

**FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET
D'ODONTO-STOMATOLOGIE F.M.P.OS**

Année académique 2008-2009

THESE N° :....P

**ETUDE DE LA PRISE EN CHARGE DU
PALUDISME SIMPLE DANS LES PHARMACIES
PRIVEES DES COMMUNES V ET VI DU
DISTRICT DE BAMAKO**

Présentée et soutenue publiquement le/...../2008

Devant

La Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

PAR

Mme MAIGA Zeinabou Housseini MAIGA

Pour obtenir le grade de DOCTEUR en PHARMACIE (diplôme d'état)

JURY

PRESIDENT : Professeur Boubacar Sidiki CISSE

MEMBRES : Docteur Saibou MAIGA

DIRECTEUR DE THESE : Professeur Elimane MARIKO

CODIRECTEUR : Docteur Diadié MAIGA

DEDICACES

A Allah l'Omnipotent, l'Omniscient « Béni soit celui dans la main de qui est la Royauté, il est Omnipotent » (S67-V1).

Par ce travail, ô Seigneur, guide-moi vers le droit chemin.

Au prophète Muhammad (SAW)

« Le Messager d'Allah est un excellent modèle [à suivre] ... » (S33-V21)

Ton exemple a donné un sens à ma vie. Que la Paix et la Grâce d'Allah soient sur toi
ô Muhammad !

A mon père Housseini MAIGA

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. L'image que je garderai toujours de toi est celle de l'homme profondément enthousiaste, optimiste et travailleur. Considère ce travail comme le fruit de ma reconnaissance pour tous les efforts consentis. Puisse Dieu te donner une longue et heureuse vie

A ma mère Zahara MAIGA

Merci pour la vie que tu m'as donnée, tes bénédictions.

Pour moi, tu as été et demeure une mère exemplaire. Puisse Dieu te maintenir encore longtemps en bonne santé près de nous

A ma tante Bocha MAIGA

C'est pour moi l'occasion de te témoigner toute ma gratitude

Accepte ce témoignage pour tout ce que tu fais pour moi

A mes oncles et tantes : Warkiétou, Mariam, Boubacar, Seydou MAIGA

Merci pour toute votre attention et bienveillance

Puisse Dieu vous donner longue vie

A mon mari Mohamed Adama MAIGA

Ton soutien ne m'a jamais fait défaut tu as beaucoup contribué à la réalisation de ce travail

Puisse Dieu nous garder unis pour la vie

REMERCIEMENTS

A tous mes oncles et tantes

Merci pour la confiance que vous placez en moi

A mes cousins et cousines

Retrouver ici toute ma dévotion pour la cause familiale. Restons toujours unis afin de porter haut le flambeau de la famille

A mes grands parents

Quel regret, j'ai de ne pas vous avoir à mes côtés aujourd'hui

Reposer en paix

A ma belle famille

Merci pour votre générosité

A mes amies Baminata SANGARE et Hawa MAIGA

Que de chemin parcouru ensemble ! J'espère que notre vie de famille ne sera pas un obstacle à notre amitié et que nous continuerons toujours à nous chamailler et à nous réconcilier de plus belle. Plein succès à toutes.

A mes camarades de promotion

En souvenir des dures années écoulées ensemble

A mes camarades feux : Yacouba Hassane, Samuel Adolphe et Sidiki Diakité

Nous avons été animés par la volonté de terminer les études ensemble

Seule prédomine la volonté de Dieu que vos âmes reposent en paix

Au docteur Diadié MAIGA

Merci pour vos conseils et votre temps que vous n'aviez hésité à mettre à notre disposition ; plus qu'un encadreur vous êtes pour nous un exemple à suivre.

A tout le personnel de la DPM

Ma reconnaissance infinie

A tout le Personnel de la Pharmacie Gaham Bani

A tous ceux qui ont de près ou de loin contribué à ce travail

Soyez rassurés de ma profonde gratitude

***HOMMAGE
AUX MEMBRES
DU JURY***

A notre Maitre et Président du jury :

Professeur Boubacar Sidiki CISSE

Professeur honoraire en toxicologie à la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie,
1^{er} recteur de l'université du Mali,
Ancien conseiller technique au Ministère de la santé.

