

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI

UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI

UNIVERSITE DES SCIENCES DES  
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES



DE BAMAKO  
FACULTE DE PHARMACIE  
(FAPH)



ANNEE UNIVERSITAIRE 2018-2019

N°.....

## THESE

**ETUDE DE LA CONFORMITE DES PRESCRIPTIONS  
ANTIPALUDIQUES AUX NORMES ET DIRECTIVES DU  
PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME  
DANS LE CENTRE DE SANTE DE REFERENCE DE LA COMMUNE  
III DU DISTRICT DE BAMAKO**

Présentée et soutenue publiquement le 08/08/2019 devant la  
Faculté de PHARMACIE

**Par M. Ibrahim Soulé SIDIBE**

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

## Jury

**Président :** Professeur Sékou Fantamadi TRAORE

**Membres :** Docteur Souleymane DAMA

Docteur Drissa KONATE

**Co-directeur :** Docteur Karim TRAORE

**Directeur :** Professeur Sékou BAH

## **DEDICACE**

Je dédie ce travail à "Allah" pour m'avoir donné la vie, m'avoir assisté jusqu'aujourd'hui, et de m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce modeste travail.

### **A mon père Yoro SIDIBE**

Je n'exprimerai jamais assez l'amour et l'admiration que j'ai pour toi. Si je suis ici aujourd'hui, c'est grâce à toi. Tu étais là chaque fois que j'ai eu besoin de toi, tu m'as toujours soutenu dans les moments difficiles.

Ton amour, ta rigueur, ton souci principal qui est la réussite de tes enfants, ton soutien et surtout ta préoccupation pour une éducation exemplaire, c'est tout cela qui a conduit à ce travail, retrouves à travers ce travail une consolation.

Que Dieu te donne longue vie et une bonne santé.

### **A ma mère Kadidia SIDIBE.**

A travers ton lait, tu as su transmettre à tes enfants le sens de la justice, de l'amour, la persévérance et du travail bien fait. Tu es pour moi le symbole de la patience et de la tolérance.

Très chère mère les mots me paraissent insuffisants pour te dire à quel point je te remercie de m'avoir guidée jusqu'ici. Ce travail est à ton honneur.

Retrouves à travers ce travail la lumière et le calme auxquels tu t'attendais depuis longtemps. Que Dieu te donne bonne santé et te garde longtemps à nos côtés.

### **A Mon frère feu Adama Barry SIDIBE**

Toi qui, m'a accueilli dans cette ville, m'aida à m'inscrire dans la faculté de pharmacie et m'a fait comprendre les modes de vies de la ville, mon cœur pleure, depuis, aujourd'hui et toujours ton absence mais tous ce que DIEU fait est bon. Repose en paix cher frère.

### **A mes autres frères et sœurs**

Nos parents se sont sacrifiés pour que nous ayons une bonne éducation et un avenir meilleur. Il est temps pour nous d'essayer de leur rendre les fruits de tant d'efforts. Ce travail doit être un exemple pour vous, et je vous incite à faire mieux que moi; il suffit seulement d'un peu de volonté et d'amour pour le travail bien fait. Sachez que je vous porte merveilleusement dans mon cœur. Que Dieu fasse de nous des enfants reconnaissants et très courageux.

## **REMERCIEMENTS**

### **J'adresse mes sincères remerciements**

#### **• Au corps professoral et à tout le personnel de la Faculté de Pharmacie (F.A.P.H) ;**

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

#### **• A Mr COULIBALY : Mon informaticien**

#### **• A Mes voisines et amies: Claire SOMBORO et Djénéba DIASSANA**

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

#### **• Aux personnels du CS Réf de la commune III:**

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

#### **• A tous mes camarades**

-de la dixième promotion du Numerus Clausus, pour votre courtoisie, votre sens de l'humour et de savoir-vivre ;

-de la faculté pour votre sympathie ;

-d'enfance pour votre sens de savoir-vivre ;

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

#### **• A tous les étudiants de la FAPH** Le souvenir des moments passés avec vous, restera pour toujours graver dans ma mémoire. Que Dieu vous prête succès et longue vie. Merci pour tous.

#### **• A mes frères et sœurs Alassane et Idrissa SIDIBE et Familles (Bamako), Mamadou SIDIBE, Alimata SIDIBE et famille (Bougouni), Habibatou SIDIBE et famille (Fana), Aissata SIDIBE et famille(Bougouni), Safiatou SIDIBE et famille (SEGOU)**

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

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

# **HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY**

## **A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY**

**Pr Sékou F TRAORE**

- **PhD en entomologie médicale,**
- **Professeur de génétique et de biologie cellulaire**
- **Co-directeur du MRTC**

Cher maitre

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous sommes très sensibles à votre gentillesse, votre accueil chaleureux, votre profond humanisme. Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer votre admiration ainsi que notre gratitude. Veuillez accepter cher maitre, le témoignage de notre reconnaissance, notre profond respect.

## **A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY**

**Docteur Souleymane DAMA**

- **Docteur en pharmacie**
- **Master en pharmacologie préclinique et chimique**
- **Master en parasitologie entomologie Médical**
- **Maitre-assistant en parasitologie-entomologie Médicale à la faculté de Pharmacie (FAPH)**
- **Chercheur au MRTC/DEAP/FMOS/FAPH/USTTB**

Cher maitre

Nous avons été très honoré de vous compter parmi nos membres du jury

Votre qualité intellectuelle, votre ouverture d'esprit font de vous une personne appréciée de tous.

Recevez nos remerciements et notre profonde admiration

## **A NOTRE MAITRE ET MEMBRE DU JURY**

**Docteur Drissa KONATE**

- **Docteur en Médecine**
- **Master en épidémiologie**
- **Médecin Chercheur au MRTC/FMOS**

Cher maître,

Nous sommes très heureux de votre présence dans ce jury. Vous nous avez honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Votre désir profond de valoriser la profession fait de vous un homme respectable. Recevez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

## **A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR**

**Docteur Karim TRAORE**

- **Docteur en pharmacie de l'université de Bamako**
- **Titulaire d'un Master en pharmacologie des médicaments**
- **Maitre-Assistant en pharmacologie à la FAPH**

Cher maitre

Ce travail est avant tout le fruit de vos efforts. Nous avons apprécié vos qualités humaines et scientifiques tout au long de ce travail. Votre disponibilité constante; votre simplicité, votre amour pour le travail bien fait et surtout votre patience font de vous un maitre respectable et admiré. Merci pour votre soutien. Permettez-nous cher maitre de vous adresser l'expression de notre profond respect et de nos sincères remerciements.

## A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

### **Professeur Sékou BAH**

- **Titulaire d'un PhD en pharmacologie**
- **Maitre de conférences en pharmacologie de la FAPH**
- **Chef de service de la pharmacie hospitalière du CHU point G**
- **Chef de DER des sciences du médicament**

Cher maître

C'est un grand honneur que vous nous faite en acceptant la direction de ce travail.

Nous avons découvert en vous un homme simple, enthousiaste et discret qui malgré son rang de maître traite ses élèves en amis. Ces qualités font de vous un maître exemplaire et reconnu.

Nous vous somme redevables de l'aboutissement de ce travail et en témoigne de notre estime infinie, nous vous prions cher maître d'accepter l'expression de notre haute considération et de votre profond attachement.

# SOMMAIRE

## SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
1 INTRODUCTION .....	2
<b>OBJECTIFS</b> .....	4
2 OBJECTIFS .....	5
2.1 Objectif général .....	5
2.2 Objectifs spécifiques .....	5
<b>GENERALITE</b> .....	6
3 GENERALITE .....	7
3.1 DEFINITION DU PALUDISME .....	7
3.2 Epidémiologie .....	7
3.2.1 Répartition géographique .....	8
3.2.2 LES GROUPES A RISQUES [10-17] : .....	10
3.3 Agent pathogène : .....	10
3.4 Le vecteur: .....	12
3.5 Cycle de développement du plasmodium .....	12
3.5.1 Chez l'homme .....	13
3.5.2 Chez l'anophèle femelle .....	15
3.6 Modalités de transmission .....	15
3.7 Immunité naturelle .....	16
3.8 Immunité acquise .....	16
3.9 Physiopathologie du paludisme [4] .....	17
3.9.1 Conséquences de l'infection palustre sur les organes .....	17
3.9.1.1 Sang .....	17
3.9.1.2 Rate .....	17
3.9.1.3 Foie .....	18
3.9.2 Physiopathologie de l'accès grave .....	18
3.9.2.1 Séquestration .....	18

3.9.2.2 Cytokines et autres médiateurs .....	19
3.10 CLASSIFICATION DU PALUDISME [2] .....	20
3.10.1 Paludisme non compliqué.....	20
3.10.2 Paludisme grave.....	20
4 DIAGNOSTIC DU PALUDISME .....	21
4.1 Diagnostic parasitologique.....	21
4.2 Diagnostic sérologique.....	22
5 PROTOCOLE DE TRAITEMENT [2] .....	23
5.1.1 Traitement de paludisme non compliqué .....	23
5.1.1.1 Au niveau du site ASC: L'ASC prend en charge les cas avec fièvre après confirmation par le TDR : .....	23
5.1.1.2 Aux niveaux CSCOM, CSREF, HOPITAUX ET autres structure sanitaires. ....	24
5.1.2 Traitement de paludisme grave .....	26
5.1.2.1 Niveaux CSCom/Cs réf /Hôpitaux : .....	26
5.1.2.1.1 Le traitement d'urgence des complications : .....	26
5.1.2.1.2 Traitement spécifique antipaludique .....	28
□ <b>Artésunate</b> .....	28
5.1.3 Traitement du paludisme chez la femme enceinte .....	30
5.2 PRESCRIPTION.....	31
5.2.1 Origine de la prescription .....	31
5.2.2 Définition de la prescription.....	31
5.2.3 Définition du médicament .....	31
5.3 Généralité sur les antipaludiques: .....	32
5.3.1 -Les amino-4-quinoléines : .....	32
5.3.1.1 Mécanisme d'action.....	32
□ Effets indésirables : .....	35
5.3.2 Aryl-amino-alcools.....	35
□ Toxicité : .....	40

5.3.3	Artémisinine et ses dérivés .....	40
5.3.4	Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) .....	41
5.3.4.1	Définition et intérêt des CTA .....	41
	<b>METHODOLOGIE</b> .....	42
6	METHODOLOGIE.....	43
6.1	Lieu d'étude .....	43
6.1.1	Présentation de la commune III du district de Bamako.....	43
6.2	Période d'étude : .....	45
6.3	Type d'étude.....	45
6.4	Technique de collecte des données .....	45
6.5	Variable mesurées .....	45
6.6	Taille de l'échantillon .....	46
6.7	Critères d'inclusion et de non inclusion.....	46
6.8	Déroulement de l'enquête .....	46
6.9	Support des données.....	46
6.10	Considération éthique.....	47
	<b>RESULTATS</b> .....	48
7	RESULTATS .....	49
	<b>COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS</b> .....	55
8	COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS .....	56
	<b>CONCLUSION</b> .....	58
9	CONCLUSION.....	59
	<b>RECOMMANDATIONS</b> .....	60
10	RECOMMANDATIONS.....	61
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	62
11	BIBLIOGRAPHIE .....	63
	<b>ANNEXE</b> .....	67
12	ANNEXE .....	68

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Présentation et Posologie de l'Artéméther 20 mg - Luméfantrine 120 mg, comprimé.....	23
Tableau 2 : Présentation et Posologie de l'Artéméther 20 mg - Luméfantrine 120 mg, comprimé (CP) .....	24
Tableau 3 : Présentation et Posologie de l'Artésunate-Amodiaquine.....	24
Tableau 4: Enfant de 0 - 5 ans : ampoules de 20 mg .....	29
Tableau 5: Sujets de plus de 5 ans : ampoules de 80 mg .....	29
Tableau 6: répartition des patients vus en consultation diagnostiqués pour le paludisme selon la confirmation biologique .....	51
Tableau 7: répartition des antipaludiques prescrit lors de la consultation .....	52
Tableau 8: répartition des antipaludiques selon la forme pharmaceutique .....	52
Tableau 9: répartition de molécules antipaludiques prescrites en cas de paludisme non compliqué.....	53
Tableau 10: répartition de molécules antipaludiques prescrites en cas de paludisme grave....	53
Tableau 11: répartition des prescriptions en fonction de la conformité de la durée du traitement du paludisme non compliqué .....	53
Tableau 12: répartition des prescriptions en fonction de la conformité de la posologie des cas non compliqués .....	54
Tableau 13: connaissance des prescripteurs à propos du protocole de traitement mis en place par le PNLP. ....	54

## Liste des figures

Figure 1: Répartition géographique du paludisme dans le monde .....	8
Figure 2: Répartition géographique de la transmission du Paludisme. ....	8
Figure 3: cycle du plasmodium [11] .....	13
Figure 4: les hématies parasitées par des trophozoite .....	14
Figure 5: Gamétoocyte femelle de P. falciparum.....	15
Figure 6: Femelle du genre Anophèles se gorgeant .....	16
Figure 7: Leucocyte melanifere.....	17
Figure 8: Schéma résumant la physiopathologie du paludisme grave .....	20
Figure 9: Carte de la République du Mali et du district de Bamako .....	43
Figure 10 : district de Bamako, commune III, carte des infrastructures de sante .....	45
Figure 11: répartition des patients vus en consultation dans le CSRef de la CIII selon le sexe .....	49
Figure 12: répartition des patients (vus en consultation au CSRef de la CIII) selon la tranche d'âge .....	50
Figure 13: répartition des ordonnances selon les prescripteurs.....	50
Figure 14: répartition des patients (vus en consultation au CSRef de la CIII de Bamako) selon les formes cliniques du paludisme .....	51

## Liste des mots abrégés

AL	Artéméther-Luméfantrine
ASACO	Association de Santé Communautaire
ASC	Agent de Santé Communautaire
BC	Bon de Commande
BL	Bordereau de Livraison
CMM	Consommation Moyenne Mensuelle
CPN	Consultation Pré Natale
CPS	Chimio prévention du Paludisme Saisonnier
CP	Comprimé
CRGS	Compte Rendu de Gestion des Stocks
CSRef	Centre de Santé de Référence
CSCoM	Centre de Santé Communautaire
CTA	Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine
DRC	Dépôt Répartitaire du Cercle
DV	Dépôt de Vente
GE/FM	Goutte Epaisse et Frottis Mince
IM	Intra Musculaire
IR	Intra Rectal
IV	Intra Veineuse
MILD	Moustiquaire Imprégnée d'insecticide de Longue Durée
PCIME	Prise en Charge Intégrée des Maladies de l'Enfant
PEC	Prise en Charge des Cas
PCR	Polymérase chaîne réaction
PPM	Pharmacie Populaire du Mali
PNLP	Programme National de Lutte contre le Paludisme
PL	Plaquette
RDV	Rendez Vous
SDADME	Schéma Directeur d'Approvisionnement et de Distribution des Médicaments Essentiels
SLIS	Système Local d'Information Sanitaire
SP	Sulfadoxine-Pyriméthamine
SIS	Système d'Information Sanitaire
TA	Tension Artérielle
TDR	Test de Diagnostic Rapide
TPI	Traitement Préventif Intermittent

# INTRODUCTION

# 1 INTRODUCTION

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence et à la multiplication dans les hématies d'un hématozoaire du genre *Plasmodium* [1]. Les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes constituent les cibles qui paient plus de tribut pour le paludisme. En cas d'infection palustre, un antipaludique efficace doit être administré le plus rapidement possible pour éviter les complications graves [2].

Depuis 2006, le Mali a changé sa politique de prise en charge du paludisme simple en passant de la chloroquine aux combinaisons thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) : ArtésunateAamodiaquine (AS/AQ) et Artéméther Luméfántrine (AL) pour le traitement du paludisme non compliqué ; et l'Artésunate, l'Artéméther et la quinine injectable pour les cas sévères.

Au Mali, la gratuité des CTA, des TDR et des kits de traitement du paludisme grave chez les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans d'une part et la forte subvention chez les adolescents et les adultes venant en consultation curative dans les structures publiques, parapubliques d'autre part sont des mesures permettant de réduire la morbidité et la mortalité liées au paludisme [2].

La prise en charge des cas de paludisme (le diagnostic, le traitement curatif précoce), la prévention du paludisme chez la femme enceinte, la chimioprévention du paludisme saisonnier chez les enfants de 3 à 59 mois, la lutte anti vectorielle, la prévention et la gestion des épidémies, sont des actions soutenues par la politique nationale de lutte contre le paludisme au Mali dont l'objectif est d'inverser les tendances du paludisme et d'amorcer l'arrêt de sa transmission dans la perspective de son élimination à l'horizon 2030 [2].

Malgré tous ces efforts le paludisme demeure un problème de santé publique majeur [3]. En effet, en 2017, le paludisme a représenté 32% des motifs de consultation [5]. Les formations sanitaires et les ASACO au Mali ont enregistré 2097797 cas de paludisme dont 673574 cas graves avec 1050 décès, soit un taux de létalité de 0,050 pour mille [5]. La prévalence nationale du paludisme est de 35,7% avec une variation selon les régions : 52,2% à Mopti, 41,6% à Sikasso, 36,7% à Ségou, 34,8% à Koulikoro, 27,4% à Kayes et 6% Bamako [5].

Au Mali, [5], le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) a mis en place des schémas thérapeutiques aux différents niveaux de la pyramide sanitaire. La responsabilité du prescripteur est de respecter les normes et directives du PNLP afin de diminuer la morbidité, la mortalité ainsi que de retarder l'émergence de nouvelles résistances [6]. La gestion des

CTA, des kits de prise en charge du paludisme grave et des tests de diagnostic rapide du paludisme s'intègre impérativement dans le schéma directeur d'approvisionnement et de distribution des médicaments essentiels (SDADME).

Le Mali a élaboré en 2013-2017, un plan stratégique sur les directives et un protocole de prise en charge du paludisme simple et grave [5]. Les données concernant l'utilisation de ce protocole et sa perception par les prescripteurs du secteur public et privé sont peu disponibles. C'est dans ce cadre que s'inscrit cette étude dont l'objectif est d'évaluer la conformité des prescriptions des antipaludiques par rapport aux normes et les directives du PNLP.

# OBJECTIFS

## **2 OBJECTIFS**

### **2.1 Objectif général**

Evaluer la conformité de la prescription des antipaludiques selon les normes et les directives du PNLP dans le centre de santé de référence de la commune III du district de Bamako du 01 mai au 31 août 2018.

### **2.2 Objectifs spécifiques**

- déterminer les antipaludiques prescrits en cas de paludisme non compliqué au centre de santé de référence de la commune III du District de Bamako ;
  
- déterminer les antipaludiques prescrits en cas de paludisme grave dans le centre de santé de référence de la commune III du District de Bamako;
  
- vérifier la conformité de la prescription des antipaludiques selon les directives nationales ;
  
- déterminer le niveau de connaissance des prescripteurs sur les normes et les directives du PNLP.

# GENERALITE

## **3 GENERALITE**

### **3.1 DEFINITION DU PALUDISME**

Le **paludisme** est dû à un parasite du genre *Plasmodium*, transmis par la piqûre infectante d'anophèles femelles, lors de son repas sanguin [7].

