indien et, de là, commençant à être introduite en Afrique de l'est ou cependant les cas de résistance demeurent encore peu nombreux.

Europe

Depuis la fin de la deuxième 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 ont même entraîné une reprise limitée de la transmission autochtone, heureusement vite éliminée (Corse, 1970) .

10- LES GROUPES A RISQUES (7-8) :

- Les enfants vivant dans les zones de forte endémicité en particulier les moins de 6 ans.
- Les femmes enceintes non immunes (risque élevé de complication).
- Les femmes enceintes semi immunes en particulier les prémigestes (risque d'anémie sévère).
- 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 *P. falciparum* qui se rendent dans une région impaludée : le voyageur peut être à l'intérieur du même pays ou entre plusieurs pays :
- Séropositif et maladie du sida.
- Drépanocytose.

11- DIAGNOSTIC AU LABORATOIRE (11, 12) :

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 1 cm², puis longuement séchée, enfin déshémoglobinisée et colorée au May- Wald-Giemsa et examinée 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.

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 gametocides à but prophylactique et les antipaludiques schizonticides utilisés à but curatif et prophylactique.

II-LES ANTIPALUDIQUES :

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

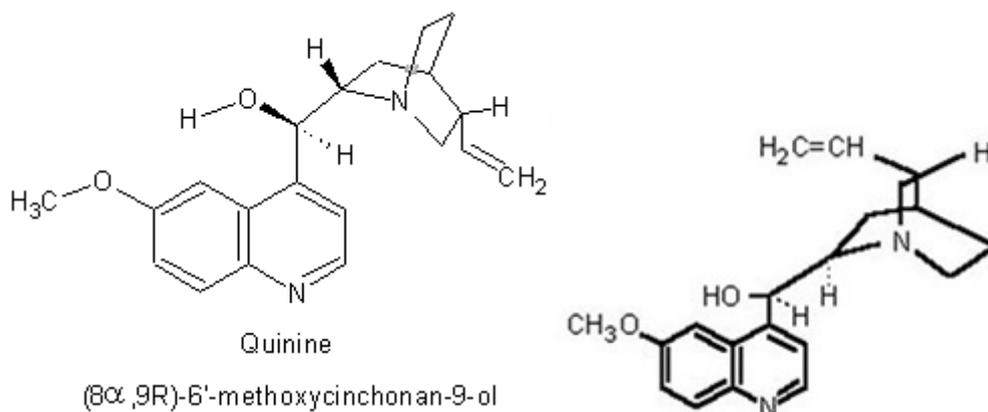
CLASSIFICATION DES ANTIPALUDIQUES :

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

Les schizonticides :

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

1-LA QUININE ET DERIVES (14, 8, 13, 15,12) :



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 perfusion intraveineuse. Elle n'a pas d'activité sur les gamètes .***P . vivax, P . ovalae, 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. Cet produit se concentre dans le plasma et se fixe sur les hématies dans les quels 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 mérozoites libres dans le plasma ou encore des trophozoites avant leur transformation en schizontes. Elle n'a pas d'action biologique sur les gamétocytes.

C'est un produit préconisé dans le 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 modification, 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 formes de métabolites hydroxylés.

1-5-EFFETS SECONDAIRES :

Les effets secondaires sont marqués par :

Des céphalées intenses, des brouillards visuels, des vertiges , et bourdonnements d' oreilles , 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 300 mg, 125 mg et de 500 mg.
- Ampoules injectables dosées à 125 mg, 250 mg, 500 mg, 100 mg, 400 mg.

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

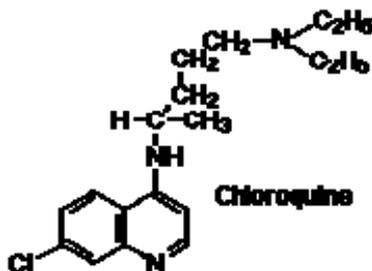
Quinidine :

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

2-LES AMINO-4QUINOLEINES (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, même actuellement, les antipaludiques les plus utilisés.



Amodiaquine

2-1-PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

Les amino-4 quinoléines sont les schizonticides les plus efficaces, les plus maniables et les moins onéreux.

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 schizonticides de la phase endo-érythrocytaire .Le mécanisme de résistance se situerait au niveau de la pénétration dans le parasite, par un phénomène de membrane.

Ils n'ont pas d'action sur les formes exo-érythrocytaires .Leur pouvoir gamétocide est nul pour le *P.falciparum*, **très** faible, et discuté pour les autres espèces plasmodiales.

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

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 mélanines, les lysozymes et les cellules du parenchyme hépatique .Leur concentration plasmatique est l'ordre de 30 microns de base /litre de sang .Elle est atteinte entre 2 à 3 heures après administration par voie orale et en 15mn par voie intramusculaire .Environ les 10% sont excrétés dans les selles et 56% dans l'urine.

2-4-EFFETS SECONDAIRES :

Les effets secondaires sont minimes, et sont marqués par des céphalées, des prurits et des bourdonnements d'oreilles.