Cher Maitre nous avons eu l'occasion d'apprécier l'étendue de votre culture et la valeur de vos qualités humaines véritable icône vous n'avez cessé de nous fasciner par la grandeur de votre simplicité la splendeur de vos enseignements et l'ampleur de votre expérience.

Nous vous remercions très sincèrement d'avoir accepté de présider ce jury
Trouvez ici toute notre admiration ainsi que notre profond respect.

A notre Maitre et juge :

Docteur Saibou MAIGA

Maître assistant en législation à la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie,
Pharmacien titulaire de l'officine du Point G.

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

Homme de principe, vos qualités humaines et intellectuelles mais aussi et surtout votre sens élevé de la responsabilité et de la rigueur dans le travail nous ont énormément impressionné. En espérant que cet humble travail saura combler vos attentes, veuillez recevoir, cher Maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maitre et codirecteur :

Docteur Diadié MAIGA

Pharmacien spécialisé en santé publique à l'université libre de Bruxelles
Chef de la section réglementaire de la profession pharmaceutique à la DPM.

Tout au long de ce travail nous avons été énormément impressionnés par votre compétence, votre disponibilité et votre méticulosité qualités qui font de vous un encadreur d'une rareté étonnante.

Bien plus qu'un Maître vous êtes pour nous un exemple à suivre
Recevez ici toute notre reconnaissance et nos sincères remerciements

A notre Maître et Directeur de thèse :

Professeur Elimane MARIKO

Professeur titulaire en pharmacologie à la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie,

Colonel des forces armées maliennes,
Chargé de mission au Ministère de la défense et des anciens combattants

Cher Maître, nous avons eu ce privilège d'être votre étudiant. Nous avons été impressionnés par votre simplicité et la façon particulière qu'est la vôtre d'établir des rapports fondamentalement humains entre vos élèves et vous.

Nous vous prions cher Maître, d'accepter nos sincères remerciements.

Liste des Abréviations

ADN: adenosine triphosphate
AS: artésunate
AQ: amodiaquine
CQ : chloroquine
Cp : comprimé
CTA: combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine
DCI : dénomination commune internationale
DDT : dichloro diphényl trichloro éthane
DPM : direction de la pharmacie et du médicament
EEG : électroencéphalographie
FM: frottis mince
FMPOS: faculté de la médecine, de la pharmacie et d'odontostomatologie
GE: goutte épaisse
HbF: hémoglobine F
HbS: hémoglobine S
IM: intra musculaire
IR: intra rectale
IV: intra veineuse
J: jour
kg: kilogramme
LAV: lutte anti vectorielle
LCR: liquide céphalo rachidien
LNME : liste nationale des médicaments essentiels
LU : lumefantrine
mg : milligramme
µm : micromètre
mm : millimètre
OMS : organisation mondiale de la santé
PA : principe actif
PCIME : prise en charge intégrée des maladies de l'enfant
PCR: polymerase chain reaction
PIB: produit intérieur brut
PNLP: programme national de lutte contre le paludisme
PNUD: Programme des Nations Unies pour le Développement
PRODESS: programme de développement socio-sanitaire
QBC: quantity Buffy coat
Qn: quinine
S-P: sulfadoxine- pyrimethamine
TPI: traitement préventif intermittent
UNICEF: United Nations International Children's Emergency Fund.

Sommaire

I.INTRODUCTION.....	12
II.OBJECTIFS :.....	16
1.Objectif général:.....	16
2.Objectifs spécifiques :.....	16
III.GENERALITES :.....	18
1.Rappel historique :.....	18
2.Agents pathogènes :.....	21
3.Vecteurs :.....	21
4.Cycle biologique [1].....	22
5.Epidémiologie : [30].....	26
6.Clinique.....	27
7.Phytopathologie.....	30
8.Diagnostic :.....	32
9.Classification des antipaludiques :.....	35
10.Stratégie de lutte contre le paludisme.....	41
11.Notion de chimiorésistance :.....	45
12.Orientations nationales pour le traitement du paludisme :	46
13.Organisation du secteur pharmaceutique :.....	47
IV.METHODOLOGIE.....	51
1.Type et période d'étude :	51
2.Lieu d'étude:.....	51
3.Population d'étude :	51
4. Recueil des données :.....	53
5.Traitement informatique des données :.....	53
V.RESULTATS.....	55
1.Description de l'échantillon.....	55
2.Prescription médicamenteuse.....	59
3.Dispensation des médicaments prescrits.....	61
4.Analyse des coûts et accès financier	62
IX. ANNEXES	68

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

Maladie parasitaire la plus répandue dans le monde, le paludisme ou malaria (mauvais air) est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à un hématozoaire du genre *Plasmodium*. La transmission se fait par l'intermédiaire de la piqûre infectante d'un vecteur : la femelle d'un moustique du genre *Anophèles* [5].