### **3.2 Epidémiologie**

L'épidémiologie du paludisme est extrêmement variable d'une zone géographique à une autre. Cette hétérogénéité est sous la dépendance de nombreux facteurs. La réponse clinique à l'infection est extrêmement variable allant de l'infection asymptomatique à la survenue d'un accès simple jusqu'à l'accès grave pouvant entraîner même la mort du patient [8].

C'est en Afrique au sud du Sahara que le fardeau du paludisme demeure le plus important.

On estime qu'il y eu, en 2017, 219 millions de cas de paludisme dans 87 pays [14]. Le paludisme a entraîné 435 000 décès en 2017 [14].

La Région africaine de l'OMS supporte une part disproportionnée de la charge mondiale de paludisme. En 2017, 92% des cas de paludisme et 93% des décès dus à cette maladie sont survenus dans cette Région [14].

Selon l'annuaire statistique du Système Local d'Information Sanitaire (SLIS), en 2014, les formations sanitaires (y compris les données des agents de santé communautaire) ont enregistré plus de 2 500 000 cas suspects de paludisme (soit 40 % des motifs de consultation) dont environ 1 700 000 cas simples et 800 000 cas graves avec 2 309 décès [15].

En plus du fardeau humain, le paludisme affecte l'économie nationale par la réduction du Produit National Brut (PNB) du fait de jours de travail perdus par les personnes actives et entrave la scolarité des enfants et le développement social [15].

Selon une étude menée par l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP), les pertes économiques dues au paludisme sont estimées à 72 milliards de francs CFA par an [15]. Il est ainsi considéré comme une maladie de la pauvreté et une cause de pauvreté [16].

### 3.2.1 Répartition géographique

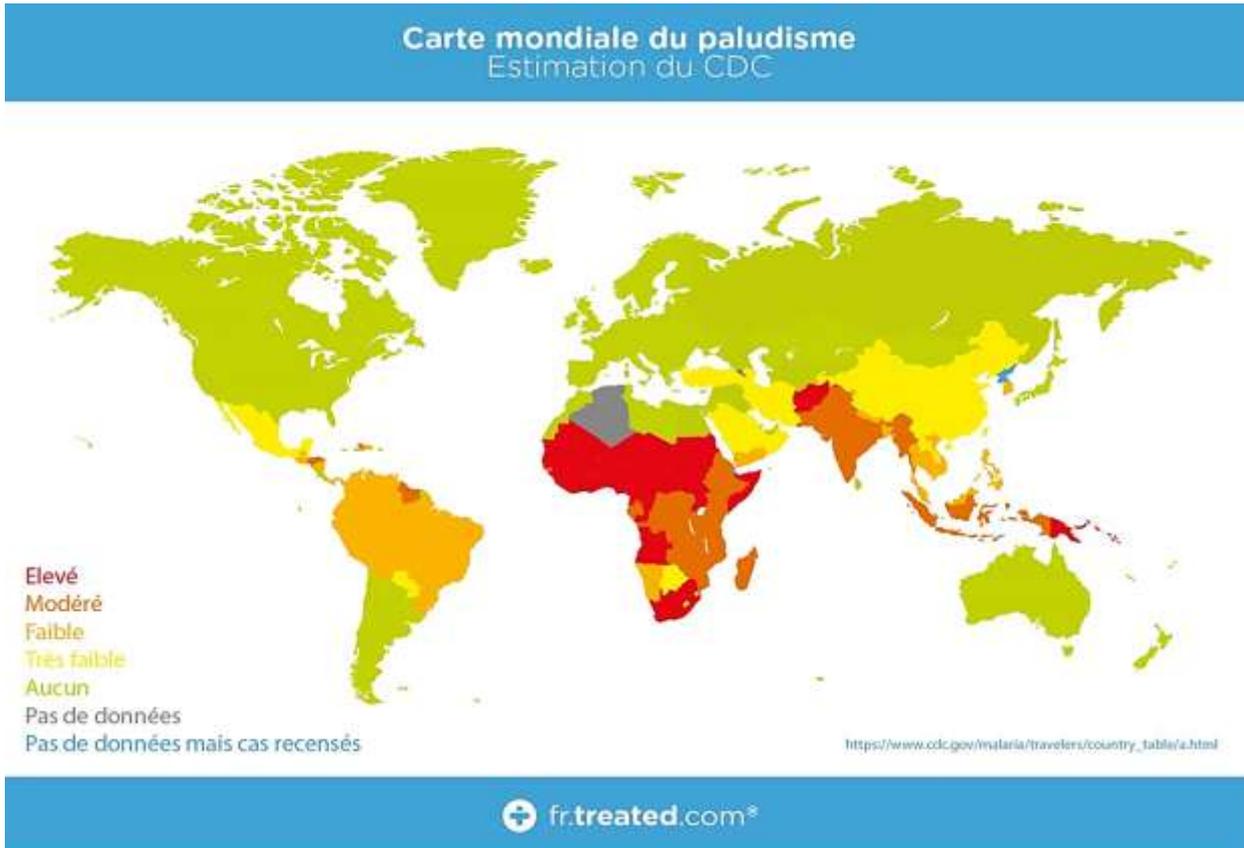


Figure 1: Répartition géographique du paludisme dans le monde

Il est possible de dresser les grandes lignes de la répartition géographique du paludisme à travers le monde (voir figure 1). En revanche il est important de comprendre qu'en raison des facteurs influençant l'épidémiologie (distribution des anophèles, capacité vectorielle, caractéristiques biologiques des différentes espèces de *Plasmodium* ...) la répartition géographique varie d'un continent à l'autre, d'un pays à l'autre, mais aussi d'une région à une autre, d'un village à un autre et même parfois au sein d'un même village.

- **Europe**

Officiellement, le paludisme a été éradiqué en Europe, y compris aux Açores, aux Canaries, à Chypre, dans les États de l'Europe de l'Est et dans la partie européenne de la Turquie.

En revanche, la Fédération de Russie (dont la partie européenne comprenant la région de Moscou) est à surveiller car il y persisterait une transmission de paludisme due à *P. vivax* espèce capable de se réimplanter temporairement dans tout le sud de l'Europe (par exemple en Italie, Corse, ...). Ainsi en 2011 *P. vivax* est réapparu en Grèce (cas autochtones). A noter que l'on décrit parfois des cas de paludisme d'importation [9].

- **Afrique**

Le paludisme est très largement répandu dans toute l'Afrique sub-saharienne ou coexistent *P. falciparum* (nettement prédominant), *P. ovale* et de manière plus sporadique *P. malariae*.

*P. vivax* peut être retrouvé en Afrique de l'Est. Il existe une transmission, faible, en Afrique du Nord, essentiellement due à *P. vivax*, ainsi qu'au Cap-Vert et à l'Ile Maurice. L'Ile de la Réunion est indemne. En revanche, la transmission est bien présente aux Comores, dont Mayotte, et à Madagascar ou coexistent quatre espèces [10].

- **Amérique**

Le paludisme a été éradiqué en Amérique du Nord.

La transmission se poursuit en Amérique centrale (*P. vivax* essentiellement) mais les Caraïbes sont indemnes à l'exception d'Haïti et d'une partie de la République Dominicaine. Il faut donc noter qu'il n'y a pas de paludisme dans les 2 départements d'Outre-mer français que sont la Martinique et la Guadeloupe. En Amérique du Sud, la transmission est essentiellement due à *P. falciparum* (avec présence de souches très résistantes aux amino-4-quinoléines dans tout le bassin amazonien) et à *P. vivax*. Le paludisme sévit toujours en Guyane française mais essentiellement sur les fleuves et en forêt. Les villes, notamment Cayenne, Kourou et Saint-Laurent du Maroni sont indemnes. D'une manière générale toutes les grandes villes américaines sont indemnes sauf en Amazonie. Rappelons qu'il n'y a plus de transmission au-dessus de 2500 mètres [8].

- **Asie**

Toute l'Asie du Sud-est (Myanmar, Chine du Sud, Thaïlande, Vietnam, Cambodge, Laos, Malaisie, Indonésie, Philippines) est touchée par *P. falciparum* (avec présence, dans certaines régions de souches multi résistantes), *P. vivax* et *P. knowlesi*. Les autres régions et la péninsule indienne sont atteintes par *P. vivax* et *P. falciparum* mais ne sont pas concernées par le phénomène de multi-résistance. A la différence de l'Afrique, où la transmission est beaucoup plus homogène, la transmission en Asie se fait sous forme de foyers disséminés en milieu rural dans les zones de collines boisées. Toutes les grandes villes asiatiques sont indemnes (sauf les villes indiennes) [9].

- **Océanie**

La transmission est hétérogène. Certaines îles sont atteintes (Nouvelle Guinée, Îles Salomon, Vanuatu); d'autres en sont totalement dépourvues : Polynésie Française, Nouvelle-Calédonie, Wallis et Futuna, Fidji, Hawaï. L'Australie et la Nouvelle Zélande sont indemnes [9].

- **Proche ET Moyen Orient**

*P. falciparum* sévit sur la côte Ouest de la péninsule arabique et au Yémen. Toutes les villes sont indemnes ainsi que Bahreïn, Israël, Jordanie, Liban, Koweït, Qatar. Le risque est faible (*P. vivax*) dans les autres états (Syrie, sud-est de la Turquie, Emirats Arabes Unis et Oman) [10].

### 3.2.2 LES GROUPES A RISQUES [10-17] :

- 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 primigestes (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.

### 3.3 Agent pathogène :

Le Paludisme est transmis par un protozoaire appartenant au genre Plasmodium. Il existe de très nombreuses espèces de Plasmodium (plus de 140), touchant diverses espèces animales mais seulement cinq espèces sont retrouvées en pathologie humaine. Il s'agit de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium knowlesi*, parasite habituel des singes (macaques) d'Asie qui vient de passer récemment chez l'homme. Les cinq espèces diffèrent par des critères biologiques, cliniques, par leur répartition géographique et par leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques. D'emblée il faut différencier *P. falciparum* des autres espèces. En effet *P. falciparum* est celui qui est le plus largement répandu à travers l'Afrique, qui développe des résistances aux antipaludiques et qui est responsable des formes cliniques potentiellement mortelles [8].

#### ***Plasmodium falciparum***

Dans les régions équatoriales, il est transmis toute l'année avec cependant des recrudescences saisonnières. Dans les régions subtropicales, il ne survient qu'en période chaude et humide. Sa transmission s'interrompt lorsque la température tombe en dessous de 18°C. Cela explique aussi que, quelle que soit la latitude, le paludisme n'est plus transmis en altitude (au-dessus de

1500 mètres en Afrique et 2500 mètres en Amérique et en Asie). L'évolution se fait après une incubation de 7 à 12 jours. On n'observe pas de rechutes tardives comme avec les autres espèces. Plus de 90% des accès palustres à *P. falciparum* surviennent dans les 2 mois qui suivent le retour du pays d'endémie (paludisme d'importation). *P. falciparum* est responsable des formes cliniques graves, notamment du neuro-paludisme [8].

### ***Plasmodium vivax***

Très largement répandu en Amérique du Sud et en Asie, il est beaucoup plus rarement observé en Afrique. Sa transmission s'arrête en dessous de 15°. Sa période d'incubation est de 11 à 13 jours, mais on peut observer des rechutes (accès de reviviscence) pendant 3 à 4 ans. L'affection par *P. vivax* est classiquement considérée comme bénigne (fièvre tierce bénigne,) mais en zone d'endémie il peut avoir des répercussions graves sur l'état de santé des populations, notamment par l'intermédiaire des anémies chez l'enfant. De plus on commence à voir surgir quelques résistances médicamenteuses à *P. vivax* à la chloroquine [8].

### ***P. ovale***

Il sévit en Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest (et dans certaines régions du Pacifique) et provoque une fièvre tierce bénigne, comme *P. vivax* dont il est très proche. Son incubation est de 15 jours au minimum mais peut-être beaucoup plus longue, jusqu'à 4 ans. Son évolution est bénigne mais on peut observer, comme avec *P. vivax*, des rechutes tardives (5 ans). Schématiquement on dit que *P. ovale* remplace *P. vivax* là où cette dernière espèce n'existe pas [8].

### ***P. malariae***

Il sévit sur les trois continents, de manière beaucoup plus sporadique. Il se différencie des autres espèces par une incubation plus longue (15 à 21 jours), par une périodicité différente de la fièvre (cycle érythrocytaire de 72 heures responsable d'une fièvre quarte) et surtout par sa capacité à entraîner des reviviscences très tardives (jusqu'à 20 ans après le retour de la zone d'endémie). Les mécanismes physiopathologiques responsables de ces reviviscences tardives ne sont pas totalement élucidés, certains évoquent la présence de merozoïtes latents dans les voies lymphatiques. L'infection est bénigne mais *P. malariae* peut parfois entraîner des complications rénales [8].

### ***P. knowlesi***

Il sévit en Asie du Sud-Est (particulièrement en Malaisie, à Bornéo), en zone forestière car il est étroitement lié à la répartition des singes macaques, son hôte habituel, et de son vecteur piquant l'homme et le singe. Il est morphologiquement proche de *P. malariae*. Il se différencie des autres espèces par un cycle érythrocytaire de 24 heures responsable d'une

fièvre quotidienne. Il existe de rares formes graves, voire mortelles, avec forte parasitemie. A ce jour aucune chimiorésistance n'a été observée pour cette espèce [8].

### **3.4 Le vecteur:**

Le paludisme est transmis à l'homme par la piqûre d'un moustique culicidé du genre *Anophèles* au moment de son repas sanguin. Seule la femelle, hématophage, transmet la maladie. Elle ne pique qu'à partir du coucher du soleil avec un maximum d'activité entre 23h-06h. Cela explique que l'utilisation des moustiquaires est le moyen de protection individuelle le plus efficace [8].

Il existe de très nombreuses espèces d'anophèles mais toutes ne sont pas capables de transmettre le paludisme. Les espèces les plus dangereuses sont les espèces anthropophiles, qui ont une préférence pour effectuer leur repas sanguin sur l'homme plutôt que sur l'animal et les espèces endophiles qui se reposent à l'intérieur des maisons. De très nombreux facteurs climatiques et/ou environnementaux, naturels (sécheresses, variations de température ...) ou dus à l'activité humaine (assèchement de marécages, construction de barrages, irrigations, construction de routes ...) peuvent modifier la répartition des anophèles dans une région donnée et par conséquent influencer la transmission du paludisme. La répartition des anophèles à travers le monde dépasse largement celle du paludisme. Si les conditions favorables de réimplantation dans des foyers actuellement éradiqués survenaient, la transmission pourrait s'y établir de nouveau. Par ailleurs des résistances aux insecticides sont apparues limitant les moyens de lutte [8].

### **3.5 Cycle de développement du plasmodium**

Le cycle se déroule successivement chez l'homme (phase asexuée chez l'hôte intermédiaire) et chez l'anophèle (phase sexuée chez l'hôte définitif). Chez l'homme le cycle est lui-même divisé en 2 phases :

- la phase hépatique ou pré-érythrocytaire (= exo-érythrocytaire) : elle correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique.
- la phase sanguine ou érythrocytaire : elle correspond à la phase clinique de la maladie

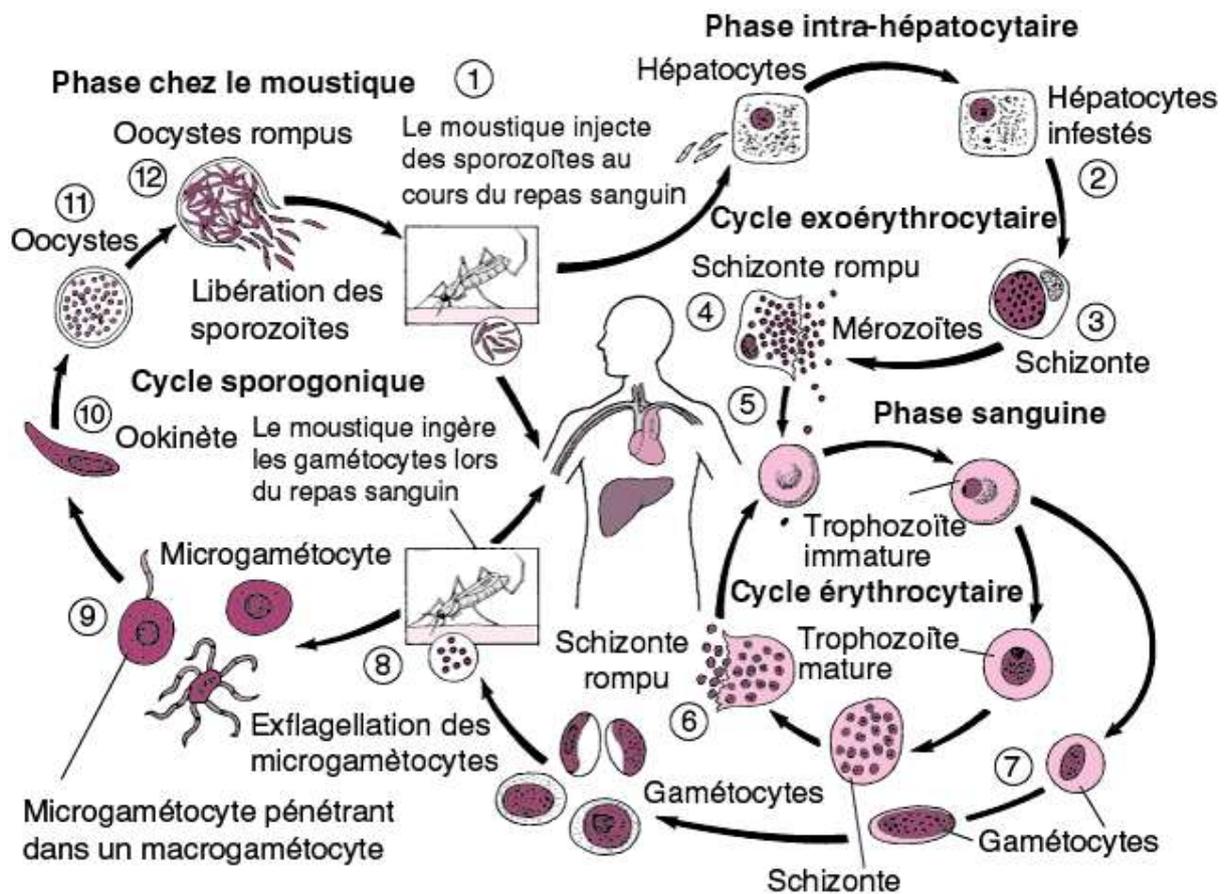


Figure 3: cycle du plasmodium [11]

### 3.5.1 Chez l'homme

- **Schizogonie pré-érythrocytaire**

Les **sporozoïtes** inoculés par l'anophèle femelle lors de son repas sanguin restent pendant une trentaine de minutes sous la peau, la lymphe. Beaucoup sont détruits par les macrophages mais certains parviennent à gagner les hépatocytes. Ils se transforment en **schizontes pré-érythrocytaires** ou « corps bleus » (formes multi nucléées) qui, après 7 à 15 jours de maturation, éclatent et libèrent des milliers de **merozoïtes** dans le sang (10 000 à 30 000 merozoïtes en fonction des espèces). La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes. Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, certains sporozoïtes intra-hépatiques restent quiescent (hypnozoïtes) et sont responsables d'une schizogonie hépatique retardée, qui entraîne la libération dans le sang de merozoïtes plusieurs mois après la pique du moustique, expliquant ainsi les reviviscences tardives observées avec ces deux espèces. Les hypnozoïtes n'existent pas dans l'infection à *P. falciparum* (pas de rechute) et ils n'ont pas été mis en évidence non plus dans l'infection à *P. malariae*, malgré l'existence de rechutes tardives, ni semble-t-il pour *P. knowlesi* [12].