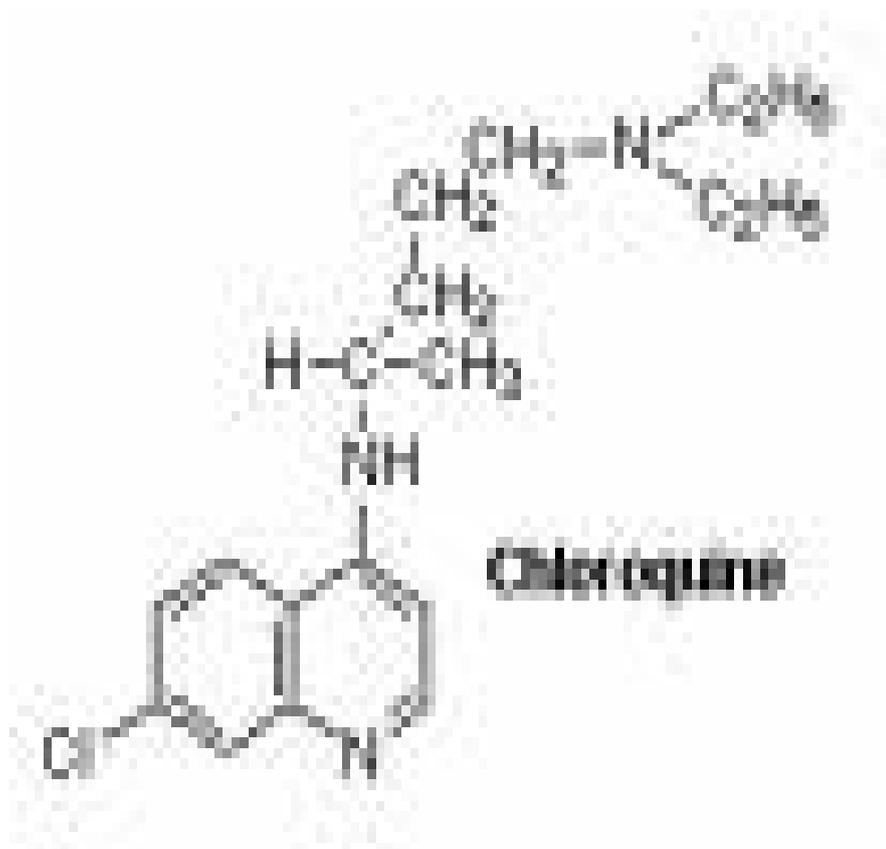
La chloroquine est contre-indiquée en cas de rétinopathie, allergie connue à la chloroquine, maladie de cœliaque.

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 5mg pour une mesure de 5ml. Le dichlorhydrate d' amodiaquine (Flavoquine® , Camoquine®) existe en comprimés jaunes dosés à 200mg ou en poudre aromatisée de 50mg/mesure .

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 chloroquino-résistance ont été récemment développées : La méfloquine (Lariam®) et l'halofantrine (Halfan®).



Halofantrine

3-1-PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

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

3-2- MECANISME D'ACTION :

Leur mécanisme d'action est très proche de celui de la quinine en 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 30ème minute , le pic étant obtenu entre la 2ème et la 12ème heure. L'absorption de 1g de méfloquine permet d'obtenir des pics sériques de 1ug /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 6ème 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 cas de troubles du rythme, rythme lent, QT long congénital, grossesse et allaitement sauf avis médical, en association avec les antiviraux, antifongiques (kétoconazole,

fluconazole), antibiotiques (érythromycine clarithromycine, josamycine).

3-5-PRESENTATIONS ET POSOLOGIES :

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

Le chlorhydrate d'halofantrine est en comprimés dosés à 250mg ou en suspension buvable pédiatrique dosée 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 formes 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. Elle se concentre dans le foie, passe dans le lait et franchit le placenta, avec une élimination urinaire et fécale.

Elle 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 500mg et sulfone, la dapsoné ou diaphénylsufone (Disulone®), présenté en comprimés à 100mg.

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

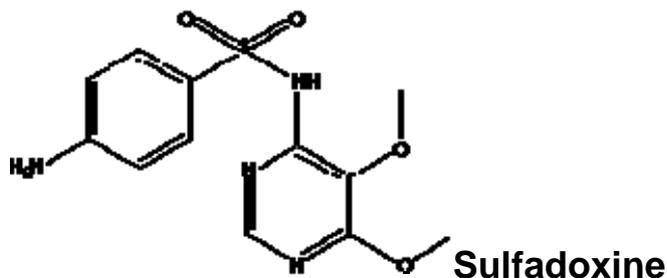
La sulfadoxine, rapidement absorbée, se caractérise surtout par une longue demi-vie de 120 à 140 heures, due à une longue élimination rénale.

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

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

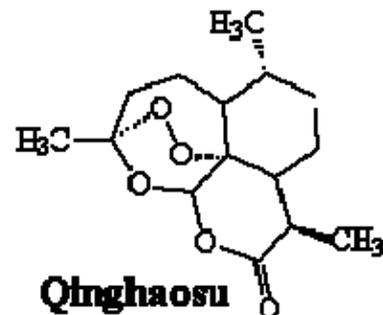
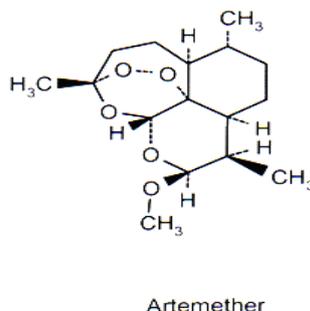
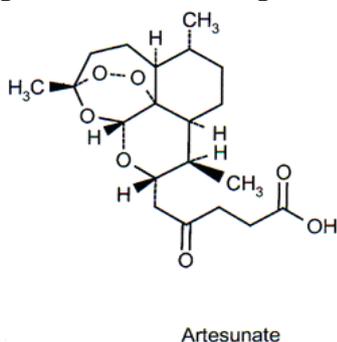
La sulfadoxine est un antipaludique curatif utilisé dans le traitement des accès palustres. Elle n'est pas le traitement préventif du paludisme.

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



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

A partir d'une plante Chinoise, la quingha, fut extrait en 1971 le quinghaosu ou artemisine 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 préparés. L'artémisine peut être utilisée par voie orale ou par voie intramusculaire.



6-1-PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES:

Ces produits sont actifs sur les 4 espèces d'hématozoaires, et notamment les chloroquino-résistantes (12). Ils n'ont pas d'action sur les gamétocytes. Ces produits sont de bonnes efficacités dans les accès simples que dans les accès pernicioeux 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®, Artesunate®), 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 , 4 h. Il est métabolisé par le foie en des dérivés inactifs et est éliminé dans les urines.

6-4- PRESENTATIONS :

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

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

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

7- LES ASSOCIATIONS SCHIZONTOCIDES :

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

- L'association pyriméthamine-dapsone (Maloprim®).
- Pyriméthamine 25mg sulfadoxine 500 mg (Fansidar®).
- Artemether + Lumefantrine (Coartem®).