Actuellement près de 100 pays dans le monde sont impaludés, plus de 2,4milliards de personnes sont exposées au risque de la maladie. Chaque année, environ 300 à 500 millions de cas cliniques sont déclarés à travers le monde. L'Afrique subsaharienne est la région la plus touchée avec 90% des cas [17].

Depuis une dizaine d'années, l'endémie tend à augmenter en Afrique. L'incidence annuelle reste considérable 500 à 900 cas pour 1000 personnes. En Amérique du sud et en Asie du sud, ce taux est de 4 à 5cas pour 1000 personnes Sur le plan économique, on estime à plus de 12 milliards la perte annuelle de produit intérieur brut PIB due au paludisme en Afrique alors qu'une fraction de cette somme suffirait à maîtriser [25].

Au Mali, les diverses études réalisées ont montré la prédominance du paludisme sur les autres pathologies en terme de morbidité et de mortalité infanto-juvénile et pendant la grossesse [10].

Il est responsable de 45% des motifs de consultation dans les services de santé. Le paludisme occupe la deuxième place dans les étiologies des syndromes fébriles en médecine interne à l'hôpital du point G (12,8%) [12].

En effet, les statistiques nationales estiment que le paludisme est la 1^{ère} cause de mortalité (26,13%) et de morbidité (27,16%) dans la population générale. Le paludisme se rencontre sur presque toute l'étendue du pays [24].

L'épidémiologie du paludisme diffère selon les régions éco-climatiques naturelles. Elle est saisonnière et stable dans les savanes au sud et instable dans les zones saharo-sahéliennes.

Les conséquences de cette maladie représentent un sérieux handicap pour le développement socio-économique du pays. Cet impact est mesurable sur l'estimation du nombre d'invalides et le temps de production perdu [28].

Il serait responsable d'une invalidité temporaire de 3,5 jours par an et par personne [27].

Le paludisme présente en fait de nombreuses dimensions, même dans les cas non mortels, la maladie peut avoir des effets néfastes sur le développement psychomoteur des enfants (séquelles neurologiques). Cette parasitose est l'une des principales causes d'anémie pendant la grossesse, favorisant ainsi la naissance de bébés à faible poids.

Le petit poids à la naissance augmente encore le risque de morbidité et de mortalité avant l'âge d'un an [14].

La lutte contre le paludisme qui demeure encore de nos jours un problème majeur de santé publique se fait à travers une structure spécialisée, le programme national de lutte contre le paludisme (PNLP), mise en place en 1993. Cette structure entre dans le cadre global de la lutte contre la maladie à travers le programme de développement socio-sanitaire (PRODESS). Le PNLN a pour objectif de réduire la morbidité et la mortalité dues au paludisme, et pour cela il met en œuvre la stratégie mondiale de lutte contre le paludisme, basée sur la prise en charge précoce et adéquate des cas cliniques, la chimio prophylaxie des groupes cibles et la réduction du contact homme-vecteur par l'utilisation de supports imprégnés d'insecticides et la promotion des actions d'hygiène et d'assainissement.

Ce programme avait retenu en 1993, la chloroquine en traitement de 1^{ère} intention des accès simples et pour la prophylaxie des femmes enceintes, la sulfadoxine-pyriméthamine (S-P) en traitement de 2^{ème} intention en cas d'intolérance ou d'échec thérapeutique ; et les sels de quinine pour la prise en charge des cas graves et compliqués.

Une étude menée au Sénégal a démontré une relation entre l'augmentation de la prévalence de la résistance à la chloroquine et celle de la morbidité et de la mortalité attribuables au paludisme.