- **Schizogonie érythrocytaire**

Très rapidement les mérozoïtes pénètrent dans les globules rouges. La pénétration du mérozoïte dans l'érythrocyte et sa maturation en **trophozoïte** puis en schizonte prend 24, 48 ou 72 heures (en fonction de l'espèce) et conduit à la destruction du globule rouge hôte et à la libération de 8 à 32 nouveaux mérozoïtes. Ces mérozoïtes pénètrent dans de nouveaux globules rouges et débutent un nouveau cycle de réplication. Cette partie du cycle correspond à la phase clinique : la parasitemie s'élève, le sujet devient fébrile, c'est l'accès palustre. En l'absence de traitement, tous les parasites évoluent progressivement au même rythme (on dit qu'ils deviennent synchrones), tous les **schizontes érythrocytaires** arrivent à maturation au même moment, entraînant la destruction d'un grand nombre de globules rouges de manière périodique, toutes les 24 heures (pour *P. knowlesi*), 48 heures (fièvre tierce de *P. falciparum*, *P. vivax* ou *P. ovale*) ou toutes les 72 heures (fièvre quarte de *P. malariae*). En pratique on observe que la fièvre tierce due à *P. falciparum* est rarement synchrone. Après un certain nombre de cycles érythrocytaires, certains mérozoïtes subissent une maturation d'une dizaine de jours, accompagnée d'une différenciation sexuée : ils se transforment en gamétocytes à potentiel mâle ou femelle, qui vont rester en circulation dans le sang pendant 10 à 15 jours [12].

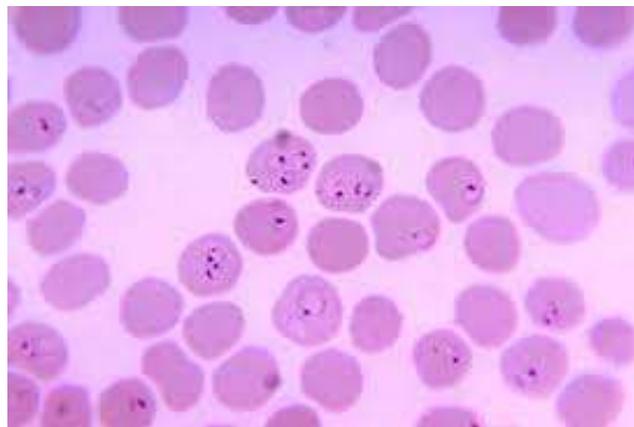


Figure 4: les hématies parasitées par des trophozoïte

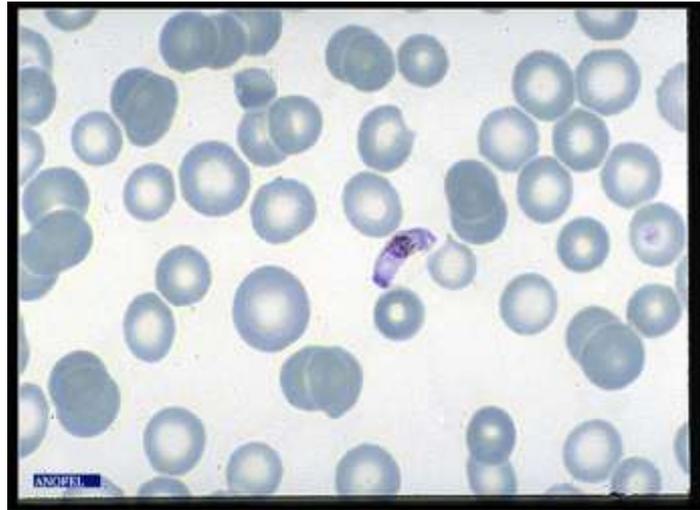


Figure 5: Gamétocyte femelle de *P. falciparum*

### 3.5.2 Chez l'anophèle femelle

Les gamétocytes, ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté, se transforment en **gamètes mâles et femelles** qui fusionnent en un œuf libre, mobile appelé **ookinete** flagellé mobile. Cet ookinete quitte la lumière du tube digestif, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac et se transforme en **oocyste**. Les cellules parasitaires se multiplient à l'intérieur de cet oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. Ces sporozoïtes sont les formes infectantes prêtes à être inoculées avec la salive du moustique, lors d'un repas sanguin sur un hôte vertébré. La durée du développement sporogonique des *Plasmodium* varie en fonction des conditions climatiques : entre 9 et 20 jours pour *P. falciparum* (entre, respectivement, 30°C et 20°C), un peu plus rapide pour *P. vivax* à températures équivalentes, plus long pour *P. malariae*.

### 3.6 Modalités de transmission

La connaissance du cycle du paludisme permet de comprendre les modalités de transmission de la maladie.

Le paludisme est transmis par la pique d'un moustique, l'anophèle femelle.

Il existe aussi d'autres modes de contamination : transmission congénitale, Transfusionnelle, par greffe d'organe ou transmission accidentelle chez des personnels de santé manipulant du sang contaminé. En pratique ces transmissions sont tout à fait exceptionnelles et n'influencent pas l'épidémiologie.



Figure 6: Femelle du genre *Anophèles* se gorgeant

### 3.7 Immunité naturelle

Bien qu'encore imparfaitement connus, il existe très probablement des facteurs génétiques conférant à certains sujets une immunité naturelle, au moins partielle. On évoque

- des facteurs érythrocytaires : trait drépanocytaire (sujet hétérozygote AS), groupe sanguin Duffy négatif,
- des facteurs non érythrocytaires: groupe HLA, polymorphisme de la réponse immune et les facteurs ethniques.

### 3.8 Immunité acquise

Elle joue incontestablement un rôle essentiel dans le paludisme. Cette immunité s'acquiert progressivement en situation d'exposition continue. Cette immunité n'est pas stérilisante (elle n'empêche pas d'être de nouveau contaminé) et ne permet pas de se débarrasser totalement du parasite. En revanche elle empêche progressivement la survenue de formes cliniques graves. En zone de transmission intense, les jeunes enfants payent le plus lourd tribut à la maladie, à partir de l'âge de 4 à 6 mois lorsque les anticorps maternels diminuent et jusqu'à 4 à 6 ans. Progressivement le risque d'accès grave diminue alors que le sujet tolère des parasitémies de plus en plus importantes tout en restant cliniquement asymptomatique. En zone de transmission intense il est exceptionnel qu'un sujet adulte fasse un accès grave.

Cette immunité est donc « non stérilisante », fonction de l'espèce, et ne se développe qu'après une longue période d'exposition ininterrompue. Elle est transmissible (nouveau-nés). En revanche elle n'est jamais totale et jamais définitive. Un sujet transplanté en zone tempérée pendant 2 ou 3 ans perd progressivement sa protection. Lorsqu'il retourne dans son pays, il est redevenu vulnérable, au même titre qu'un sujet « neuf » récemment arrivé en zone d'endémie.

En raison des caractéristiques de cette protection, on utilise plus volontiers le terme d'état de prémunition plutôt que d'immunité. Bien évidemment un sujet n'ayant jamais vécu en zone d'endémie (voyageur ou expatrié récent) est totalement exposé au risque de paludisme grave, quel que soit son âge [8].

### 3.9 Physiopathologie du paludisme [4]

#### 3.9.1 Conséquences de l'infection palustre sur les organes

La physiopathologie du paludisme est encore imparfaitement connue mais les répercussions de l'infection palustre sur certains organes ont été bien décrites.

##### 3.9.1.1 Sang

La phase de schizogonie érythrocytaire entraîne une hémolyse responsable d'une anémie d'installation progressive grave chez les jeunes enfants et les femmes enceintes. L'hémoglobine libérée par l'hémolyse provoque une surcharge rénale et est partiellement transformée en bilirubine dans le foie. L'excès est éliminé dans les urines entraînant une hémoglobinurie. D'autre part l'utilisation de l'hémoglobine par le parasite amène la précipitation dans son cytoplasme de granules de pigment (hémozoïne), dont la libération lors de l'éclatement du globule rouge est en partie responsable de la fièvre. Le pigment, accumulé dans le cytoplasme du schizonte, est relargué dans le plasma lors de la libération des merozoïtes. Il est alors phagocyté par les monocytes-macrophages et les polynucléaires neutrophiles (leucocytes melanifères).



Figure 7: Leucocyte melanifere

La conséquence de la séquestration des plaquettes est une thrombopénie, perturbation biologique fréquemment et précocement observée au cours d'un accès palustre.

##### 3.9.1.2 Rate

La rate tente de séquestrer et de détruire les hématies parasitées et celles sensibilisées aux antigènes plasmodiaux. Concernant l'espèce *P. falciparum*, la rate a la capacité de retenir (filtre mécanique) et de détruire une faible proportion des hématies hébergeant des

trophozoïtes jeunes de *P. falciparum* et beaucoup plus efficacement toutes les hématies contenant des formes matures du parasite (trophozoïtes âgés, schizontes). Elle participe donc au contrôle de la parasitémie mais elle peut aggraver l'anémie. En conséquence, elle devient progressivement hypertrophique, molle et congestive.

### 3.9.1.3 Foie

La schizogonie exo-érythrocytaire ne produit aucune lésion inflammatoire. Moins d'une centaine de cellules hépatiques sont parasitées. Leur destruction lors de la schizogonie hépatique passe inaperçue.

### 3.9.2 Physiopathologie de l'accès grave

Le neuro-paludisme (ou accès pernicleux, *cérébral malaria* des Anglo-Saxons) et l'anémie grave sont les complications majeures du paludisme à *P. falciparum*. Plusieurs théories probablement complémentaires sont actuellement retenues, notamment la séquestration d'hématies parasitées par des formes matures de *Plasmodium*, adhérant aux cellules endothéliales des micro-vaisseaux, et l'intervention de cytokines ou autres médiateurs.

Primum movens : la cytoadhérence

Elle existe entre les globules rouges parasités par les stades asexués « matures » (trophozoïtes âgés, schizontes) et les cellules endothéliales vasculaires. Elle est responsable :

- d'un ralentissement du flux sanguin dans les capillaires (phénomène mécanique) ;
- d'une réaction inflammatoire tissulaire cytokinique (phénomène inflammatoire).

Le phénomène mécanique est prédominant sauf dans de rares exceptions (phénomène inflammatoire prédominant). Si l'évolution de l'accès n'est pas maîtrisée par le traitement ou une réponse immune adaptée, l'évolution est défavorable avec apparition de phénomènes d'apoptose. On observe alors des micro-hémorragies (stades des séquelles et de la mortalité).

#### 3.9.2.1 Séquestration

Les hématies parasitées par les stades trophozoïtes âgés et schizontes de *P. falciparum* ont, contrairement aux autres espèces, la capacité de se fixer aux cellules endothéliales des capillaires (cerveau, avec risque de coma par neuropaludisme, mais aussi reins, foie, poumons...). Ces formes matures sont donc absentes de la circulation sanguine périphérique. Cette séquestration est due à des phénomènes d'adhérence cellulaire (cytoadhérence) entre les hématies parasitées et les cellules endothéliales de ces capillaires, sous la dépendance d'interactions entre des récepteurs moléculaires plasmodiaux présents à la surface des hématies parasitées (en particulier PfEMP1) et des récepteurs spécifiques des cellules endothéliales (en particulier ICAM1). Le blocage des hématies parasitées dans les capillaires

provoque un ralentissement circulatoire, directement proportionnel au nombre d'hématies parasitées (phénomène mécanique). Cette séquestration est de plus amplifiée par une déformabilité moindre des hématies parasitées et par la formation de « rosettes » (agrégats constitués d'une hématie parasitée à laquelle adhèrent plusieurs hématies non parasitées). Le ralentissement de la circulation capillaire provoque une hypoxie tissulaire, qui active le métabolisme cellulaire de glycolyse anaérobie avec pour conséquence l'acidose lactique et des dysfonctions organiques. Une autre conséquence de cette cytoadhérence est la mort par apoptose des cellules endothéliales qui présentent à leur surface les antigènes plasmodiaux exposés après la rupture du schizonte — les restes de la membrane du globule rouge éclaté restent « collés » à la cellule endothéliale. Lorsque la parasitémie est élevée, la résultante de cette apoptose intense est la perméabilisation de la paroi des microvaisseaux avec apparition de micro-hémorragies tissulaires (visibles à l'observation du fond d'œil). Contrairement aux étapes précédentes, ce phénomène n'est pas réversible et, dans ce cas, l'évolution est très souvent défavorable (séquelles, décès).

Une anémie majeure est également en cause dans la physiopathologie de ces accès graves. Y contribuent :

- l'éclatement des hématies parasitées par les schizontes matures ;
- l'hémolyse d'hématies non parasitées mais recouvertes d'antigènes plasmodiaux ;
- la séquestration et la destruction dans la rate d'hématies parasitées ou non.

Ainsi, la parasitémie, qui est un reflet indirect de la charge parasitaire globale pour cette espèce — on n'observe pas les stades séquestrés —, est un marqueur facilement accessible du risque d'évolution rapide vers des dysfonctionnements organiques pour un patient.

### **3.9.2.2 Cytokines et autres médiateurs**

Des cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1, IL-6...) sont produites en cascade au cours de l'accès grave (phénomène inflammatoire). Leur action se conjugue au phénomène de ralentissement circulatoire conséquence de la séquestration. Les modèles expérimentaux étant forcément réducteurs, il est difficile de savoir comment s'articulent, *in vivo*, ces différents mécanismes. Ce qui a été décrit au niveau du cerveau est probablement vrai au niveau des autres organes (reins, poumon, placenta...), expliquant la défaillance multi-viscérale observée lors de l'évolution d'un accès grave.

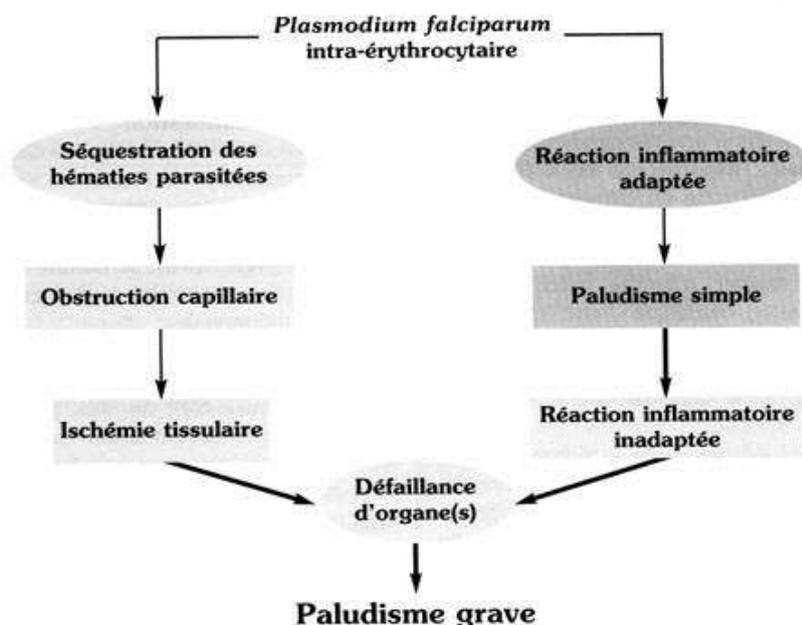


Figure 8: Schéma résumant la physiopathologie du paludisme grave

### 3.10 CLASSIFICATION DU PALUDISME [2]

Les différentes formes de paludisme peuvent être classées en deux catégories principales : les cas de paludisme non compliqué et les cas de paludisme graves.

#### 3.10.1 Paludisme non compliqué

Il se caractérise essentiellement par une fièvre (Température axillaire  $\geq$  à 37,5°C) ou antécédent de fièvre avec souvent des maux de tête, des douleurs musculaires, de la faiblesse articulaire, des troubles digestifs, des frissons, et des courbatures, confirmés par un examen biologique (TDR ou GE/FM positif).

#### 3.10.2 Paludisme grave

Il se caractérise par une confirmation biologique (TDR ou GE/FM positif) associée à l'une ou plusieurs des manifestations cliniques et /ou biologiques suivantes :

❖ Manifestations cliniques [2 ; 14]

- ✓ Troubles de la conscience ou coma
- ✓ Prostration (incapable de marcher ou de s'asseoir sans assistance)
- ✓ Convulsions multiples (au moins 2 fois/ 24 heures)
- ✓ Détresse respiratoire (acidose)
  - ✓ Collapsus cardio-vasculaire ou choc. (TA systolique < 70 mm Hg chez l'adulte et 50 chez l'enfant)
  - ✓ Ictère
  - ✓ Hémoglobinurie (urines coca cola ou de couleur foncée)
  - ✓ Saignement anormal (trouble de la coagulation)

- ✓ Œdème pulmonaire (radiologique)
- ❖ Sur le plan biologique [2 ; 14]
  - ✓ Hypoglycémie (glycémie < 2,2 mmol/l ou 0,4g/l)
  - ✓ Acidose métabolique (bicarbonates plasmatiques <15 mmol/l)
  - ✓ Anémie sévère ou pâleur extrême (Hb < 5 g/dl ou hématocrite < 15%)
  - ✓ Hyperparasitémie (>100 000/μl)
  - ✓ Hyperlactatémie (lactate > 5 μmol/l)
  - ✓ Insuffisance rénale (créatininémie > 265 μmol /l)

## 4 DIAGNOSTIC DU PALUDISME

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

### 4.1 Diagnostic parasitologique

Le paludisme est une maladie dont le diagnostic est complexe. Le diagnostic clinique est source de nombreuses erreurs qui conduisent à surestimer le nombre de cas de paludisme. Il est à noter qu'au Mali il reste encore des cas présumés de paludisme qui sont traités sans confirmation biologique [12].

Au laboratoire le diagnostic repose sur la mise en évidence du parasite par la goutte épaisse ou frottis sanguin.

Le diagnostic biologique ou diagnostic de certitude vient confirmer le diagnostic clinique. Il existe deux types d'examen biologiques utilisés au Mali : la GE et TDR [18].

#### ❖ 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 cm<sup>2</sup>, puis longuement séchée, enfin déshémoglobinisée et colorée au May-Wald-Giemsa et examinée au microscope. C'est une méthode rapide et moins onéreuse [2].

#### ❖ Frottis mince

C'est un examen rapide qui permet de calculer le pourcentage d'hématies parasitées et identifier l'espèce plasmodiale responsable de la maladie [2].

#### ❖ Test de Diagnostic Rapide (TDR)

Tout cas suspect de paludisme doit être systématiquement confirmé par TDR ou GE/FM avant un traitement. Cette confirmation se fera à tous les niveaux (du site de l'Agent de Santé Communautaire jusqu'au niveau hôpital) [2].