- Artesunate + Mefloquine (Artequin®).
- Artesunate + Sulfadoxine - Pyrimethamine (Co-artinate®)

Tableau 1 : classification des antipaludiques selon le mode d'action

ACTION RAPIDE	ACTION LENTE
Quinine	Pyrimethamine
Amino-4- Quinoléine	Proguanil
Quinoléine-methanol	Sulfamide
Pyriméthamine + Sulfamides	Doxycycline

Tableau 2 : Classification des antipaludiques selon la toxicité

Toxicités aux doses supratherapeutiques	Possibilité d'effets secondaires aux doses thérapeutiques	Peu toxique
Quinine	Quinine	Proguanil
Amino- 4 –quinoléines	Sulfamides Sulfones	Pyriméthamine
	Amino-8-Quinoléines	Halofantrine
	Amino-4-Quinoléines	
	Mefloquine	

8- 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 aboutir rapidement aux plus élevées possibles. Les conclusions sont évidemment

théoriques car elles ne peuvent pas tenir compte des variations inter individuelles , 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 2^{ème} heure est de 0,08 micro gramme /ml ,avec une prise initiale de 600 mg et la concentration efficace de 0,15 micro gramme/ml n'est atteinte qu' après deux autres prises de 300mg à la 6^{ème} heure à la 24^{ème} heure ,respectivement .Les données théoriques conseillent donc pour le **traitement** de l'accès palustre une prise initiale de 1020mg donnant un pic de 0,15microgramme/ml dès la 2^{ème} heure puis de 300mg toutes les 24h, ce qui est proche des doses toxiques .

De même, pour la quinine, avec les doses usuelles de 600mg toutes les heures, les concentrations utiles montent lentement et atteignent le taux maximum qu'à la 48^{ème} h .Les données théoriques suggèrent une 1^{ère} dose de 600mg et une 2^{ème} dose ,8h après, de 1200mg qui permet d'atteindre la concentration efficace par la suite, on administre 600mg toutes les 8h.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 de prises conseillées

- Pour la chloroquine, 85mg tous les deux jours (demi-vie :54 h) ce qui justifie le posologie préconisée par les Anglo-Saxons (300mg/semaine) mais peut-être insuffisante face à des infestations importantes ;
- Pour l'Amodiaquine ,115mg tous les deux jours, ce qui est plus rationnelle que 400mg chaque semaine, la demi-vie théorique étant de 48h ;
- Pour le Chlorguamide, 100mg tous les jours (demi-vie théorique de 15h)
- Pour la Pyriméthamine, 25mg tous les 7 jours (demi-vie 95 h)
- Pour la Sulfadoxine ,350mg tous les 7jours (demi-vie 195 h).

On constatera que l'association Pyriméthamine- Sulfadoxine a une bio disponibilité 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 elle manquent de nuances mais elles ouvrent les perspectives d'une meilleure utilisation des antipaludiques.

9-LES RESISTANCES AUX ANTIPALUDIQUES (43, 44) :

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

Sur le plan pratique, *P. 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, mais avec retentissement moindre. Les résistances de *P. ovalae* et de *P. malariae* sont encore impossibles à juger, compte tenu du cycle évolutif très prolongé de ces deux espèces.

9-1-LES ANTIPALUDIQUES CONCERNES :

On oppose les schizonticides d'action rapide, pour lesquels les résistances apparaissent lentement et difficilement et sont localisées géographiquement et les schizontides 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 (Taïlande) une élévation importante du seuil de sensibilité ayant justifié des traitements à 3g/jour et poursuivis pendant plus de 10 jours. Les cas publiés de résistance totale 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 inconsiderée, ces résistances existent et s'étendent.
- Pour les Amino-4-Quinolines, la résistance constitue le problème thérapeutique majeur étant donnée l'étendue des zones concernées et l'importance de ce médicament en thérapeutique anti palustre, en raison de l'activité, de la parfaite tolérance et du faible coût de ces produits.

9-2- 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-Quinolines 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'ADN ;

dont ils bloquent la réplication, inhibant aussi divers enzymes. La chimiorésistance provient d'une diminution d'affinité du produit pour les récepteurs érythrocytaires et surtout d'une diminution des mécanismes de concentration ou d'une altération des enzymes parasitaires. Des résistances élevées sont liées à l'association de ces différents mécanismes.

Pour les antipaludiques, la résistance est due, en général, à la présence dans le Plasmodium d'une iso-enzyme compétitive dans le métabolisme de 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 antimetabolites et les autres schizonticides.

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

9-3-CONDITIONS D'APPARITION DES RESISTANCES AUX ANTIPALUDIQUES :

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

pré- existence 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 hyper endémiques 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 responsable de fausses résistances .Il s' agit parfois de troubles diminuant l'absorption médicamenteuse (défaut d'absorption intestinale, vomissements ,diarrhée) ou bien des déficiences enzymatiques perturbant le métabolisme d'un antipaludique normalement absorbé, atteignant dans le plasma une concentration qui devait 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.

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

Les schémas thérapeutiques doivent par ailleurs tenir compte du tableau clinique observé : accès simple isolés, accès répétés, accès sévères, accès pernicieux, 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, infections 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, la Cotrimoxazole) et des prophylaxies ou traitements anti palustres déjà administrés. Ces facteurs orientent vers la notion de chloroquino-ou de polychimiorésistance qui modifie complètement la conduite à tenir.²

10-1-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 0,100g) sera administrée chez les sujets non immuns, à la dose de 0,5g/jour pendant 5 jours consécutifs, soit une dose totale de 2,5g. La première prise sera de 5 comprimés en une seule prise. Chez le sujet immun un traitement plus bref est suffisant : 0,600g le premier jour et 0, 300g les deux jours suivant, soit 1,20g au total. Sauf en cas de résistance, le malade est cliniquement guéri et parasitologiquement négativé entre le 2^{ème} et 4^{ème} jour.

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 5mg/kg, sans dépasser 0 ; 300 g toutes les heures (les ampoules sont dosées à 0,100g 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 rapide, la demi-vie du médicament est très brève et il faut impérativement répéter les administrations : 1,20g, soit 3 ampoules le premier jour, puis 0,80g 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 une 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 3 : 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 compo	12,5	312,5
Quinine (Aralen® 300mg)	35 compo	40	1400
Quinine injectable (Paluject 600 mg)	12 amp	420	5040
Artemisinine (Cotecxin®)	1 boite	4155	4155
Artemether (Paluther® 80 mg)	1 boite	13240	13240
Artesunate (Arsumax® 50mg)	1 boite	3490	3490
Sulfadoxine + Pyrimethamine (Fansidar ®)	1 boite	1260	1260
Malaria	1 paquet	850	850

10-2- TRAITEMENT DES ACCES PALUSTRES REPETES :

La répétition d'accès à *P. falciparum*, en dehors des reinfestations en zones d'endémie, est très rare après le traitement de l'accès initial. Sa constatation doit être orientée vers la notion d'une résistance ou inciter à réviser le diagnostic de paludisme ou de type de paludisme. On exige, après la guérison, une couverture prophylactique par la chloroquine pendant 2 mois, sauf en cas de résistance ou 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 0,30g/semaine de Chloroquine ou de 0,200g/semaine d'Amodiaquine (Camoquine), cette prophylaxie pouvant être modulée en cas de paludisme à recrudescence saisonnière .