- **NIVEAU SITE ASC**

L'Agent de Santé Communautaire (ASC) formé doit faire un test de diagnostic rapide devant tout cas de fièvre chez un enfant de 0 à 5 ans. L'ASC doit être approvisionnée en TDR pour la confirmation biologique des cas de paludisme. Le stock initial sera fourni par le CSCoM. L'ASC sera réapprovisionnée sur la base de la Consommation Moyenne Mensuelle (CMM); cela permettra d'éviter les ruptures de stocks [2].

- **NIVEAU CSCOM ET AUTRES ETABLISSEMENTS DE SANTE DE L'AIRE**

Au CSCoM et autres établissements de santé de l'aire ; les agents de santé doivent faire un test de diagnostic rapide devant tout cas de fièvre. Le CSCoM doit être approvisionné en TDR pour la confirmation biologique des cas de paludisme. Le stock initial sera fourni par le DRC. Le CSCoM se réapprovisionnera sur la base de la CMM ; cela permettra d'éviter les ruptures de stock. Le CSCoM approvisionne les autres structures de santé de l'aire sur la base de leur CMM. Au niveau des CSCoM et autres structures de santé de l'aire où la GE /FM est possible, prioriser celle-là [3].

- **NIVEAU HOPITAL**

La confirmation sera faite à ce niveau par la GE/FM. Les hôpitaux seront approvisionnés en réactifs par la Pharmacie Populaire du Mali (PPM) par rapport au stock initial. Le réapprovisionnement est fait sur la base de la CMM. Les autres examens complémentaires à ces 2 niveaux (Hôpital et CS Réf) ne sont pas gratuits (glycémie, taux d'Hémoglobine /Hématocrite...) [2].

#### **4.2 Diagnostic sérologique**

Au cours de ces vingt dernières années, le sérodiagnostic du paludisme a donné lieu à un très grand nombre de travaux qui ont finalement permis la mise au point de méthodes et de réactifs bien éprouvés. Pour être précis, ce sérodiagnostic doit être réalisé dans des conditions techniques très strictes. Ses conditions sont finalement limitées et ne correspondent, dans l'ensemble qu'aux cas où le diagnostic parasitologique est impossible. Enfin, l'interprétation des résultats dépend de la méthode et des réactifs employés. Les antigènes employés doivent être obligatoirement homologues. Parmi les réactions sérologiques, on a : ***la réaction d'immunofluorescence indirecte, l'hémagglutination indirecte, le test ELISA, l'immunodiffusion, PCR*** [18].

## 5 PROTOCOLE DE TRAITEMENT [2]

Le traitement du paludisme non compliqué se fait par voie orale tandis que celui du cas grave par voie injectable ensuite passer à la voie orale dès que l'état du patient le permet

### 5.1.1 Traitement de paludisme non compliqué

5.1.1.1 *Au niveau du site ASC: L'ASC prend en charge les cas avec fièvre après confirmation par le TDR :*

- Enveloppement humide,
- Paracétamol
- Traitement spécifique (CTA):
- Artéméther + Luméfantrine (AL)

Tableau 1 : Présentation et Posologie de l'Artéméther 20 mg - Luméfantrine 120 mg, comprimé

Poids / Tranches d'âge	Jour1		Jour2		Jour3	
	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir
05 – 14 Kg (2 mois à 3 ans)	1cp	1cp	1cp	1cp	1cp	1cp
15 - 24 Kg (4 à 6 ans)	2cp	2cp	2cp	2cp	2cp	2cp
25 – 34 kg (7 à 10 ans)	3cp	3cp	3cp	3cp	3cp	3cp
≥ 35 Kg et adultes	4cp	4cp	4cp	4cp	4cp	4cp

Nb : pour les enfants de 2 mois à 6 ans (5 kg à 24 kg) les comprimés dispersibles sont utilisés.

#### ❖ Conseils à donner aux malades

Quand revenir immédiatement?

- Si persistance de la fièvre ;
- Si difficulté de boire et incapacité de manger

Chez l'enfant :

- Si convulsion (révulsion oculaire) ;
- Si incapacité de s'asseoir ;
- Si persistance des vomissements ;
- Si devient inconscient ;
- Si pâleur ou ictère ;
- S'il y a présence de sang dans les selles
- Si urines foncées;
- Si difficulté respiratoire

Insister sur :

- la visite de suivi après 3 jours de traitement si persistance du problème ;

- la nécessité de continuer l'alimentation;
- continuer à prendre le médicament même si le malade se sent mieux ;
- La prévention du paludisme (utilisation de moustiquaire imprégnée d'insecticides longue durée pour les enfants et les femmes enceintes, TPI chez les femmes enceintes et CPS chez les enfants de 3 à 59 mois) ;
- Le recours précoce au CSCOM pour les épisodes ultérieurs.

**NB :** si TDR négatif, référer le patient

#### 5.1.1.2 Aux niveaux CSCOM, CSREF, HOPITAUX ET autres structure sanitaires.

Les agents à ces niveaux donneront après confirmation chez l'enfant de moins de 5 ans, l'adolescent ou l'adulte :

#### ❖ Un traitement spécifique

Tableau 2 : Présentation et Posologie de l'Artéméther 20 mg - Luméfantrine 120 mg, comprimé (CP)

Poids / Tranches d'âge	Jour1		Jour2		Jour3	
	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir
05 – 14 Kg (2 mois à 3 ans)	1cp	1cp	1cp	1cp	1cp	1cp
15 - 24 Kg (4 à 6 ans)	2cp	2cp	2cp	2cp	2cp	2cp
25 – 34 kg (7 à 10 ans)	3cp	3cp	3cp	3cp	3cp	3cp
≥ 35 Kg et adultes	4cp	4cp	4cp	4cp	4cp	4cp

En cas de problème avec cette combinaison, la deuxième combinaison est :

Tableau 3 : Présentation et Posologie de l'Artésunate-Amodiaquine

Intervalle de poids (Intervalle d'âge approximatif)	Présentation	1er jour de traitement	2ème jour de traitement	3ème jour de traitement
≥4,5 kg à <9 kg (2 à 11 mois)	25 mg/67,5 mg Plaquette de 3 cps	1 Comprimé	1 Comprimé	1 Comprimé
≥9kg à <18kg (1 à 5 ans)	50 mg/135 mg Plaquette de 3 cps	1 Comprimé	1 Comprimé	1 Comprimé
≥18kg à <36kg (6 à 13 ans)	100 mg/270 mg Plaquette de 3 cps	1 Comprimé	1 Comprimé	1 Comprimé
≥ 36kg (14 ans et plus)	100 mg/270 mg Plaquette de 6 cps	2 Comprimés	2 Comprimés	2 Comprimés

**NB** : la prise de la première dose doit être supervisée, si l'enfant vomit dans les 30 mn, reprendre la dose.

Conduite à tenir en cas de persistance de signes, il est important de réexaminer le malade et de refaire le diagnostic biologique.

Si le malade a bien suivi le traitement et que le test biologique est négatif :

- ✓ Chercher d'autres causes de fièvre ou l'orienter pour évaluation

En cas de non-respect du traitement,

- ✓ reprendre le traitement sous surveillance médicale.

Si les examens de laboratoires ne sont pas réalisables,

- ✓ référer à un niveau supérieur.

#### ❖ Traitement adjuvant

Médicaments et posologie à administrer :

- ✓ Paracétamol 500 mg : 15 à 20 mg/kg toutes les 6 heures ;
- ✓ Fer 200mg : 2 comprimés/jour (adulte) ou 10 mg /kg/jour (enfant) si anémie ;
- ✓ Acide folique 5mg : 1 comprimés/jour si anémie

Conseils à donner aux malades

Quand revenir immédiatement?

- ✓ Si persistance de la fièvre ;
- ✓ Si difficulté de boire et incapacité de manger chez l'enfant ;
- ✓ Si convulsion (révulsion oculaire) ;
- ✓ Si incapacité de s'asseoir ;
- ✓ Si persistance des vomissements ;
- ✓ Si devient inconscient ;
- ✓ Si pâleur ou ictère ;
- ✓ S'il y a présence de sang dans les selles
- ✓ Si urines foncées ;
- ✓ Si difficulté respiratoire

Insister sur:

- ✓ la visite de suivi après 3 jours de traitement si persistance du symptôme ;
- ✓ la nécessité de continuer l'alimentation;
- ✓ continuer à prendre le médicament même si le malade se sent mieux ;
- ✓ La prévention du paludisme (utilisation de moustiquaire imprégnée d'insecticides longue durée pour les enfants et les femmes enceintes, TPI chez les femmes enceintes et CPS chez les enfants de 3 à 59 mois) ;

- ✓ Le recours précoce au CSCom pour les épisodes ultérieurs

## **5.1.2 Traitement de paludisme grave**

### *5.1.2.1 Niveaux CSCom/Cs réf/Hôpitaux :*

Le traitement du paludisme grave et compliqué chez l'enfant de moins de 5 ans, la femme enceinte, l'adolescent ou l'adulte repose sur deux éléments essentiels :

- ✓ Le traitement d'urgence des complications : qui est vital pour le malade. En effet, la survenue du décès peut être due à la maladie elle-même ou à ses complications.
- ✓ le traitement spécifique antipaludique : qui est indispensable et d'une extrême urgence doit être administré très rapidement pour arrêter l'évolution de la maladie

#### **5.1.2.1.1 Le traitement d'urgence des complications :**

Il s'agit de traitement symptomatique visant à : corriger l'hypoglycémie, la déshydratation, l'anémie, faire baisser la fièvre, arrêter les convulsions et prendre en charge le coma et les problèmes respiratoires, rénaux et cardiovasculaires.

#### **Le traitement de l'hypoglycémie :**

Chez l'enfant ou l'adolescent administrer en IV lente :

- ✓ 3 à 5 ml /kg pour le sérum glucosé à 10% OU
- ✓ 1 ml/kg pour le sérum glucosé à 30 %.

Pour l'adulte administrer en IV lente:

- ✓ 3 à 5 ml /kg pour le sérum glucosé à 10% OU
- ✓ 1 ml/kg pour le sérum glucosé à 30 % OU
- ✓ 25 ml de sérum glucosé à 50%: Si l'on n'a que du glucosé à 50 %, on en dilue un volume dans 4 volumes d'eau stérile pour obtenir une solution à 10 % (par exemple, 0,4 ml/kg de glucosé à 50 % avec 1,6 ml/kg d'eau pour préparations injectables ou 4 ml de glucosé à 50 % avec 16 ml d'eau pour préparations injectables). Le glucosé hypertonique (> 20 %) n'est pas recommandé car il a un effet irritant sur les veines périphériques.

Lorsque l'administration par voie intraveineuse est impossible, donner du glucose ou toute autre solution sucrée par sonde naso-gastrique.

#### **Le traitement de la déshydratation :**

- ✓ Administrer 100 ml/kg de solution de Ringer en 2 ou 4 heures,
- ✓ Réévaluer le malade après pour déterminer, les besoins hydriques et l'état de déshydratation.

### **Le traitement des convulsions :**

- ✓ Administrer du diazépam à la dose de 0,5 mg/kg en intra rectal (IR) ou IM,
- ✓ Si les convulsions persistent 10 à 15 mg / kg de phénobarbital en voie parentérale.

### **Le traitement de l'anémie :**

- ✓ En cas d'anémie sévère (taux d'hémoglobine < 5g/dl) : transfuser d'urgence du sang : 20 ml /kg de sang total pendant 4 heures sous furosémide ou 10 ml /kg de culot Globulaire chez les enfants.
- ✓ Si la transfusion est impossible : faire un traitement pré transfert avant d'envoyer le malade dans un centre disposant de service de transfusion sanguine.

### **En cas de coma :**

- ✓ Evaluer le stade du coma (Echelle de Blantyre ou Glasgow),
- ✓ Mettre le malade en position latérale de sécurité,
- ✓ Aspirer les sécrétions et libérer les voies respiratoires,
- ✓ Mettre en place une sonde naso-gastrique d'alimentation,
- ✓ Prendre une voie veineuse,
- ✓ Placer une sonde urinaire,
- ✓ Changer la position du malade toutes les 4 heures,
- ✓ Mesurer le volume des urines (diurèse).

### **En cas de difficultés respiratoires : (Œdème Aigu des Poumons)**

- ✓ Mettre le malade en position demi assise, administré du furosémide en IV : 2 à 4 mg/kg et de l'oxygène
  - ✓ Vérifier qu'il ne présente pas une insuffisance cardiaque due à l'anémie sévère,
  - ✓ Evacuer si possible le malade vers un service de réanimation.
- ❖ En cas d'insuffisance rénale :
- ✓ Administrer des solutés si le malade est déshydraté : 20ml /kg de sérum salé isotonique, 1 à 2 mg/kg de furosémide,
  - ✓ Placer une sonde vésicale,
  - ✓ Si le malade n'émet pas d'urine dans les 24 heures qui suivent,
  - ✓ Transférer dans un centre pour une dialyse.

**N.B:** les autres maladies graves doivent être traitées conformément au schéma approprié.

### 5.1.2.1.2 Traitement spécifique antipaludique

#### ❖ Artésunate

L'Artésunate est le médicament de choix pour le traitement du paludisme grave. Elle peut être administrée en injection intra veineuse (IV) ou intra musculaire (IM).

La posologie est de 2,4 mg/kg de poids corporel administrés par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) à l'admission ( $t = 0$ ), puis 12 h et 24 h plus tard et, par la suite, une fois par jour pour les patients de 20 kg et plus jusqu'à ce que le patient puisse prendre ses médicaments par voie orale.

Pour les enfants de moins de 20kg : Artésunate 3mg/kg de poids corporel conformément aux temps indiqués précédemment.

#### *Procédure de dilution de l'Artésunate*

Voie IV : un flacon contenant 60 mg d'Artésunate et sera dilué avec 1 ml de bicarbonate de sodium et 5 ml de chlorure de sodium, de telle sorte que la solution finale contienne 10 mg /ml d'Artésunate.

Voie IM : le flacon de 60mg de poudre d'Artésunate sera dilué avec 1ml de bicarbonate de sodium et 2 ml de chlorure de sodium, de telle sorte que la solution finale contienne 20 mg /ml d'Artésunate.

- ✓ Détacher le haut du flacon d'Artésunate et désinfecter le caoutchouc à l'aide de povidone iodé 10% ou d'un tampon d'alcool.
- ✓ Ouvrir à l'avance les deux ampoules de bicarbonate et de chlorure de sodium de manière à pouvoir tenir dans les mains la seringue avec l'aiguille pendant le processus.
- ✓ Soutirer 1 ml du bicarbonate de sodium à 5 % dans une seringue et l'injecter dans le flacon d'Artésunate.
- ✓ Secouer jusqu'à ce que la poudre d'Artésunate soit complètement dissoute et que la solution devienne transparente. Ne pas secouer trop vigoureusement pour éviter toute formation de mousse à la surface de la solution. Si la solution est trouble ou s'il existe un précipité, la préparation parentérale doit être jetée.
- ✓ L'aiguille est retirée en arrière de sorte qu'elle ne soit plus en contact avec le liquide et on retire le jet d'air du flacon pour assurer un espace suffisant dans le flacon pour injecter la solution de dilution.

**NB** : ne jamais utiliser l'eau distillée ou l'eau physiologique pour diluer l'Artésunate parce que l'eau pour injection n'est pas un diluant approprié.

- ✓ Soutirer 5 ml du chlorure de sodium à 0,9% dans une seringue et l'injecter dans le flacon d'Artésunate pour la voie IV.

- ✓ Soutirer 2 ml du chlorure de sodium à 0,9% dans une seringue et l'injecter dans le flacon d'Artésunate pour la voie IM.
- ✓ Soutirer le volume requis d'Artésunate du flacon (selon le schéma posologique).  
Jeter tout excédent de solution.
- ✓ La solution est administrée lentement par voie IV sur 2 à 3 minutes. Les voies d'administration sont la voie IV directe ou la voie IM.

Si l'on n'a pas d'Artésunate injectable, il peut être remplacé par l'Artéméther ou la quinine

#### ❖ Artéméther

#### **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

Traitement sur 5 jours par voie intramusculaire :

- ✓ la posologie est de 3.2mg/kg de poids corporel en une injection à l'admission du malade suivi de 1,6mg/kg en une injection par jour pendant 4 jours

*Tableau 4: Enfant de 0 - 5 ans : ampoules de 20 mg*

Age poids	Poids	Jour 1	Jour2	Jour3	Jour4	Jour5
<1 an	5 - 9kg	1 amp	½ amp	½ amp	½ amp	½ amp
2-5 ans	10 - 15kg	2 amp	1 amp	1 amp	1 amp	1 amp

*Tableau 5: Sujets de plus de 5 ans : ampoules de 80 mg*

Age poids	Poids	Jour 1	Jour2	Jour3	Jour4	Jour5
6 -13 ans	16-35 kg	1 amp	½ amp	½ amp	½ amp	½ amp
14 ans et plus	≥ 35kg	2 amp	1 amp	1 amp	1 amp	1 amp

En cas de non disponibilité de l'une ou l'autre présentation, le clinicien utilise celui qui est disponible en tenant compte que 1 ampoule 80mg = 4 ampoules de 20mg. Prendre le relais avec CTA par voie orale dès que le malade peut avaler.

#### ❖ Quinine

#### **POSOLOGIE RECOMMANDÉE :**

#### **Quinine administrée par perfusion en intraveineuse (IV)**

- ✓ Dose de charge: 20 mg de sel de quinine/kg à l'admission chez l'adulte et l'enfant

**NB:** la dose de charge est administrée seulement lorsque le malade n'a pas pris de quinine dans les 24 heures précédentes ou la méfloquine dans les 7 jours, si oui c'est la dose d'entretien qui est retenue.

#### ***Dose d'entretien :***

Enfants :

Posologie : 10 mg/kg de sels de chlorhydrate de quinine (8,3mg base) dilués dans 10 ml/kg de sérum glucosé à 10 % (ou dextrose à 4,3% ou sérum salée à 0,9 % chez les diabétiques)

- ✓ Durée de la perfusion : 2 – 4 heures
- ✓ Intervalle entre le début des perfusions : 8 heures
- ✓ Passer à la voie orale avec les CTA dès que le malade peut avaler

Ou

15 mg/kg de sels de chlorhydrate de quinine (12,4 mg base) dilués dans 10 ml/kg de sérum glucosé à 10 % (ou dextrose à 4,3% ou sérum salée à 0,9 % chez les diabétiques)

- ✓ Durée de la perfusion : 2 – 4 heures
- ✓ Intervalle entre le début des perfusions : 12 heures
- ✓ Passer à la voie orale avec les CTA dès que le malade peut avaler.

Adulte

10 mg/kg de sels de quinine (8,3 mg base) dilués dans 10 ml/kg d'un soluté hypertonique en perfusion pendant 4 heures glucose à 10%, dextrose à 4,3 % ou (sérum salé isotonique à 0,9 % chez les diabétiques)

- ✓ Intervalle entre le début des perfusions : 8 heures,
- ✓ Durée de la perfusion : 4 heures.
- ✓ La durée du traitement avec la quinine est de sept (7) jours.

NB : prendre les comprimés de quinine avec de l'eau sucrée pour prévenir l'hypoglycémie.

### **Quinine par voie intramusculaire (IM)**

Si l'administration en perfusion intraveineuse (IV) est impossible, donnez alors la même dose (10 mg/kg) en intra musculaire (IM) toutes les 8 heures et continuer jusqu'à ce que le malade soit capable de prendre le traitement par voie orale. L'injection doit être faite à la face antéro-externe de la cuisse.

Donner au malade de l'eau sucrée pour prévenir l'hypoglycémie.

**Remarque** : les injections IM doivent être faites avec le maximum d'asepsie dans la face antéro-externe de la cuisse chez les enfants et non dans la fesse.

Prendre le relais avec CTA par voie orale dès que le malade peut avaler

### **5.1.3 Traitement du paludisme chez la femme enceinte**

#### ❖ Paludisme simple

Premier trimestre de la grossesse : Sel de quinine comprimé en raison de 10mg/kg toutes les 8 heures pendant 7jours.

Deuxième et troisième trimestre de la grossesse : CTA

#### ❖ Paludisme grave

L'Artésunate constitue le traitement de choix. En cas d'indisponibilité de ce médicament, l'Artémether est préférable à la quinine en fin de grossesse car la quinine est associée à un risque d'hypoglycémie à 50 %.

NB : Passer à la voie orale dès que le malade peut avaler (Quinine comprimé pour les femmes enceintes au premier trimestre de la grossesse et CTA à partir du deuxième trimestre de la grossesse).

## **5.2 PRESCRIPTION**

### **5.2.1 Origine de la prescription**

La médecine et la pharmacie étaient confondues au cours des siècles. Elles étaient exercées par la même personne. Hippocrate, père fondateur de la médecine a préparé des médicaments. Claudius Galenus qui était le médecin de certains empereurs romains s'est particulièrement intéressé à la prescription des formes pharmaceutiques de son temps. Avec l'évolution des connaissances scientifiques, la pharmacie et la médecine ont été séparées. Cette séparation s'est opérée très lentement et de façon paisible selon les pays. Elle est devenue nette avec la création de facultés de médecine. C'est ainsi que les pharmaciens se sont occupés de la préparation et la délivrance des médicaments. Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme, le vétérinaire qui est inscrits à leurs ordres respectifs prescrivent dans la limite de leur compétence et suivant une liste établie [20].

### **5.2.2 Définition de la prescription**

La prescription est un ordre de délivrance et d'administration des médicaments. En un mot c'est l'acte par lequel le praticien rédige une liste de produits ou de mesures hygiéno-diététiques ou tout autre conseil susceptible d'atténuer ou de guérir l'affection en cours ou si cela est possible de soulager le patient [20].

### **5.2.3 Définition du médicament**

Selon l'OMS, le médicament est défini comme étant toute substance, drogue ou composition chimique présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou restaurer, corriger, modifier leurs fonctions organiques. Sont également considérés comme médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur constitution des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles même des médicaments mais dont les propriétés confèrent à ce produit soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique soit des propriétés de repas d'épreuves.

### 5.3 Généralité sur les antipaludiques:

#### 5.3.1 -Les amino-4-quinoléines :

##### 5.3.1.1 Mécanisme d'action

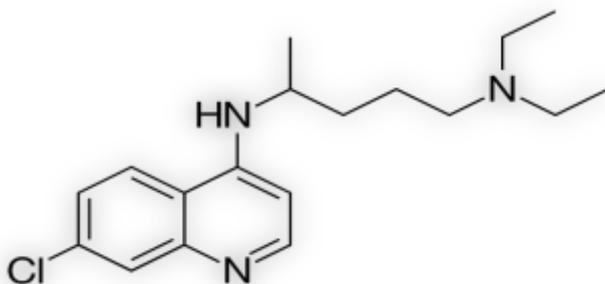
La chloroquine, l'amodiaquine et la piperazine sont les premiers antipaludiques de synthèse, isolés entre 1938 et 1941. Les amino-4-quinoléines sont des bases faibles, ils diffusent dans les hématies parasitées, s'accumulent dans la vacuole digestive du parasite et diminuent son acidité. La digestion de l'hémoglobine (protéolyse) par le *plasmodium* érythrocytaire libère de la ferriprotoporphyrine IX toxique pour le parasite. Celui-ci la neutralise par polymérisation en un pigment insoluble (hémozoïne). Ces médicaments bloquent la détoxification de l'hème par le parasite. En plus d'être schizonticide érythrocytaire

#### ❖ Chloroquine:

(diéthylamino-4' methyl-butylamino)- 4 chloro-7 quinoléines  $C_{18}H_{26}ClN$

La chloroquine a été découverte par les chercheurs allemands en 1934 (Resorchin<sup>®</sup>) [21]. Elle a été développée aux Etats-Unis en 1944 sous les appellations (Nivaquine<sup>®</sup>, Aralen<sup>®</sup>) [22] et a été l'antipaludique le plus utilisé depuis cette date jusqu'à la diffusion de la chloroquinorésistance. A cause de la résistance, cette molécule n'est plus efficace dans de nombreux pays où les souches de *Plasmodium falciparum* chloroquinorésistantes se sont développées depuis une vingtaine d'années.

Structure chimique



#### ✓ Mécanisme d'action

La chloroquine est une base faible lysosomotrope, elle est capable de traverser la membrane de l'érythrocyte parasité et s'accumule dans la vacuole digestive du parasite en suivant le gradient du pH[23]. A l'intérieur de cette vacuole, l'hémoglobine est dégradée par les protéases et fournit une alimentation en acides aminés au parasite, mais aussi produit des groupements d'hème toxiques comme dérivés (hématine). Le parasite normalement, détoxifie l'hématine en polymérisant le dérivé en hémozoïne. La chloroquine exerce son activité

antipaludique en formant un complexe avec l'hématine toxique pour le parasite, lequel inhibe sa séquestration en hémozoïne[24]. L'hème libre est lytique pour la cellule.

✓ Formes pharmaceutiques :

Poudre blanche, amère, elle est utilisée sous forme de sulfate (Nivaquine, Resorchin, Aralen, Avloclor, Bemaphate, Cidanchin) ou de diphosphate dans les pays anglo-saxons.

Présentation : comprimé de 100mg et 300mg, sirop à 0,5%.

✓ Pharmacocinétique :

Après administration, la résorption est rapide par le tube digestif et quasi complète (80%). Elle atteint son taux plasmatique maximum en 1 à 2 heures. La chloroquine a un taux sanguin élevé et durable par liaison aux protéines plasmatiques avec une proportion de 50%. Le tropisme est hépatique et rénal. 45% est concentré dans les hématies. Elle ne passe pas dans le lait (éventuellement à l'état de traces selon certaines études)[25;26]. La chloroquine est métabolisée par désalkylation et par glucuroconjugaison. Son élimination est lente et elle se fait par voie rénale. La demi-vie de la chloroquine est dose dépendante, de 3 jours après une prise de 150 mg, 5 jours après 600mg.

✓ Indication :

La chloroquine était utilisée en chimio-prophylaxie avec le proguanil (savarine®) dans les régions où des souches chloroquino-résistantes étaient présentes mais minoritaires.

✓ Contre-indications :

Les principales contre-indications de la chloroquine sont : l'hypersensibilité, le psoriasis, les antécédents d'épilepsie et la porphyrie.

✓ Effets secondaires :

Les principaux effets secondaires suites à la prise de la chloroquine sont : le prurit, les nausées ou les vomissements, l'agranulocytose, la porphyrie aiguë intermittente, les douleurs abdominales, la baisse de l'acuité visuelle, le bourdonnement d'oreille et la diarrhée.

✓ Posologie : Elle est de 25mg/kg répartis en 3 jours avec 10mg/kg le premier jour, 10mg/kg le deuxième jour et 5mg/kg le troisième jour.

✓ Toxicité :

L'ingestion d'une dose unique de 20 mg/kg de la chloroquine est toxique, et de doses de 30 mg/kg ont été toujours fatales [27]. Les intoxications aiguës par la chloroquine peuvent se produire chez l'adulte après ingestion d'une seule dose de 1,5 à 2,0 g, soit 2 à 3 fois la dose thérapeutique quotidienne [28]. Principalement, la toxicité est cardiovasculaire caractérisée par une hypotension et une arythmie cardiaque conduisant à un collapsus cardiovasculaire, à des convulsions, à l'arrêt cardiaque et respiratoire et à la mort [28]. En cas d'intoxication à la

chloroquine, l'antidote spécifique est le diazépam. La chloroquine ne doit jamais être administrée par injection intraveineuse, elle peut provoquer une hypotension létale [27].

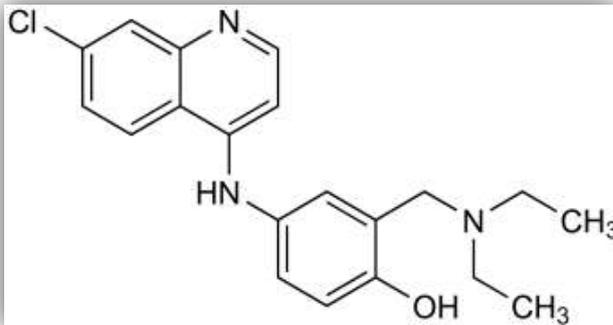
#### ❖ **Amodiaquine :**

Monodéséthylamodiaquine: 4-((7-Chloro-4-quinolinyl)amino)-2-

((ethylamino)methyl)phenol **Formule:**  $C_{18}H_{18}ClN_3O$  **Poids moléculaire:** 327.80802 [g/mol].

C'est une amino-4-quinoléine dont le mode d'action est analogue à celui de la chloroquine, Après avoir été abandonnée dans les années 80. Elle a connu, dix ans plus tard un regain d'intérêt dans le traitement de l'accès simple. Elle est efficace contre certaines souches de *P. falciparum* chloroquinorésistantes, même s'il existe une résistance croisée.

Structure chimique:



#### ✓ Formes pharmaceutiques

Comprimés contenant 200 mg ou 153,1 mg d'amodiaquine base sous forme de chlorhydrate (**Flavoquine<sup>®</sup>**, **Camoquin<sup>®</sup>**)

#### ✓ Pharmacocinétique:

L'amodiaquine est rapidement absorbée après administration *per os* et métabolisée au niveau hépatique par le cytochrome P450 2C8 en un métabolite actif, la diéthylamodiaquine. L'amodiaquine et la diéthylamodiaquine sont toutes deux fortement fixées aux protéines plasmatiques (> 90 %). Néanmoins, les concentrations d'amodiaquine sont beaucoup plus faibles, et sa demi-vie d'élimination beaucoup plus courte que celle de son métabolite (3 à 8 heures versus 8 jours).

#### ✓ Mécanisme d'action

La pharmacodynamie se résume sur L'amodiaquine et la diéthylamodiaquine s'accumulent fortement dans la vacuole digestive parasitaire et exercer une activité schizonticide. C'est une

activité lysosomotrope qui consiste à inhiber la digestion de l'hémoglobine par les plasmodies. Elles interfèrent avec la polymérisation intraparasitaire et altèrent la transformation de l'hème toxique, produit toxique issu de la dégradation de l'hémoglobine par les plasmodies, en hémozoïne (pigment insoluble, non toxique).

✓ Indications :

Traitement du paludisme non compliqué à *plasmodium* sensible

✓ Contre-indications

L'administration de l'amodiaquine est contre-indiquée :

- chez les sujets ayant une hypersensibilité connue à l'amodiaquine ;
- chez les sujets souffrant de troubles hépatiques ;
- à titre chimioprophylactique

✓ Effets indésirables :

Les plus courantes étant des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des diarrhées et des démangeaisons. Les démangeaisons provoquées par l'amodiaquine sont moins fréquentes qu'avec la chloroquine.

✓ Toxicité :

Les principaux effets toxiques de l'amodiaquine sont l'hépatotoxicité et l'agranulocytose grave parfois mortelle lorsqu'elle le médicament est utilisée en chimioprophylaxie. Cette toxicité de l'amodiaquine semble être médiée par l'amodiaquine quinone-imine, un métabolite aux propriétés immunogènes issu de la métabolisation oxydative de l'amodiaquine[29]. La toxicité aiguë de l'amodiaquine peut provoquer de syncopes, de spasticité, de convulsions et de mouvements involontaires après la prise de doses élevées d'amodiaquine[30].

### 5.3.2 Aryl-amino-alcools

La méfloquine, l'halofantrine et la Luméfantrine sont des lysosomotropes, ils ont un mode d'action similaire à celui des amino-4-quinoléines et de la quinine.

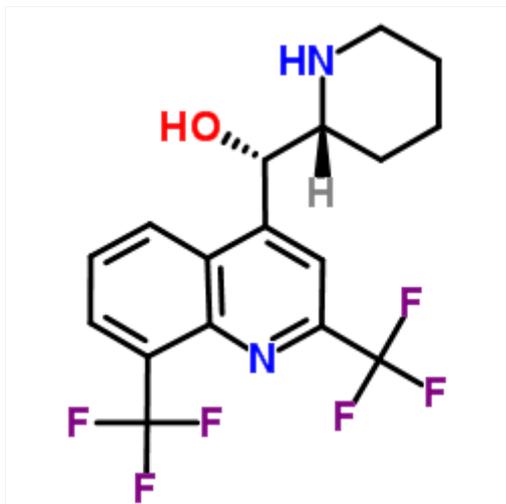
✓ Mécanisme d'action

Ces médicaments se concentrent dans la vacuole nutritive du *plasmodium*, agissent par liaison à la ferriprotoporphyrine IX et bloque sa polymérisation en hémozoïne (pigment non toxique aux plasmodies). Ils inhibent la détoxification de l'hème issu de la protéolyse de l'hémoglobine des hématies parasitées.

### ❖ Méfloquine

La méfloquine est une 4-méthanol-quinoléine synthétisée en 1973, structurellement proche de la quinine [31]. La méfloquine est un puissant antipaludique de synthèse qui exerce une action schizonticide sur les formes intra-érythrocytaires des parasites du paludisme. Elle n'a pas d'activité sur les formes intrahépatiques. C'est l'un des principaux médicaments utilisés dans la chimio prophylaxie du paludisme, mais devenu moins efficace, car diverses souches de *plasmodium* sont devenues résistantes à ce médicament

#### ✓ Structure chimique



#### ✓ Contres indication :

- Antécédent d'allergie à la méfloquine, à la quinine
- Insuffisance hépatique grave;
- Antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique;
- Associé à l'halofantrine ou à la valproate de sodium (Depakine) ;
- Dépression en cours ou ancienne; Antécédent de convulsions.
- Troubles psychiques (anxiété généralisée, psychose, schizophrénie...);
- Femme enceinte, Enfant de moins de 15 kg etc.

#### ✓ Effets indésirables :

Troubles dermatologiques (éruptions allergiques), gastro-intestinaux (nausées, vomissements), cardiologiques (bradycardies, allongement de l'espace QT), hématologiques (anémies, agranulocytoses) et neuropsychiques (hallucinations, dépressions, convulsions) [27].

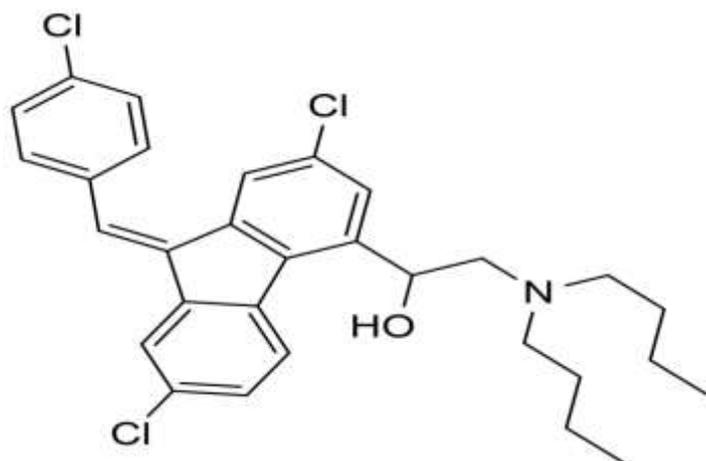
#### ✓ Toxicité

En cas de surdosage avec la méfloquine, les patients doivent recevoir un traitement symptomatique et faire l'objet d'une surveillance étroite. Il n'existe pas d'antidote spécifique. L'utilisation de charbon actif oral pour limiter l'absorption de méfloquine peut être envisagée dans l'heure suivant l'ingestion. On peut également avoir recours à un lavage gastrique. L'élimination de la méfloquine et de ses principaux métabolites est limitée lors d'une hémodialyse. La fonction cardiaque (électrocardiogramme), la fonction hépatique et l'état neuropsychiatrique doivent être étroitement surveillés pendant au moins 24 heures et le patient placé, si nécessaire, en soin intensif, en particulier lors de la survenue de troubles cardiovasculaires.

#### ❖ Luméfantrine

La Luméfantrine est un médicament antipaludéen destiné à traiter les cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué.

##### ✓ Structure chimique



##### ✓ Pharmacocinétique

La Luméfantrine est une molécule hautement lipophile, son absorption très améliorée par la prise d'un repas lipidique, débute environ 2 heures suivant l'administration *per os* et le pic de concentration plasmatique est atteint entre 6 à 8 heures après la prise. Sa biodisponibilité est variable et est élevée selon que le médicament est administré avec un aliment gras. Elle est fortement fixée aux lipoprotéines plasmatiques

La Luméfantrine est métabolisée chez l'animal par glucuroconjugaison après biotransformation oxydative en desbutyl-luméfantrine, un métabolite dont l'effet antiparasitaire *in vitro* est 5 à 8 fois supérieur à celui de la Luméfantrine. . La demi-vie d'élimination de la Luméfantrine est de 4 à 6 jours chez les sujets infectés par le *P. falciparum*.

Elle est toujours utilisée en association fixe avec l'Artéméther dans un rapport Artéméther/Luméfantine de 1:6.

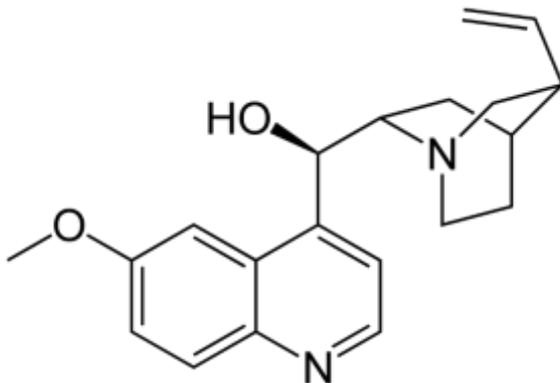
✓ Mécanisme d'action

Elle se concentre dans la vacuole nutritive du *Plasmodium*, agit par liaison à la ferriprotoporphyrine IX et bloque sa polymérisation en hémozoïne (pigment non toxique aux plasmodies).

❖ **Quinine**

La quinine est un alcaloïde naturel, premier antipaludique extraite de l'écorce de *Quinquina* en 1820. Après plusieurs siècles d'utilisation, la quinine reste encore efficace sur *Plasmodium falciparum* partout dans le monde. Son noyau quinoléine et son radical méthanol en position 4 lui confèrent son pouvoir schizonticide. La quinine naturelle exerce une action schizonticide sanguine rapide sur les différentes espèces plasmodiales. Elle n'a aucune activité sur les formes intrahépatiques.

✓ Structure chimique



✓ Indication

La quinine est préconisée dans le traitement de paludisme grave et celui de la femme enceinte.