10-3-TRAITEMENT DU PALUDISME VISCERAL EVOLUTIF :

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

La quinine est dangereuse car elle peut déclencher une fièvre bilieuse hémoglobinurique .On utilise donc la Chloroquine à dose quotidienne de 0,300g par voie orale pendant 10jours (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 30è me, 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 Suifadoxine-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 ou chroniques.

10-4-TRAITEMENT DE L'ACCES PALUSTRE PERNICIEUX :

L'évolution spontanée étant rapidement fatale , il s'agit d'une thérapeutique d'extrême urgence ou 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 indispensables et qui sont suffisantes si elles sont administrées précocement. Son action est constante et rapide .On utilisera le chlorhydrate basique ou mieux le formiate et chez l'enfant à la dose de 25mg /kg /jour .Ce traitement sera continue pendant au moins 3 jours, les perfusions assurant une

hydratation suffisante .Il pourra ensuite être poursuivi par la Chloroquine aux doses curatives orales 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 obligeo-anurie prolongée et hyperazotémie peut demander une épuration extra-renal.

Il est exceptionnel, devant une parasitémie, 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 l'héparinothérapie.

10-5-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 ou l'exsanguino-transfusion, le remplissage vasculaire, l'épuration extra-rénale permettent de passer le cap difficile. La Quinine ayant été habituellement responsable de cette complication majeure, ou risquant certainement d'aggraver l'hémolyse, sera fortement proscrite. Les sulfamides risquent d'aggraver une tubulopathie et sont également exclus. Le traitement antiparasitaire n'est d'ailleurs pas une urgence et on se contentera d'utiliser la Chloroquine injectable (0,300g/jour) quitte à compléter le traitement une fois le malade réanimé et biologiquement rééquilibré.

11- 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, rare certes , parfois mortels ;
- La pyriméthamine , parce qu'elle se heurte à trop de résistance ;
- Lhalofantrine , 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 /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 enceintes, moins de 7 mois). Elle peut être utilisée , 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 prises de 8 mg /kg de base (selon l'importance de la transmission), elle a conférée une bonne protection, et le ferait encore, pendant un siècle. Son emploi est restreint par la fréquence du cinchonisme, et par ses relations avec la fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Sont couramment utilisables les autres antipaludiques : Chloroquine, Proguanil, Mefloquine, 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 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, nécessite deux prises quotidiennes de ce fait 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 35% avec une bonne tolérance. Il existe donc des échecs ;
- La méfloquine a pour elle une excellente activité sur toutes espèces d'hématozoaires, y compris sur les souches chloroquinorésistantes de *P.falciparum*, et une longue demie-vie autorisant des prises hebdomadaires. Elle a contre elle un taux de 5 à 10% d'effets secondaires, en général bénins et qu'il 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 navigateurs) 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). Il s'agit dans ce dernier cas de résistance apparemment primaire, d'un niveau modéré ;

Le Maloprim®. Cette association synergique de 12,5mg de pyriméthamine et 0,100mg 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 4 : Posologie des schizonticides

Dénomination commune	Nom Commercial	Traitement curatif		Prophylaxie	
		Adultes	Enfants	Adultes	Enfants
Quinine	Quinimax®	1,5g /j	20mg/kg/j	0,25 à 0,50g/j	
Chloroquine	Nivaquine®	2g en 5j	35mg/kg/j	0,30g/7j	1mg/kg/j
Amodiaquine	Flavoquin®	2g en 5 j	35mg/kg/j		5 à 10 mg/kg/7j
Sulfadoxine + Pyriméthamine	Fansidar®	3cp en prise unique ou 2 à 3 amp	1/2cp/10kg de poids	1mg/kg/7j	
Pyriméthamine	Daraprim®		0,050g/7j		
Mefloquine	Lariam®	1500mg en 1j	25mg/kg en 1 ou 2prises	250mg/kg/7j	5 à 7,5 mg/kg/7j
Halofantrine	Halfan®	24mg /kg soit 1500mg en 12h	24mg/kg sur 12h		
Proguanil	Paludrine®			0,10 à 0,20mg/j	2mg/kg /j

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

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

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, 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, contre-indication l'utilisation du produit avant l'âge de 1an. 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 des sujets prenant de la chloroquine depuis plus de 10 ans. Pour les longues prophylaxies une prescription intermittente ou hebdomadaire de 300mg évite en tout cas tout risque ophtalmologique. Des kératopathies bénignes et réversibles sont également possibles. Les accidents neurologiques à type de neuropathie ou de myopathie 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 prolongée. Elles sont lentement réversibles après arrêt de la prise médicamenteuse.

La toxicité aiguë de la chloroquine est relevée : 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, et un coma . Des troubles du rythme cardiaque entraînant 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 aux doses dépendantes et réversibles justifiant 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 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 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 nouveaux - nés .En prophylaxie , il est recommandé de n' utiliser la méfloquine chez la femme en age de procréer que sous couvert d' une contraception maintenue deux mois après l' arrêt de la prise de médicament.

- **Pyriméthamine :**

La pyriméthamine est toxique chez l'enfant, entraînant des troubles neurologiques. Les posologies de prophylaxie anti palustre n'entraînent pas de troubles sauf en cas de carence en acide folique ou 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.

LISTES DES ANTIPALUDIQUES DISPONIBLES EN GENERIQUES

NOMS

Quinine

FORMES

Comprimé et injectable

Chloroquine

Comprimé et sirop

Amodia quine

Comprimé et sirop

Sulfadoxine-pyriméthamine

Comprimé

Méthodologie

1- CADRE D'ETUDE :

Notre étude s'est déroulée dans le centre de référence de Kati. C'est une étude prospective qui s'étend de Décembre 2006 à Février 2007 pendant laquelle nous avons retenu tous les consultés pour paludisme.