✓ Mécanisme d'action

La quinine inhibe la protéase qui dégrade les acides aminés de l'hémoglobine pour former la paroi des merozoïtes. Elle inhibe aussi la polymérisation de l'hème de l'hémoglobine et donc empêche la reproduction des plasmodiums. Elle inhibe la voie des schizontes et est antipyrétique. Cependant, elle est toxique pour le système nerveux.

▪ Les Formes pharmaceutiques :

Elle se présente en ampoules, comprimés, suppositoires

En ampoule injectables : 200 mg, 400 mg et 500 mg

Comprimés : 125 mg, 500 mg et 300 mg

Quinimax®, Surquina®, Quinine Lafranc®...

✓ Indications et posologies :

La voie d'administration et la posologie diffèrent selon les formes cliniques :

***Accès palustres simples :***

La posologie quotidienne est 24 mg/kg de quinine base par jour réparti en 3 prises soit 8 mg/kg de quinine base, pendant 5 à 7 jours espacées de 8 heures

***Paludisme grave :***

La dose de charge est de 17mg/kg de quinine base pendant 4h, puis la dose d'entretien de 8 mg/kg pendant 4h, à répéter toutes les 8heures en perfusion intraveineuse obligatoire pendant 7 jours.

La quinine peut être administré par voie intra-rectale biquotidienne : 15 à 20 mg/kg de quinine diluée (Quinimax® solution injectable), renouveler 12 heures après [Kit d'urgence à disposition]

✓ Contre-indication: les antécédents de Fièvre bilieuse hémoglobinurique.

✓ Pharmacocinétique :

L'absorption digestive de la quinine est quasi-complète (95%), la concentration plasmatique maximale par orale est atteinte entre 1-3 heures avec une bonne diffusion intra-érythrocytaire. 70 % du produit se lie aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution est plus élevé en cas de paludisme grave que chez le sujet sain. La quinine est en majorité métabolisée par le foie en métabolite inactif. Son excrétion est biliaire à 80 % et urinaire à environ 20 % sous forme inchangée. La demi-vie de la quinine varie de 11 heures à 18 heures. Le passage transplacentaire et les taux dans le lait sont faibles. De petites quantités pénètrent dans le liquide céphalorachidien.

✓ Effets indésirables :

- Risque de survenue d'hypoglycémie sévère chez la femme enceinte,
- Possibilité de survenue de signe de cinchonisme (acouphènes, vertiges, céphalées, troubles de la vision, baisse aiguë de l'acuité auditive, nausées)
- Convulsions à forte dose.
- Manifestations allergiques cutanées : prurit, urticaire, éruption cutanée
- Anémie hémolytique aiguë parfois grave et compliquée d'insuffisance rénale aiguë (fièvre bilieuse hémoglobinurique).
- Thrombopénie, purpura thrombocytopénique.
- Possibilité de modifications mineures aux doses thérapeutiques de l'électrocardiogramme (augmentation du QTc) sans retentissement clinique

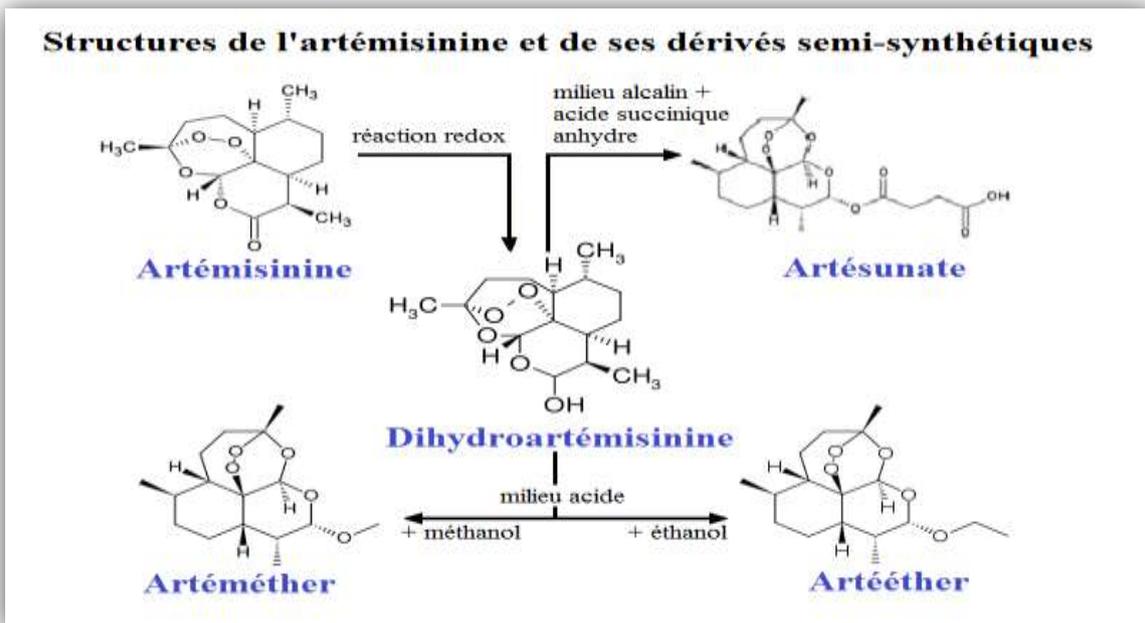
### ✓ Toxicité :

Le surdosage de la quinine peut conduire à une cardiotoxicité avec torsade de pointe, collapsus, endommager le nerf auditif, l'hypoplasie du nerf optique, mort-nés quand elle est utilisée lors du travail au moment de l'accouchement..., la posologie exprimée en quinine base doit être calculée avec attention, surtout chez l'enfant.

#### 5.3.3 Artémisinine et ses dérivés

L'Artémisinine est une substance active médicamenteuse extraite en 1972 par des scientifiques Chinois, à partir d'une plante médicinale chinoise *Artémisia annua L* (Qinghao). Les vertus médicinales de la plante furent découvertes en Chine depuis plus de 2000 ans, pour baisser la fièvre et soulager les symptômes palustres. L'Artémisinine et ses dérivés sont des lactones sesquiterpéniques qui possèdent de pont endoperoxyde responsable de leur pouvoir schizonticide. Les principaux dérivés : la dihydroartémisinine, l'artéméther, l'artésunate et l'arteether. Les dérivés artémisniques sont actifs sur tous les stades de développement du parasite, ils sont aussi gamétocytocides [31;34]. L'artémisinine et ses dérivés, les 1,2,4-trioxanes, agissent rapidement et sont très actifs contre les parasites érythrocytaires mais ils ont une faible demi-vie (entre 45 min et 3 h), d'où l'intérêt de les combiner avec d'autres médicaments antipaludiques ayant une activité plus prolongée pour former les CTA[34]. Les CTA sont efficaces contre les souches multi résistantes et sont, depuis 2006, le traitement de première intention recommandé par l'OMS. L'artéméther combiné à la Luméfantrine nommé Coartem® est le premier CTA de haute qualité pour les enfants. L'artésunate est le meilleur médicament pour traiter les formes compliquées et sévères du paludisme [35]. Il est formulé pour une injection sous le nom d'Artesun® et est également combinée à la méfloquine (Artequin®), à la pyronaridine (Pyramax®) ou encore à l'amodiaquine (Coarsucam®). La combinaison de la dihydroartémisinine avec la pipéraquine est vendue sous le nom d'Eurartesim® [36].

### ✓ Structure Chimique



✓ Mécanisme d'action

L'artémisinine est une lactone sesquiterpénique portant un groupe peroxyde qui semble être la clé de son efficacité. Elle bloquerait une enzyme qui permet au parasite de pomper le calcium et l'empêchant ainsi de se développer. Tandis que l'artéméther, c'est-à-dire la molécule de peroxyde réduite de l'artémisinine, réagit avec le fer des globules rouges pour créer des radicaux libres qui, à leur tour, détruisent les membranes du parasite ou de certaines cellules cancéreuses et les tuent. À noter cependant que la présence de toute substance protégeant des dommages radicalaires (antioxydant) pourrait contrarier son efficacité. Leur métabolite actif la dihydroartémisinine interagit avec l'hémoglobine dans la vacuole parasitophore et provoque la libération de radicaux libres. Ces derniers inhiberont la synthèse protéique plasmodiale et bloquant ainsi la réplication des acides nucléiques du parasite.

### 5.3.4 Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA)

#### 5.3.4.1 Définition et intérêt des CTA

Ce sont des combinaisons qui consistent à associer un antipaludique à courte durée d'action (un dérivé de l'Artémisinine) et un autre antipaludique à action prolongée (Amodiaquine, Luméfantrine, Mefloquine, Sulfadoxine-Pyriméthamine etc.) en vue de mettre à profit l'association synergique ou additive afin d'améliorer leur efficacité thérapeutique et de retarder l'apparition d'une résistance. Les combinaisons à base d'artémisinine ont de nets avantages en ce sens qu'elles permettent une guérison clinique et parasitologique rapide, qu'on ne leur connaît pour l'instant peu de résistance parasitaire, qu'elles réduisent la charge gamétocytaire et qu'elles sont généralement bien tolérées.

# **METHODOLOGIE**

## 6 METHODOLOGIE

### 6.1 Lieu d'étude

L'étude s'est déroulée dans le district de Bamako, capitale administrative et économique de la république du Mali. Traversée par le fleuve Niger, le district connaît une saison sèche longue de 7 mois « novembre-mai » et une saison pluvieuse courte de 5 mois « juin-octobre » correspondant à la période de haute transmission du paludisme.

Le district comprend 6 communes qui disposent chacune d'au moins un centre de santé (C.S.COM, CS Réf, P.M.I). Notre étude s'est déroulée dans le Centre de Santé de Référence de la commune III. Elle abrite également 2 des 3 Centres hospitalo-universitaires de Bamako.

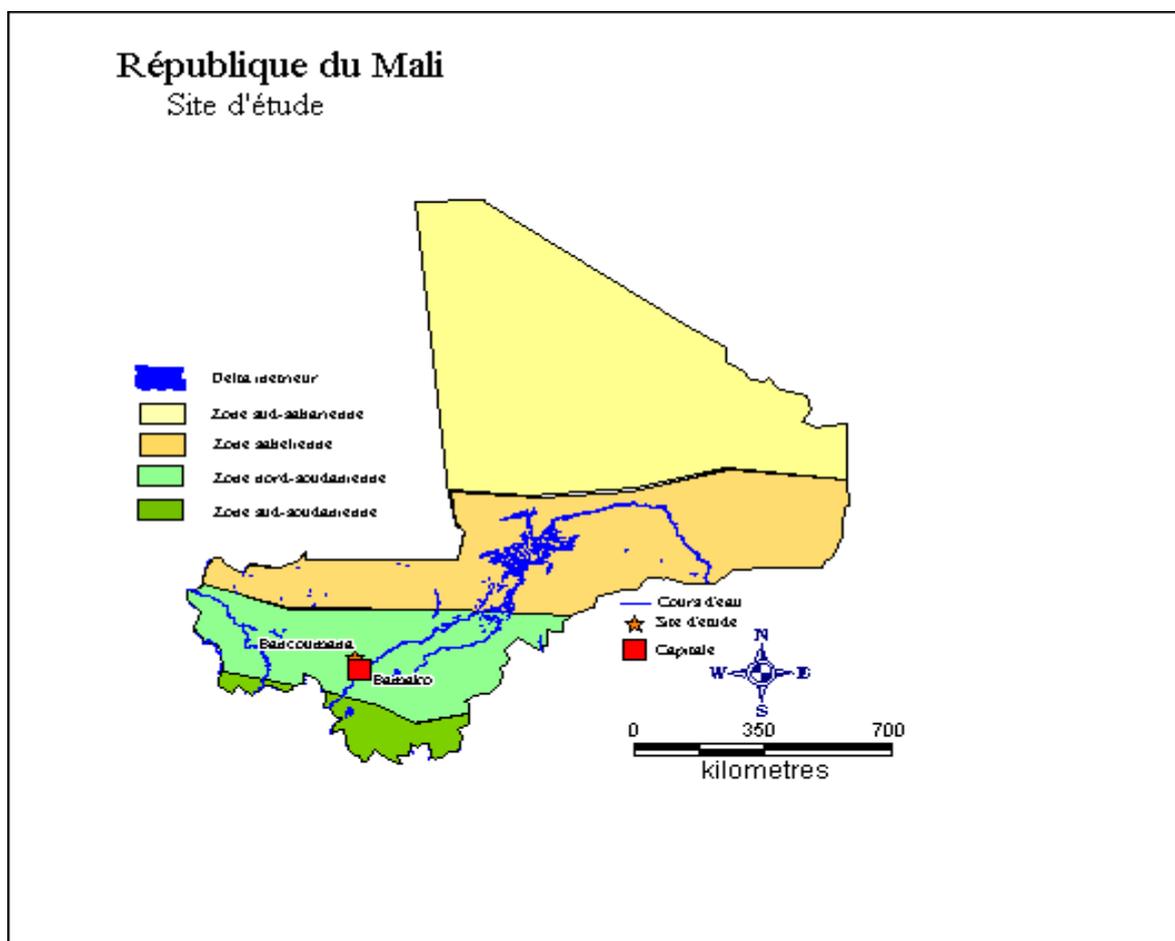


Figure 9: Carte de la République du Mali et du district de Bamako

#### 6.1.1 Présentation de la commune III du district de Bamako

La commune III du district de Bamako couvre une Superficie d'environ 23 km<sup>2</sup> soit 7% de la superficie de Bamako pour une population de 134916 habitants en 2011 dont 68 025 femmes et 66 891 hommes (INSTAT, 2011) c'est une commune urbaine Située sur la rive Gauche du fleuve Niger. Par ordonnance N° 78-34/CMLN du 18 août 1978 déterminant les limites des communes du district de Bamako, la commune III est limitée :

- ✓ au nord par le cercle de Kati.
- ✓ à l'est par le boulevard du peuple qui la sépare de la commune II.
- ✓ au sud par la portion du fleuve Niger comprise entre le pont des martyrs et le motel de Bamako.
- ✓ à l'ouest par la commune IV en suivant la rivière farako à partir du lido, par l'avenue des grottes devenue CHEIK ZAED ELMAYAN BENSULTAN qui enjambe la dite rivière et enfin la route de l'ancien aéroport dite route ACI 2000 passant derrière le cimetière de Hamdallaye pour joindre la zone du motel.

La commune III est constituée de dix-huit quartiers qui sont: Ouolofobougou, Ouolofobougoubolibana, Dravéla, Dravélabolibana, Bamako coura, Koulouba, Bamakocourabolibana, Darsalam, BadialanI, BadialanII, BadialanIII, Point G, Kodabougou, Sogonafing, N'tomikorobougou, Niomirambougou, Centre commercial et Samé.

La commune III couvre tous les échelons de la pyramide sanitaire : huit centres de santé communautaires, un centre de santé de référence et quatre hôpitaux. Il y a aussi les secteurs privés et les services de santé de l'armée.

Les huit CSCOM sont: ASACOTOM, ASACODES, ASACOKOULPT, ASACOBAKON, ASACODRAB, ASACODAR, ASACOOB, ASACOM.

La commune III est sans nul doute celle qui dispose les infrastructures sanitaires les plus performantes du district de Bamako car abritant le CHU du point G, du CHU Gabriel Touré, de L'IOTA et du CHU D'odontostomatologie.

Le centre de santé de référence de la commune III est situé à Bamako Coura sur le boulevard de l'indépendance du district de Bamako à côté de la bourse du travail.



Figure 10 : district de Bamako, commune III, carte des infrastructures de sante

## 6.2 Période d'étude :

Notre étude s'est déroulée du 01 mai au 31 Aout 2018

## 6.3 Type d'étude

Nous avons effectué une étude transversale rétrospective qui consistait à collecter les données sur des dossiers médicaux des patients reçus en consultation ou hospitalisés pour prise en charge du paludisme.

## 6.4 Technique de collecte des données

Un questionnaire élaboré (fiche d'enquête) a servi pour la collecte des données sur la prise en charge du paludisme au niveau des différents services et pharmacie du centre.

## 6.5 Variable mesurées

Le recensement des informations s'est déroulé en

- Identification du patient (sociodémographique)

- ✓ Nom
- ✓ Prénom
- ✓ Age
- ✓ Sexe

- Clinique :

- ✓ Paludisme non compliqué.
- ✓ Paludisme grave.

- Parasitologie
  - ✓ La parasitémie
  - ✓ Le Test de Diagnostic Rapide (TDR)
- Conformité au traitement
  - ✓ Non du médicament
  - ✓ Durée du traitement
  - ✓ Posologie

## **6.6 Taille de l'échantillon**

Du 01 mai au 31 aout 2018, nous avons recensé 245 patients ayant reçues un traitement anti palustre pendant la période d'étude

## **6.7 Critères d'inclusion et de non inclusion**

-Critère d'inclusion

Tous les patients reçues au centre ayant recevoir un traitement antipaludique

-Critère de non inclusion

Tous les patients reçues au centre n'ayant pas recevoir un traitement antipaludique

## **6.8 Déroulement de l'enquête**

L'enquête s'est déroulée dans les différents services (Maternité, pédiatrie, Médecine interne) et pharmacie du CS Réf de la commune III du district de Bamako.

Avant le début de l'étude, une demande d'autorisation d'enquête a été obtenue auprès du médecin chef du centre de santé de référence de la commune III pour l'expliquer le protocole. Dans chaque service, l'enquête a débuté par un entretien direct avec le chef de service pour en expliquer le protocole de l'étude. Ensuite, ils ont été interrogés pendant leur « temps libre» (moment de faible affluence des clients), Ceci dans le souci de ne pas perturber leurs tâches quotidiennes. Par service, une semaine a été nécessaire pour le recueil des données. L'enquête a concerné tous les patients ayant été consultés et suivis pour prise en charge du paludisme. L'accès aux documents au niveau du PNLP a été facilité par la présentation d'une lettre explicative émanant de notre encadreur de recherche.

## **6.9 Support des données**

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

La saisie et l'analyse des données ont été faites sur Epi info version 6.04. Les données ont été présentées sous forme de tableaux de figure.