2- SITUATION GEOGRAPHIQUE DE LA VILLE DE KATI :

Située à 15 km de Bamako, la ville de Kati est limitée au nord par les communes de Kambila et Diago, à l'Est par la commune de Safo, au Sud par la commune III de Bamako, à l'Ouest par la commune de Dougabougou.

Elle est composée de **13 quartiers, 3 villages et 1 hameau**. Avec une population de 73646 habitants dont 37560 femmes avec 42% des 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. On y trouve également plusieurs confessions religieuses dont : Les musulmans (89%), les chrétiens (8 %), et les animistes (3%).

La ville 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- PRESENTATION DU CENTRE DE REFERENCE DE KATI :

Il existe depuis la période coloniale. Plusieurs médecins ont servi dans ce centre dont l'actuel est le Dr KONARE TOUMANI. Ce centre est limité au Nord par le Camp militaire, à l'Est par Kati coura, à l'Ouest par Luckezy et au Sud par Nimorila.

4 – LES LOCAUX DU CENTRE DE REFERENCE :

Un bureau pour le chef de service.

Un bureau pour la sage- femme.

Une salle de soins pour les infirmiers et aides soignants.

Une salle d'observation.

Une salle froide pour les vaccins et sérums.

Une salle d'accouchement.

Une salle de suite de couche .

Une pharmacie.

Un magasin

Une toilette

5 – LES ACTIVITES MENEES :

• LES ACTIVITES THERAPEUTIQUES :

Les consultations curatives effectuées du Lundi au Vendredi sont assurées par le médecin, chef de service, ou l'infirmier (e) en cas d'absence du médecin.

Les consultations prénatales, post natales sont assurées du Lundi au Vendredi par la sage- femme. Les accouchements sont suivis tous les jours. La vente des médicaments est assurée par un agent formé dans ce domaine .

• LES ACTIVITES PEDAGOGIQUES :

Ils se font une fois par mois, le service se réunit en staff, discute les cas intéressants et les comptes rendus de garde.

Tous les 15 jours les I.E.C sont assurées par la sage femme, l'infirmier (e) , à l'endroit des femmes venues pour consultation prénatale, post natale , 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 au centre de référence 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 le centre de référence 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 le centre de santé de référence de Kati
- Tout malade ayant refusé l'enquête.

7-METHODE

7-1-TYPE D'ETUDE:

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

7-2-PERIODE D'ETUDE :

Notre étude s'est déroulée de Décembre 2006 à Mai 2007 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 qui se présentent au centre de santé de référence 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 sociodémographiques
 - Nom
 - Prénom
 - Ethnie
 - Age
 - Sexe
 - Profession
 - Scolarisé (e)
 - Résidence

- **Examen clinique, basé sur :**
 - L'interrogatoire pour la recherche des motifs de consultation : fièvre, vomissement, céphalées, courbature générale, nausée, diarrhées.
 - 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 épi info 6.0.

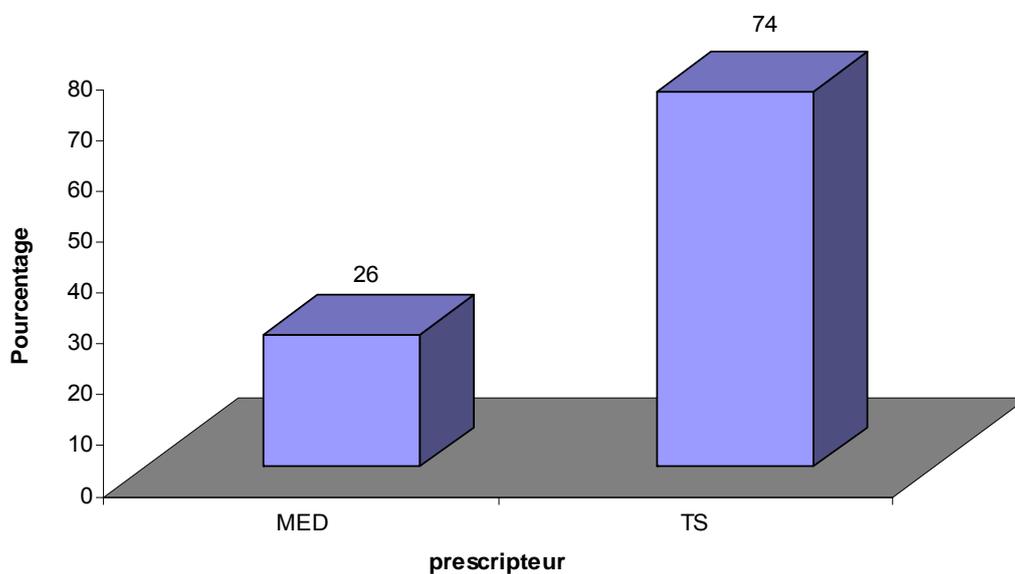
RESULTATS

I -CARACTERISTIQUES SOCIO DEMOGRAPHIQUES :

Tableau I : Répartition selon le prescripteur

Prescripteur	Fréquence	Pourcentage
MED	161	26.0
TS	458	74.0
Total	619	100.0

Répartition selon le prescripteur d'antipaludique

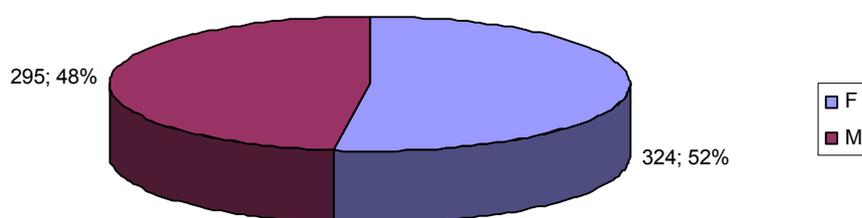


Ce tableau montre que dans 458 cas soit 74,0%, la consultation a été faite par les techniciens de santé.

Tableau II : Répartition des patients selon le sexe

sexe	Fréquence	Pourcentage
F	324	52.3
M	295	47.7
Total	619	100.0

Répartition des patients selon le sexe

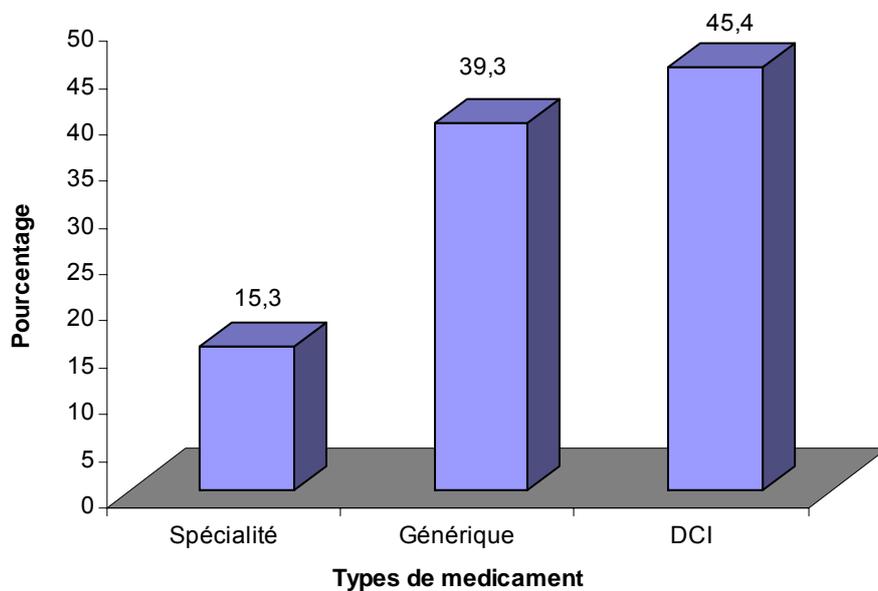


Ce tableau montre une prédominance du sexe féminin avec un effectif de 324 patients soit 52,3%.

Tableau III: Répartition de la prescription des types de médicaments

Type de médicaments	Fréquence	Pourcentage
Spécialité	95	15.3
Générique	243	39.3
DCI	281	45.4
Total	619	100.0

Répartition des types de médicaments



Ce tableau montre qu'une grande partie de la prescription d'antipaludique était constituée par les D.C.I : 281 prescriptions soit 45,4%.

Tableau IV : Répartition de type de médicaments selon le prescripteur

Type de médicaments		Prescripteur		Total
		MED	TS	
Spécialité	n	22	73	95
	%	13,7	15,9	15,3
Générique	n	64	179	243
	%	39,8	39,1	39,2
DCI	n	75	206	281
	%	46,6	45,0	45,4
Total	N	161	458	619
	%	100	100	100.0

$$\chi^2 = 48 \text{ et } P = 0,79$$

A Travers ce tableau nous constatons que les médicaments en DCI sont les plus prescrits avec 206 prescriptions soit 45%. Les T S ont fait plus de prescriptions que les MED .

Tableau V : Répartition de type de médicaments selon le mois

Type de médicaments		Mois			Total
		Janvier 2007	Février 2007	Décembre 2006	
Spécialité	N	20	20	55	95
	%	11,6	14,4	17,9	15,3
Générique	N	68	60	115	243
	%	39,3	43,2	37,5	39,3
DCI	N	85	59	137	281
	%	49,1	42,4	44,6	45,4

Total	N	173	139	307	619
	%	100	100	100	100

$$\chi^2 = 4,65 \text{ et } P = 0,3$$

Ce tableau nous montre qu'au mois de Décembre 2006 on a prescrit beaucoup de médicaments en DCI avec 137 prescriptions soit 44,6%.

Tableau VI : Répartition de type de médicaments selon la tranche d' age .

Type de médicament		Tranche d'age			Total
		< 5 ANS	5 à 14 ANS	15 ANS ET PLUS	
DCI	N	38	78	165	281
	%	28,1	49,7	50,5	45,4
Générique	N	49	62	132	243
	%	36,3	39,5	40,4	39,3
Spécialité	N	48	17	30	95
	%	35,6	10,8	9,2	15,3
Total	N	135	157	327	619
	%	100	100	100	100

$$\chi^2 = 57,86 \text{ et } P < 10^{-6}$$

Nous constatons à travers ce tableau qu'une grande partie de nos patients ont un age supérieur à 15 ans et plus avec un effectif de 165 soit 50,5 % ont bénéficié de médicaments prescrits en DCI .

Tableau VII: Répartition des prescripteurs selon la tranche d' age

Prescripteur		tranche d'age			Total
		< 5 ANS	5 à 14 ANS	15 ANS ET PLUS	
MED	N	31	39	91	161
	%	23,0	24,8	27,8	26,0
TS	N	104	118	236	458
	%	77,0	75	72,2	74,0
Total	Nf	135	157	327	619

	%	100	100	100	100,0
--	---	-----	-----	-----	-------

$$\chi^2 = 1,33 \text{ et } P = 0,51$$

Ce tableau nous montre que les T S ont fait beaucoup de prescriptions pour les Patients qui ont l'âge de 15 ans et plus avec un effectif de 236 soit 72,2%.

II -CARACTERISTIQUES DE LA PRESCRIPTION :

1 – Fréquence de la prescription : Au cours de cette étude, 619 patients consultés, ont bénéficié de la prescription d'anti paludiques.

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 VIII : Répartition des médicaments selon la conformité de la posologie

La posologie : C'est la quantité et le rythme d'administration d'un médicament prescrit.

POSOLOGIE	FREQUENCE	POURCENTAGE
Correcte	618	99.8
Non correcte	1	0.2
Total	619	100

Ce tableau nous montre que dans 618 prescriptions soit 99,8% la posologie était conforme.

Tableau IX : Répartition selon la qualité de prescription.

La qualité est l'appréciation de la prescription d'un médicament

QUALITE	FREQUENCE	POURCENTAGE
Bonne	554	89.5
Mauvaise	65	10.5
Total	619	100

A travers ce tableau, nous constatons que dans 554 cas soit 89,5%, la prescription était de bonne qualité.

III – CARACTERISTIQUES DES MEDICAMENTS :

Tableau X : Répartition des médicaments selon les associations

L'association est l'addition de plusieurs médicaments.