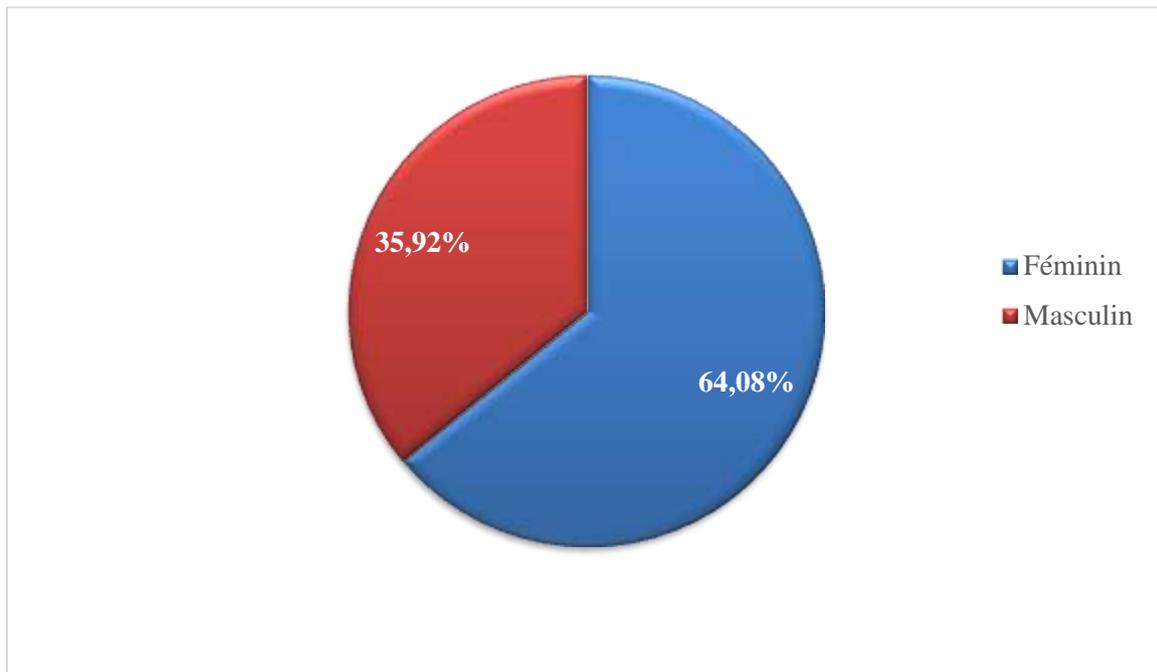
### **6.10 Considération éthique**

La consultation des dossiers a été faite par nous-même sur place. Les noms des patients n'ont pas été portés sur les fiches d'enquête. Les patients ont été identifiés par les numéros de code.

# RESULTATS

## 7 RESULTATS

Au cour de l'enquête que nous avons mené au centre de santé de référence da commune III du district de Bamako, nous avons procédé à l'enregistrement de 245 dossiers contenant au moins un antipaludéen parmi lesquelles 25 sont des cas de paludisme grave soit 10,20%.



*Figure 11: répartition des patients vus en consultation dans le CSRef de la CIII selon le sexe*

Le sexe ratio était de 1,8 en faveur du sexe féminin

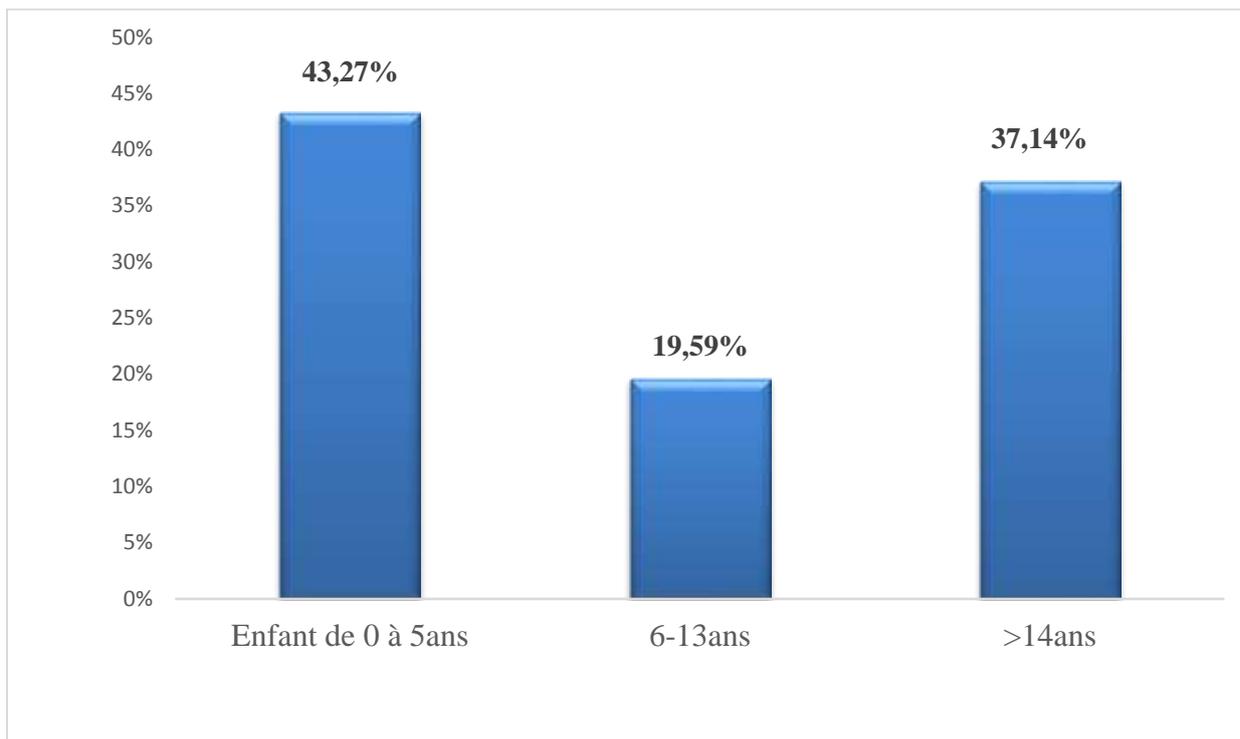


Figure 12: répartition des patients (vus en consultation au CSRef de la CIII) selon la tranche d'âge

Les enfants de 0 à 5ans ont été les plus représentés avec 43,27%.

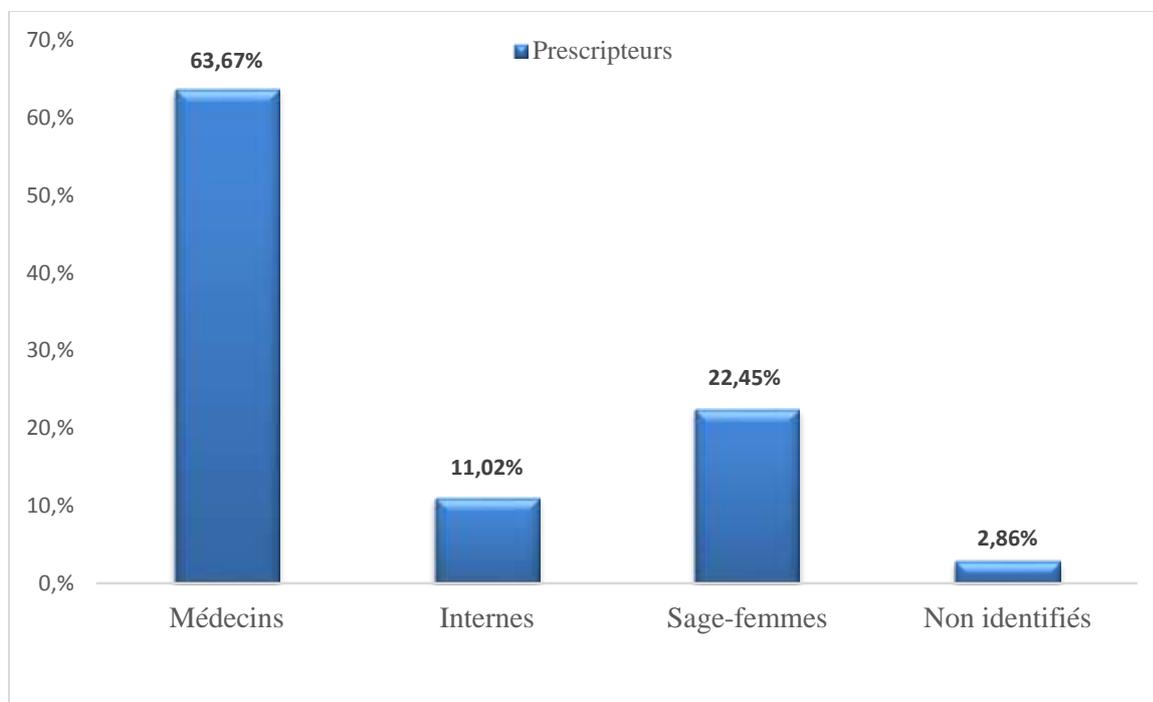
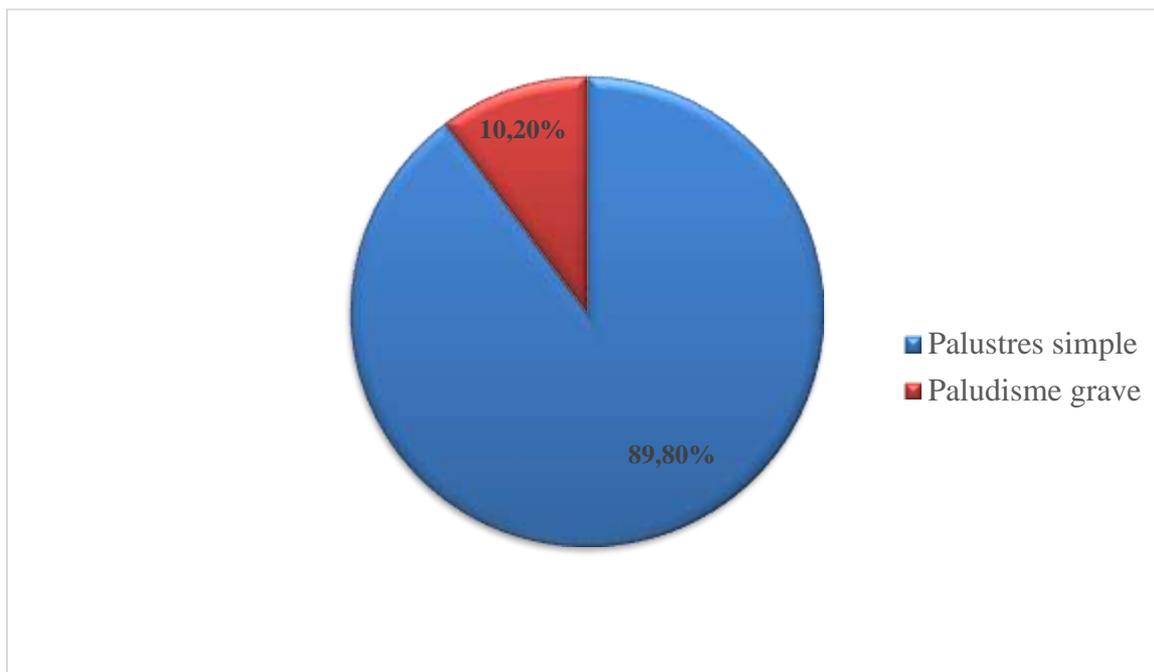


Figure 13: répartition des ordonnances selon les prescripteurs

La plus part des prescriptions étaient faites par les médecins avec 63,67%



*Figure 14: répartition des patients (vus en consultation au CSRef de la CIII de Bamako) selon les formes cliniques du paludisme*

Le paludisme non compliqué était le plus représenté avec 220 cas soit 89,8%.

*Tableau 6: répartition des patients vus en consultation diagnostiqués pour le paludisme selon la confirmation biologique*

Confirmation biologique	Nombre	Fréquence %
OUI	234	95,51
NON	11	4,49
Total	245	100

Parmi les sujets traités pour paludisme, 4,49% (11/245) n'ont pas été confirmés biologiquement.

Tableau 7: répartition des antipaludiques prescrit lors de la consultation

Molécules prescrites	Nombre	Fréquence %
Artéméther-Luméfantrine(AL) Cp	144	58,78
Artésunate injectable	22	8,98
Quinine comprimé	30	12,24
Sulfadoxine-Pyriméthamine(SP)	9	3,67
Dihydroartémisinine+Pipéraquline phosphate comprimé(DDP)	21	8,57
Artésunate-Sulfaméthoxypyrazine-Pyrimétamine comprimé(ASP)	13	5,31
Artéméther injectable	6	2,45
<b>TOTAL</b>	<b>245</b>	<b>100</b>

Artéméther-Luméfantrine comprimé était la molécule la plus prescrite avec 58,78%, suivi de la quinine en comprimé avec 12,24%.

Tableau 8: répartition des antipaludiques selon la forme pharmaceutique

Forme pharmaceutique	Nombre	Fréquence %
Comprimé	217	88,57
Injectable	28	11,43
Total	245	100

La forme en comprimé était la plus prescrite avec 88,57%.

Tableau 9: répartition de molécules antipaludiques prescrites en cas de paludisme non compliqué

Molécule prescrite	Nombre	Fréquence %
Artémether-Lumefantrine cp (AL)	144	65,45
Quinine comprimé	30	13,64
Dihydroartémisinine+Pipéraquline phosphate cp (DDP)	21	9,55
Artésunate-Sulfaméthoxypyrazine-Pyrimétamine cp (ASP)	13	5,91
Sulfadoxine-Pyriméthamine(SP)	9	4,09
Artésunate injectable	2	0,91
Artémether injectable	1	0,45
<b>Total</b>	<b>220</b>	<b>100</b>

Artémether-Luméfántrine a été la molécule la plus prescrite dans le traitement du paludisme simple avec 65,45% suivi de la quinine comprimée avec 13,64%. Nous avons enregistré 3 cas de paludisme non compliqué traités respectivement avec l'artésunate injectable et l'Artémether injectable.

Tableau 10: répartition de molécules antipaludiques prescrites en cas de paludisme grave

Molécule prescrite	Effectif	Fréquence %
Artésunate injectable	20	80
Artémether injectable	5	20
Total	25	100

Artésunate injectable était la molécule la plus prescrite dans le traitement du paludisme grave avec 80%, suivi de l'Artémether injectable 20%.

Tableau 11: répartition des prescriptions en fonction de la conformité de la durée du traitement du paludisme non compliqué

Durée du traitement	Effectif	Fréquence %
< 3 jours	1	0,69
3 jours	141	97,92
> 3 jours	2	1,39
Total	144	100

La majorité des médicaments prescrits étaient conforme à la durée du traitement du paludisme non compliqué soit 97,92% des prescriptions. Par contre nous avons enregistré trois cas dont la durée du traitement est inférieure ou supérieur à trois jours.

Tableau 12: répartition des prescriptions en fonction de la conformité de la posologie des cas non compliqués

<b>Posologie</b>	<b>Effectif</b>	<b>Fréquence %</b>
Incorrect	13	9,03
Correct	131	90,97
Total	144	100

La majorité des médicaments prescrits avait une posologie conforme à celle recommandée par le PNLP avec 90,97%. Par contre nous avons enregistré 13 cas de traitement dont la posologie n'était pas conforme soit 9,03%.

*Tableau 13: connaissance des prescripteurs à propos du protocole de traitement mis en place par le PNLP.*

<b>Prescripteurs</b>	<b>Nombre</b>	<b>Fréquence %</b>
OUI	231	94,29
NON	14	5,71
Total	245	100

La majorité des prescripteurs connaissait le protocole de traitement mis en place par le PNLP soit 94,29%.

# COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

## 8 COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Nous avons réalisé une étude transversale rétrospective pour évaluer la conformité de la prescription des antipaludiques selon le protocole national de prise en charge du paludisme simple et grave dans la commune III du district de Bamako. Elle s'est déroulée du 01 mai au 31 août 2018 et a permis d'enregistrer 245 dossiers.

Les patients de sexe féminin étaient les plus représentés avec un sexe ratio de 1,8. La tranche d'âge la plus touchée était les enfants de 0-5ans avec 43,27% (figure 10), ceci semble être lié au fait que cette tranche d'âge est la plus vulnérable car ne dispose pas de prémunition. Ce résultat est similaire à celui d'O.M. Dakouo en 2010, qui a trouvé une forte prévalence du paludisme chez les enfants âgés de 0-5ans [46].

La plus part des prescriptions étaient faites par les médecins avec 63,67% suivi des sages-femmes avec 22,45%(figure 11).Ce résultat est similaire à celui d'I. DOUMBIA en 2013, qui a trouvé que 72,9% des prescriptions étaient faite par les médecins [38].

Parmi les sujets souffrants de paludisme, 10,2% était de cas grave (figure12). Le test de diagnostic biologique a été systématiquement fait chez 95,51% des patients (tableau12). Du point de vue thérapeutique le programme national de lutte contre le paludisme préconise l'Artémether-Lumefantrine ou l'Artésunate-Amodiaquine pour le traitement du paludisme non compliqué. Pour le cas du paludisme grave, l'Artésunate injectable en première intention, Artéméther injectable en deuxième intention et sels de quinine injectable en troisième intention sont recommandés. Dans notre étude, les cas de paludisme non compliqué ont été traités avec diverse molécules antipaludiques : l'Artéméther-Luméfántrine comprimé (65,45%), suivi par la quinine en comprimé (13,64%). Ce constat est similaire à celui de L.TOUédraogo *et al* en 2012 au Burkina Faso, qui ont rapporté que les CTA représentaient 64,8 % des prescriptions suivi par la quinine 35,2% [20]. l'efficacité des CTA dans la prise en charge du paludisme non compliqué pourrait expliquer sa forte prescription. Le coût de la quinine pourrait influencer la motivation de sa prescription par les prescripteurs. Alors que son efficacité reste à discuter. Des études mené en Afrique et en Asie ont confirmé une diminution de la sensibilité in vivo du *Plasmodium falciparum* à la quinine [41 ;42 ;43].

Deux cas de paludisme non compliqué ont été traités avec l'Artésunate injectable et un cas avec l'Artéméther injectable. Le schéma préconisé par le programme national de lutte contre le paludisme n'était pas respecté par une grande partie des prescripteurs soit 34,55%. Une enquête faite par E. Sangaré *et al*, en 2010 dans le district de Bamako, a révélé que le schéma préconisé par le programme national de lutte contre le paludisme n'était pas respecté dans 25% des prescripteurs et 21,2% des dispensateurs [39]. Ce non-respect pourrait être dû à

une insuffisance de formation du personnel de santé dans la prise en charge du paludisme selon le schéma directif du PNLP.

Par contre tous les cas de paludisme grave ont été traités avec artésunate (80%) et l'Artéméther (20%) (tableau16), ce qui est conforme au schéma préconisé par le programme national de lutte contre le paludisme au Mali.

Dans notre étude, 2,08% des patients avaient bénéficié d'un traitement du paludisme non compliqué dont la durée était supérieure ou inférieure à 3 jours (tableau 17) et 9,03% des patients avaient reçu une posologie incorrecte (tableau18). M.S Sow et al en 2016 en Guinée Conakry, ont également observé que 18% des patients avaient bénéficié d'un traitement dont la durée était supérieure ou inférieure à 3 jours et 39,8% avaient reçu une posologie incorrecte[40].

Cette durée de traitement et posologie non conforme aux recommandations du protocole seraient due à une insuffisance de formation des agents sur le protocole national et un manque de qualification requise de certains prestataires. D'où l'intérêt d'insister sur la formation continue des prestataires à tous les niveaux de la pyramide sanitaire. Le non-respect de la posologie et la durée du traitement pourrait favoriser l'émergence des parasites résistants à l'Artéméther-Luméfantrine.

La majorité des prescripteurs soit 94,29% (tableau19) ont affirmé être au courant du protocole de traitement mis en place par le PNLP. Ce taux est supérieur à celui rapporté par M.S Sow, *et al* en 2016 en Guinée Conakry soit 72% ; et celui de E. Sangaré *et al*, en 2010 dans le district de Bamako, qui ont rapporté que les CTA recommandées par le programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) étaient connues par 59,7% des dispensateurs et 73,1% des prescripteurs[39]. Cet état de fait doit interpeller le PNLP et le Ministère de la Santé et de l'Hygiène Sociale pour d'avantage associer en amont les prestataires pour une large diffusion des directives nationales de prise en charge du paludisme. Car l'usage inapproprié des antipaludiques peut contribuer à l'émergence des parasites résistants.