ASSOCIATION	FREQUENCE	POURCENTAGE
Antipaludique seul	300	48
Antipaludique +Antalgique	20	3.2
Antipaludique+Antipyrétique	85	14
Antipaludique+Antibiotique	15	2.4
Antipaludique+Antidiarrhéique	20	3.2
Antipaludique+Antalgique+Antipyrétique	79	13
Antipaludique+Antibiotique+Antidiarrhéique	100	16.2
Total	619	100

Nous constatons à travers ce tableau que l'antipaludique seul était prédominante avec 300 cas soit 48%.

Tableau XI : Répartition des médicaments selon la forme galénique.

La forme galénique est la présentation des médicaments (sirop, injectable, comprimé).

FORME	FREQUENCE	POURCENTAGE
Comprimé	293	47.3
Injectable	207	33.5
Sirop	119	19.2
Total	619	100

Ce tableau nous montre que le nombre de médicaments prescrits sous forme de comprimés est le plus élevé avec 293 cas soit 47,3%.

Tableau XII : Répartition des médicaments selon la conformité de la durée.

La durée est l'espace de temps que dure l'administration des médicaments.

DUREE	FREQUENCE	POURCENTAGE
Correcte	555	89.66
Non correcte	64	10.34
Total	619	100

Ce tableau montre que dans 555 prescriptions soit 89,66% la durée du traitement prescrit était conforme.

Tableau XIII : Répartition des patients selon la nature du paludisme.

NATURE DU PALUDISME	FREQUENCE	POURCENTAGE
Paludisme simple	116	18.7
Paludisme grave	503	81.3
Total	619	100

Ce tableau montre que 503 patients consultés soit 81,3% avaient un paludisme grave.

Tableau XIV : Répartition des patients selon les signes cliniques.

SIGNES CLINIQUES	FREQUENCE	POURCENTAGE
Fièvre	40	6
Fièvre+Vomissement	60	20
Fièvre+Céphalée	229	37
Fiev+Vom+Ceph+Diar	200	32.4
Fiev+Vom+Courb+Naus	80	3
Fiev+Vom+Ceph	10	1.6
TOTAL	619	100

Ce tableau montre que 229 patients consultés avaient comme motif de consultation fièvre et céphalée associées soit 37%.

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 fréquence de prescription des antipaludiques dans le centre de référence de Kati.

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

Les résultants obtenus couvrent une période bien déterminée de l'année (Décembre 2006 – Mai 2007).

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 6 19 patients qui ont tous bénéficié de la prescription d'antipaludique.

1- Aspects épidémiologiques :

1-1-Sexe :

Notre étude a révélé un sexe ratio en faveur du sexe féminin avec un effectif de 324 soit 52,3% (tableau II). Cette élévation serait due à la spécialité 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'infirmerie de Garnison de Kati en 2003-2004 qui a trouvé 57 %.

1-2 –L'age :

La tranche d'age la plus touchée se situait à 1 5 ans et plus avec un effectif de 165 soit 50, 5% (tableau VI), ceci semble être lié à une recrudescence de

l'affection palustre pendant cette période et le fait que la majorité des enfants étaient dirigés vers la PMI.

1-3-Le centre de référence :

Le centre de référence de Kati a eu la plus grande fréquence de prescription des antipaludiques faites aux femmes avec un effectif de 324 soit 52,3% (tableau II)

2-Caractéristiques de la prescription :

2-1-Fréquence :

Au cours de notre étude, il a été consulté 619 patients qui ont tous bénéficié de la prescription d'antipaludique, ce qui nous donne un taux de prescription d'antipaludiques de 48% (tableau X).

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 10,8 % au total 17 (tableau VI).

Quatre vingt et cinq cas de durée du traitement non correcte soit 35,6 %.

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'antipaludique sans analyse parasitologique du sang pourrait contribuer à l'inefficacité et l'installation de résistance.

2-3 -Caractéristique des médicaments :

Au cours de notre étude, une grande partie de la prescription d'antipaludique était constituée par la quinine avec 281 prescriptions soit 45,4 % (tableau III).

Ce taux élevé de prescription de la quinine pourrait s'expliquer par sa large disponibilité, son faible coût et par sa propriété pharmacothérapeutique assez prononcée (antiparasitaire, antipyrétique). Dr Coulibaly Simon a trouvé un taux de prescription de 52,20% pour la quinine à Niono (45).

2-4-Formes pharmaceutiques :

Au cours de notre étude, les formes D.C.I représentaient 281 prescriptions soit 45,4 % de la prescription contre 95 pour les formes spécialités soit 15,3 % (tableau III).

Cette augmentation des formes D.C.I serait justifiée par leur coût abordable mais aussi par leur disponibilité au niveau du centre de référence.

Les spécialités bien que chères étaient utilisées dans 73 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.

2-5-Formes galéniques :

Les injectables et comprimés de quinine étaient les plus utilisées : 207 soit 33,5 %, 293 soit 47,3%. Les sirops chloroquines étaient de 36 soit 14,81% (tableau V). Les sirops de l'amodiaquine étaient de 119 soit 19,2 % (tableau XI).

La voie orale reste la plus utilisée. La fréquence élevée de la prescription des antipaludiques par la voie orale serait due à leurs administrations et à la conservation facile. Dr Yattassaye Amina a trouvé un taux de prescription de 63,39% en commune I de Bamako la forme comprimée (46).

2-6- Associations médicamenteuses :

Le traitement anti palustre dans le centre de référence 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. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que la fièvre est le principal signe clinique du paludisme.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Au terme de notre étude, nous pouvons conclure que :

- Dans le centre de santé de référence, 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 quininés étaient les antipaludiques les plus prescrites soit en comprimés, soit en injectables avec 281 prescriptions soit 45,4 %.
- Les DCI sont les antipaludiques les plus prescrits avec 281 prescriptions soit 45,4% tandis que les spécialités sont moins prescrites avec 95 prescriptions soit 15,3% au niveau du centre de référence.
- Les Génériques sont les antipaludiques les plus prescrites avec 243 prescriptions soit 39,3% plus élevés également que les spécialités
- La prescription était faite en grande partie par les Techniciens de Santé avec 458 prescriptions soit 74%.

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 .

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.
- Assure un recyclage du personnel soignant pour mieux améliorer la qualité de la prescription
- Doter les centres de référence d'un laboratoire d'analyse médicale.

Bibliographie

1. WORLD HEALTH ORGANISATION . Africa Malaria report 2003.
[http : // www. Who .int /amd2003/amr2003.htm](http://www.who.int/amd2003/amr2003.htm)
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1998). Comité d'experts du paludisme. Vingtieme .htt : //mosquito .who. int / doocs / ecr20fr.htm
3. RBM. Cadre pour la surveillance des progrès et l'évaluation des résultats et de l'impact. OMS , Geneve 2000 . WHO / 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. Epidémiologie du paludisme au Mali. Etude de la chloro quino - résistance . Essai de stratégie, contrôle basée sur l'utilisation des rideaux imprégnés de permettre associée au traitement systématique des accès fébriles . Thèse de Doctorat , sciences biologiques (parasitologie, pathologie, écologie) , MONPELLER , 1992 .
6. MARQUET I . Accessibilité aux Antipaludique au Sénégal, Effet de l'introduction de l'association Artésunate / Amodiaquine . MEMOIRE DE DESS DE SANTE PUBLIQUE ; DAKAR 2003 .
7. OMS . 1990.Forme graves et compliquées de paludisme J . trop . MED. And Hug . 1990.84 (2) : 73.
8. OMS, 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 (Senegal) , 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 Médecine tropicale : In Paludisme . 5^{ème} édition. Paris Flammarion Médecine – sciences 1993 : pp 91 – 122.
12. BRICAIRE F ; WORLFF M et CHARMOT G - Paludisme – Techniques – Encycl. Chir .(Paris , France) , Thérapeutique, 25064 A 10, 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 . , ed . , 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, 1998,95pp 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. WORLF 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. Sans GEOGE R.C ., NAGEL R.L., FABRY M.E. – On the Mechanism for the red-cell accumulation of méfloquine , 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 women.- Lancet, 1990,335,45.
- 22.LAVERAN A (1880). Notre sur un nouveau parasite dans le sang de plusieurs malade 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 plante utilisées en médecine traditionnelle au Mali . Thèse de Doctorat Université de la Méditerranée, Marseille II , pp 199.
25. MESHNICK R . M. 1991. Artémisinine (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 50 mg Sanofi WINTROP AMO 46p.
29. BOULOS M ; Santini M.O ; Segurado A. A .C ; Carvalho N ; B ; Amat .N . V1994 Rôle de l' artemisinine et de ses dérivés dans le traitement du paludisme . Rapport OMS , 10067,35-45 .
- 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. , B JORKMAN 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. PHLIOS-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., GAUDERBOUT C., GIRARD P . M. – Reduced sensitivity of Plasmodium falciparum to mefloquine in west Africa ;- Lancet 1988,1,468.
39. BRUCE –CHWATT L.J- La chimiothérapie antipaludique cent ans après Laveran . Problèmes et perspectives . – Med . 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 complément 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.- 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., Les progrès en immunologie du paludisme.- O.M.S., (Serie 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. Yattassaye Amina : analyse de la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans les centre de santé de référence du district de Bamako : cas des communes I ,IV,V.

Thèse d’état en pharmacie .

47. Cissé Ousmane : Etude de la consommation des antibiotiques antipaludiques , anti parasitaires , et des objets de pansements à l’infirmierie de l’hôpital de kati.

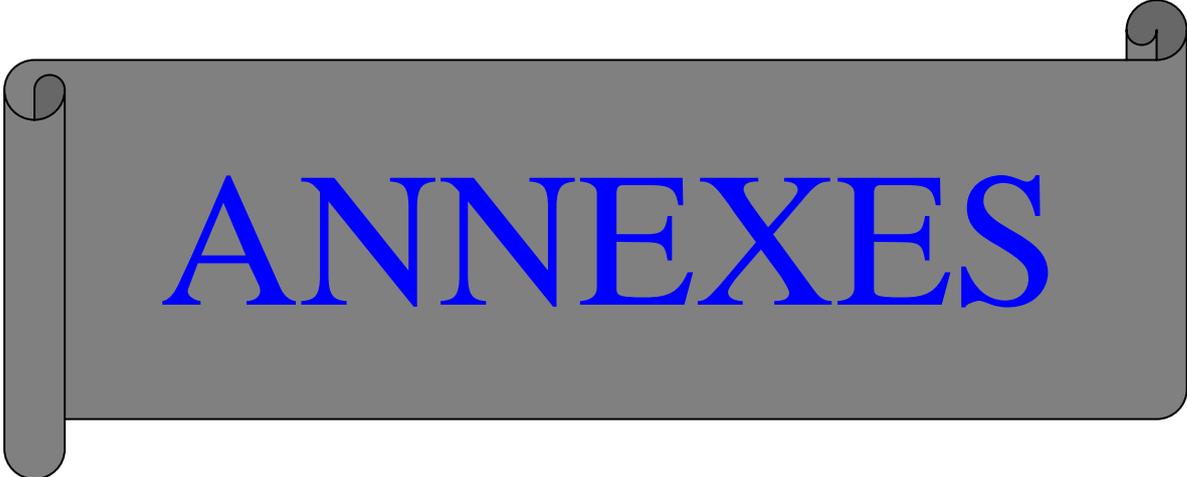
Thèse d’état en pharmacie 2003-2004.

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

- Chloroquine serum concentration and side effect: 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.

50 .Tangara Abdoulaye : Prescription et disponibilité des antipaludiques dans les CSCOM de la commune urbaine de Kati .
Thèse d’état en Pharmacie 2005-2006 .



ANNEXES

fiche signalétique

NOM : DEMBELE

PRENOM : Kadiatou

TITRE DE LA THESE : Fréquence de prescription des antipaludiques dans le centre de référence de Kati de Décembre 2006 à Février 2007 .

ANNEE : 2006 – 2007

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 :

Décembre 2006 à Mai 2007, nous avons fait une étude sur la fréquence de prescription des antipaludiques dans le centre de référence de Kati .

Notre étude a concerné 619 cas .

La quinine a été l'antipaludique le plus prescrit avec 281 prescriptions soit 45,4% .

Les formes galéniques les plus utilisées étaient les comprimés avec 293 prescriptions soit 47,3% .

Dans 281 prescriptions soit 45,4 % , les antipaludiques (DCI) prescrits étaient disponibles au centre de référence .

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