# CONCLUSION

## **9 CONCLUSION**

Il ressort au terme de notre étude que le traitement du paludisme par les agents de santé selon les recommandations du programme national de lutte contre le paludisme au Mali n'est pas effectif, avec comme conséquence des prescriptions qui ne répondent pas aux normes et directives du protocole. Une bonne sensibilisation des agents prescripteurs sur le protocole s'avère impérative pour garantir une prise en charge des cas de paludisme afin de retarder voire évité l'émergence de la résistance des parasites du paludisme à ces molécules.

# RECOMMANDATIONS

## **10 RECOMMANDATIONS**

Nous recommandons,

### **Aux patients**

- De refuser tout traitement antipaludique sans confirmation biologique.
- De respecter scrupuleusement les conseils des agents de la santé dans leur traitement.
- De respecter les mesures prophylactiques du paludisme.

### **Aux personnels soignants**

- D'utiliser les antipaludiques précocement, à bonne doses pour les cas de paludisme confirmés en respectant normes du protocole.
- D'accorder une plus grande attention aux conditions de prescription des antipaludiques.
- De promouvoir la tenue de séminaires visant les agents de la santé dans le cadre de la formation continue.
- De respecter le protocole de traitement mis en place par le PNLP
- Confirmer tous les cas avant de prescrire le traitement
- Ne pas trop se focalisé aux molécules des délégués médicaux pour ne pas prescrire la meilleur molécule antipaludique recommandée.

### **Aux PNLP et aux autorités sanitaires**

- La formation continue des prestataires à tous les niveaux de la pyramide sanitaire sur le protocole national de lutte contre le paludisme.
- Nous suggérons donc une large diffusion du protocole de prise en charge du paludisme non compliqué et grave
- D'initier des enquêtes périodiques dans l'intérêt de la santé publique sur la prescription et la consommation des antipaludiques au Mali.
- Assurer un recyclage du personnel soignant pour mieux améliorer la qualité de la prescription.
- Associer en amont les prestataires pour une large diffusion des directives nationales de prise en charge du paludisme
- Sensibiliser les agents prescripteurs sur les normes et directives pour la prise en charge des cas.

# **BIBLIOGRAPHIE**

## 11 BIBLIOGRAPHIE

1. **GENTLINI Medicine tropical**: In Paludisme. 5<sup>ème</sup> édition. Paris

Flammarion Médecine – sciences 1993 : pp 91 – 122.

2. **PNLP**: Mali treatment guidelines\_0.pdf, consulté le 10 janvier 2019,

[https://www.severemalaria.org/sites/mmv-smo/files/content/attachments/2017-07-](https://www.severemalaria.org/sites/mmv-smo/files/content/attachments/2017-07-25/Mali%20treatment%20guidelines_0.pdf)

25/Mali%20treatment%20guidelines\_0.pdf.3 DHIS2, février 2017

3. Mali: le paludisme demeure un problème majeur de santé publique, *Blogue sur le paludisme en Afrique* (blog), 3 mars 2008,

<https://malariaafrica.wordpress.com/2008/03/03/mali-le-paludisme-demeure-un-probleme-majeur-de-sante-publique/>.

4. Campus de Parasitologie-Mycologie Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL), « Paludisme », consulté le 25 juillet 2019, <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/2.html>.

5. **MESSAGE DU MSHP A L'OCCASION E LA CELEBRATION DE LA JOURNEE MONDIALE DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME**, consulté le 18 juillet 2019, <http://www.sante.gov.ml/index.php/actualites/item/3115-message-du-mshp-a-l-occasion-e-la-celebration-de-la-journee-mondiale-de-lutte-contre-le-paludisme>.

6. « **UNICEF**: LE PALUDISME : UNE DES PRINCIPALES CAUSES DE DÉCÈS ET DE PAUVRETÉ DES ENFANTS EN AFRIQUE, consulté le 18 juillet 2019, [https://www.unicef.org/french/publications/files/5296\\_FR.pdf](https://www.unicef.org/french/publications/files/5296_FR.pdf).

7. **A X A Prévention**, Prévenir le paludisme, consulté le 8 janvier 2019, <https://www.axaprevention.fr/maison/traitement-paludisme>.

8. **cours.pdf**, consulté le 10 janvier 2019, <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf>.

9. **BRICAIRE F ; WORLFF M et CHARMOT G** : Paludisme – Techniques – Encycl. Chir. (Paris, France), Thérapeutique, 25064 A 10, 11- 1990, 12p.

10. **OMS. 1990**. Forme graves et compliquées de paludisme J .trop.MED. And Hug. 1990.84 (2) : 73

11. **P. E. Thompson et L. M. Werbel**, « Antimalarial Agents. Chemistry and Pharmacology. », *Antimalarial Agents. Chemistry and Pharmacology.*, 1972, <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19732902365>.

12 **T. Debord et al.**, « Conduite pratique du traitement antiparasitaire d'une forme grave de paludisme à Plasmodium falciparum », *Médecine et Maladies Infectieuses* 29 (1 décembre 1999): S356- 71, [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(00\)88274-8..](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(00)88274-8..)

- 13 **GENTLINI Medecine tropicale: Développement et Santé | Paludisme grave**, consulté le 16 janvier 2019, <https://devsante.org/articles/paludisme-grave>.
14. **OMS «Paludisme»**, consulté le 22 juin 2019, <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>.
15. **MIS24.pdf enquête sur les indicateurs du paludisme au Mali (EIPM) 2015**, consulté le 16 janvier 2019, <https://www.dhsprogram.com/pubs/pdf/MIS24/MIS24.pdf>.
16. **conférence ministérielle sur le paludisme** - World Health Organization, consulté le 22 juin 2019, [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/179564/EB91\\_4\\_fre.pdf;jsessionid=2CE157F2123BFF9757FA3C8A31EB20CD?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/179564/EB91_4_fre.pdf;jsessionid=2CE157F2123BFF9757FA3C8A31EB20CD?sequence=1).
17. **GENTLINI Medecine tropical: In Paludisme**. 4ème édition. Paris Flammarion Médecine – sciences 1991 : pp 91 – 122.
- 18 **PNLP** « Mali treatment g« Mali treatment guidelines\_0.pdf », consulté le 20 janvier 2019, [https://www.severemalaria.org/sites/mmv-smo/files/content/attachments/2017-07-25/Mali%20treatment%20guidelines\\_0.pdf.3](https://www.severemalaria.org/sites/mmv-smo/files/content/attachments/2017-07-25/Mali%20treatment%20guidelines_0.pdf.3) DHIS2, février 2017 uidelines\_0.pdf ».
19. **PNLP** «[https://www.severemalaria.org/sites/mmv-smo/files/content/attachments/2017-07-25/Mali%20treatment%20guidelines\\_0.pdf.3](https://www.severemalaria.org/sites/mmv-smo/files/content/attachments/2017-07-25/Mali%20treatment%20guidelines_0.pdf.3) DHIS2, février 2017 uidelines\_0.pdf ».
20. **Laurent Tinoaga Ouédraogo, Koiné Maxime Drabo, et Pinguédewendé Sylvie Zongo**, « [An evaluation of the implementation of the national treatment protocol for uncomplicated malaria in rural areas of Burkina Faso] », *Sante Publique (Vandoeuvre-Les-Nancy, France)* 24, n° 4 (août 2012): 353- 63.
21. **Thompson Poul**, « Antimalarial Agents - 1st Edition », ELSEVIER, janvier 1972, <https://www.elsevier.com/books/antimalarial-agents/thompson/978-0-12-688950-5>.
- 22 **Thomas E. Wellems et Christopher V. Plowe**, « Chloroquine-Resistant Malaria », *The Journal of Infectious Diseases* 184, no 6 (2001): 770- 76, <https://www.jstor.org/stable/30137215>.
23. **A. Yayon, Z. I. Cabantchik, et H. Ginsburg**, « Identification of the Acidic Compartment of Plasmodium Falciparum-Infected Human Erythrocytes as the Target of the Antimalarial Drug Chloroquine », *The EMBO Journal* 3, n° 11 (novembre 1984): 2695- 2700.
24. **A. Jaeger et al.**, « Clinical Features and Management of Poisoning Due to Antimalarial Drugs », *Medical Toxicology and Adverse Drug Experience* 2, n° 4 (août 1987): 242- 73.
25. **A. Akintonwa, S. A. Gbajumo, et A. F. Mabadeje**, « Placental and Milk Transfer of Chloroquine in Humans », *Therapeutic Drug Monitoring* 10, n° 2 (1988): 147- 49.

26. **F. A. Ogunbona et al.**, « Excretion of Chloroquine and Desethylchloroquine in Human Milk », *British Journal of Clinical Pharmacology* 23, n° 4 (avril 1987): 473- 76, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1987.tb03078.x>.
27. **Sangaré Eve et al.**, « [Evaluation of the quality of prescription and dispensing of artemisinin-based therapeutic combinations in the Bamako District, Mali] », *Le Mali médical* 25 (1 janvier 2010): 31- 40.
28. « **OMS** | Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques (archive) », WHO, consulté le 22 juin 2019, [https://www.who.int/malaria/publications/atoz/who\\_cds\\_rbm\\_2001\\_35/fr/](https://www.who.int/malaria/publications/atoz/who_cds_rbm_2001_35/fr/).
29. **P A Winstanley et al.**, « The toxicity of amodiaquine and its principal metabolites towards mononuclear leucocytes and granulocyte/monocyte colony forming units. », *British Journal of Clinical Pharmacology* 29, n° 4 (avril 1990): 479- 85, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1380119/>.
30. **A. Jaeger et al.**, « Clinical Features and Management of Poisoning Due to Antimalarial Drugs », *Medical Toxicology and Adverse Drug Experience* 2, n° 4 (août 1987): 242- 73.
31. **F. Benoit-Vical, A. Robert, et B. Meunier**, « In Vitro and in Vivo Potentiation of Artemisinin and Synthetic Endoperoxide Antimalarial Drugs by Metalloporphyrins », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 44, n° 10 (octobre 2000): 2836- 41, <https://doi.org/10.1128/aac.44.10.2836-2841.2000>.
32. « Impact des polymorphismes de l'hémoglobine et du globule rouge sur la fréquence du Paludisme dans la commune rurale de Bancoumana (Mali) », consulté le 22 juin 2019, <https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/1881/12P21.pdf;jsessionid=0C550519DFC25D9F6DDDED4CE87EB6?sequence=1>.
33. **Dr Boi-Betty Udom**, « Programmes nationaux de lutte contre le paludisme : pharmaciens, engagez-vous ! », s. d., 24.
34. **Richard T. Eastman et David A. Fidock**, « Artemisinin-Based Combination Therapies: A Vital Tool in Efforts to Eliminate Malaria », *Nature Reviews. Microbiology* 7, n° 12 (décembre 2009): 864- 74, <https://doi.org/10.1038/nrmicro2239>.
35. **Qigui Li et Peter Weina**, « Artesunate: The Best Drug in the Treatment of Severe and Complicated Malaria », *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)* 3, n° 7 (21 juillet 2010): 2322- 32, <https://doi.org/10.3390/ph3072322>.
36. **Babalwa Zani et al.**, « Dihydroartemisinin-Piperaquine for Treating Uncomplicated Plasmodium Falciparum Malaria », *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 1 (20 janvier 2014): CD010927, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010927..>
37. **Monsieur Yaya Camara**, « Etude prospective de la prescription et de la consommation des antipaludiques dans le Centre de Santé de Référence de la Commune I », s. d., 101.
38. **M Boubacar Traore et M Ababacar I Maiga**, « ETUDE DE LA PRESCRIPTION ET DE LA DISPENSATION DES ANTIPALUDIQUES DANS 30 OFFICINES PRIVEES DE BAMAKO EN 2013 », 2013, 76.

39. **Eve Sangaré et al.**, « [Evaluation of the quality of prescription and dispensing of artemisinin-based therapeutic combinations in the Bamako District, Mali] », consulté le 23 juin 2019, [https://www.researchgate.net/publication/51449320\\_Evaluation\\_of\\_the\\_quality\\_of\\_prescription\\_and\\_dispensing\\_of\\_artemisinin-based\\_therapeutic\\_combinations\\_in\\_the\\_Bamako\\_District\\_Mali](https://www.researchgate.net/publication/51449320_Evaluation_of_the_quality_of_prescription_and_dispensing_of_artemisinin-based_therapeutic_combinations_in_the_Bamako_District_Mali).
40. Evaluation of the use of national protocol for the treatment of uncomplicated malaria in children of **Matam et Guinea Conakry**, « Evaluation de l'utilisation du protocole national de prise en charge du paludisme simple des enfants à Matam, Guinée Conakry », *Pan African Medical Journal* 23 (27 2016), <https://doi.org/10.11604/pamj.2016.23.247.7578>.
41. **Bethel Kwansa-Bentum et al.**, « Plasmodium Falciparum Isolates from Southern Ghana Exhibit Polymorphisms in the SERCA-Type PfATPase6 Though Sensitive to Artesunate in Vitro », *Malaria Journal* 10 (11 juillet 2011): 187, <https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-187>.
42. « Confirmation of Plasmodium falciparum in vitro resistance to monodesethylamodiaquine and chloroquine in Dakar, Senegal, in 2015 | Malaria Journal | Full Text », consulté le 23 juin 2019, <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-017-1773-4>.
43. **Supriya Sharma et al.**, « Correlation of in Vitro Sensitivity of Chloroquine and Other Antimalarials with the Partner Drug Resistance to Plasmodium Falciparum Malaria in Selected Sites of India », *Indian Journal of Medical Microbiology* 35, n° 4 (décembre 2017): 485-90, [https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM\\_17\\_160](https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_17_160).
44. **Aung Pyae Phyoe et al.**, « Emergence of Artemisinin-Resistant Malaria on the Western Border of Thailand: A Longitudinal Study », *Lancet (London, England)* 379, n° 9830 (26 mai 2012): 1960-66, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60484-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60484-X).
45. **Chanaki Amaratunga et al.**, « Artemisinin-Resistant Plasmodium Falciparum in Pursat Province, Western Cambodia: A Parasite Clearance Rate Study », *The Lancet. Infectious Diseases* 12, n° 11 (novembre 2012): 851-58, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70181-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70181-0).
46. « Etude caractéristique des antipaludiques délivrés à l'Officine Vigilpharma de Baco - Djicoroni à Bamako », consulté le 10 juillet 2019, <http://www.keneya.net/fmpos/theses/2010/pharma/pdf/10P96.pdf>.

# ANNEXE

## 12 ANNEXE

### Fiche d'enquête

#### I. Identification du patient :

Numéro de dossier :

Sexe : masculin ( ) féminin ( )

Age:/...../ Poids (kg) /..... / Température/.....°C/

Femme enceinte

Enfant de 0 à 5ans

Autre.....

#### II. Prescripteur de l'ordonnance :

1. Médecin

2. Infirmier (e)

3. Interne

4. Sage-femme

5. Non identifié

#### IV. Le diagnostic retenu :

1=Accès palustres simple

2=Paludisme grave

#### V. CONFIRMATION BIOLOGIQUE OUI NON

Si oui préciser le type d'examen biologique utilisé

La microscopie (GE/FM)

Le Test de Diagnostic Rapide (TDR)

#### VI. CHOIX DE L'ANTIPALUDIQUÉ :

Artemether  SP : Sulfadoxine-Pyriméthamine

AL :Artemether - Lumefantrine  AA: artesunate-amodiaquine  Quinine

ASP : Artesunate-Sulfaméthoxypyrazine-Pyrimétamine(Co-Arinate)

Artesunate-Méfloquine(Artequin)

DPP : Dihydroartémisinine+Pipéraquine Phosphate(Malacure)

Autre :.....

#### 1. Forme pharmaceutique

Comprimé  injectable  suppositoire

#### 2. Voie d'administration

IV  IM  Voie orale  Voie rectale

3. Dosage.....

4. Posologie de l'antipaludique choisi.....

.....  
.....  
.....  
.....  
**VI. TRAITEMENT ADJUVANT** : Existe-t-il un traitement symptomatique sur l'ordonnance

OUI  NON

Si oui, préciser.....  
.....  
.....

## **FICHE SIGNALÉTIQUE**

**NOM :** SIDIBE

**PRENOMS :** Ibrahim Soulé

**TITRE DE LA THESE :** ETUDE DE LA CONFORMITE DES PRESCRIPTIONS ANTIPALUDIQUES AUX NORMES ET DIRECTIVES DU PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME DANS LE CENTRE DE SANTE DE REFERENCE DE LA COMMUNE III DU DISTRICT DE BAMAKO

**ANNEE :** 2018-2019

**VILLE :** Bamako

**PAYS D'ORIGINE :** Mali

**LIEU DE DEPOT :** Bibliothèque de la faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontologie.

**SECTEURS D'INTERET :** Pharmacologie, Thérapeutique, Parasitologie.

### **RESUME :**

L'objectif était d'étudier l'usage du protocole national de prise en charge du paludisme. Nous avons réalisé une étude transversale rétrospective pour évaluer la conformité de la prescription des antipaludiques selon le protocole national de prise en charge du paludisme simple et grave dans la commune III du district de Bamako. Elle s'est déroulée du 01 mai au 31 août 2018 et a permis d'enregistrer 245 cas de paludisme. Les patients de sexe féminin étaient les plus représentés avec un sexe ratio de 1,8. La tranche d'âge la plus touchée était les enfants de 0-5ans avec 43,27%. La plus part des prescriptions étaient faites par les médecins avec 63,67% suivi des sages-femmes avec 22,45%. Parmi les sujets souffrants de paludisme, 10,2% était de cas grave. Le test de diagnostic biologique a été systématiquement fait chez 95,51% des patients. Dans notre étude, les cas de paludisme non compliqué ont été traités avec diverse molécules antipaludiques : l'Artéméther-Luméfantrine comprimé (65,45%), suivi par la quinine en comprimé (13,64%). Deux cas de paludisme non compliqué ont été traités avec l'artésunate injectable et un cas avec l'Artéméther injectable. Le schéma préconisé par le programme national de lutte contre le paludisme n'était pas respecté par une grande partie des prescripteurs soit 34,55%. Par contre tous les cas de paludisme grave ont été

traités avec artésunate (80%) et l'Artéméther (20%) ce qui est conforme au schéma préconisé par le programme national de lutte contre le paludisme au Mali. Dans notre étude, 2,08% des patients avaient bénéficié d'un traitement du paludisme non compliqué dont la durée était supérieure ou inférieure à 3 jours et 9,03% des patients avaient reçu une posologie incorrecte. La majorité des prescripteurs soit 94,29% ont affirmé être au courant du protocole de traitement mis en place par le PNL.

**Mots clés :** Etude, conformité, prescription, Antipaludiques,

## **SERMENT DE GALIEN**

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de L'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples. D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art Et leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur Enseignements. D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec Conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, Mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du Désintéressement. De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers les Malades et de sa dignité humaine. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et Mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes Criminels. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes Promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si J'y manque.

**Je le jure !**