L'apparition et la propagation de souches résistantes aux antipaludiques existants ont fortement handicapé le contrôle de la maladie en Afrique. Ceci a eu comme conséquence un changement de la politique de première ligne du traitement dans de nombreux pays d'Afrique Sub-saharienne y compris le Mali.

Pour limiter la propagation de ce phénomène et protéger les nouvelles molécules antipaludiques, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a recommandé d'éviter la monothérapie au profit des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) dans les pays d'endémie palustre [26].

Au Mali nous assistons maintenant à l'accroissement de la résistance de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine [9]

C'est dans cette optique que nous avons jugé nécessaire de réaliser cette présente étude dans les officines privées de pharmacies dans le but de connaître l'évolution de la prescription et la dispensation des antipaludiques en général, la fréquence de prescription des CTAs.

La rationalité de la prescription et de la dispensation des médicaments étant un facteur important de minimisation des coûts de l'ordonnance, nous nous sommes proposés de l'étudier et éventuellement vérifier l'accessibilité financière des antipaludiques aux populations.

OBJECTIFS

II. OBJECTIFS :

1. Objectif général:

Evaluer au niveau officinal la prescription rationnelle des médicaments pour le traitement du paludisme simple.

2. Objectifs spécifiques :

- ❖ Évaluer l'adéquation entre les prescriptions d'antipaludiques et le schéma thérapeutique national.
- ❖ Identifier les types de prescription irrationnelle de médicaments pour le traitement du paludisme simple.
- ❖ Déterminer les coûts moyens de traitement du paludisme simple.
- ❖ Déterminer les caractéristiques socio économiques des patients.

GENERALITES

III. GENERALITES :

1. Rappel historique :

Le paludisme est connu depuis des temps reculés. On peut retrouver sa trace dans un livre biblique, le deutéronome comme dans les écrits qui nous sont parvenus des anciennes civilisations égyptiennes, chinoises, chaldéennes et hindou [11].

Il était naturel étant donné la fréquence de la maladie en Italie et ces nombreuses observations qui y ont été faites que la référence au « mauvais air » ait trouvé son expression dans ce pays. Il semble que ce soit au moyen âge que les 2 mots « mala » et « aria » ont été réunis en un seul mot « malaria » qui ne désignait d'ailleurs pas la maladie mais la cause.

Le terme s'est maintenu jusqu'à nos jours en langue anglaise.

En Afrique, en Asie comme en Amérique, les explorateurs, les voyageurs, les missionnaires ont payé un lourd tribut à la malaria qui s'est révélée capable d'anéantir des colonies naissantes et de ruiner des comptoirs commerciaux.

La mise en valeur et le peuplement des pays neufs ont maintes fois été retardés par le paludisme ce fut par exemple le cas pour certaines entreprises telles que le percement des isthmes de suez et de panama, la construction de voies ferrées en Amérique, aux Indes, en Afrique noire ont été endeuillées par les ravages du paludisme dans les rangs des travailleurs.

Mais l'histoire du paludisme n'est pas seulement la longue liste de ses méfaits, c'est aussi le récit du progrès de nos connaissances concernant la nature de la maladie et les moyens de la combattre.

Pendant bien longtemps, les médecins n'ont disposé d'aucun traitement efficace des fièvres paludéennes. Ce n'est que vers le milieu du 17^{ème} siècle que l'on apprend à connaître les étonnantes propriétés thérapeutiques d'une poudre préparée avec l'écorce d'arbres d'Amérique du Sud : les quinquinas. Ces propriétés étaient connues des indiens et la tradition veut que la poudre de quinquina ait été introduite en Europe, et d'abord en Espagne, par la femme du vice roi de Pérou, comtesse El Cinchon, qui avait pu en apprécier personnellement les effets bienfaisants.

Curieusement, le traitement du paludisme a été découvert 250 ans avant le germe responsable. Mais il a fallu attendre 200 ans pour en découvrir le principe actif : la quinine.

Au 18^{ème} siècle, l'arbre à quinquina est étudié par La Condamine et Linné le baptise Cinchona. En 1820, en effet, les français Pelletier et Caventou isolent de la poudre de quinquina deux alcaloïdes : la cinchonine et la quinine et les combinent à des acides.

Disposer enfin d'un médicament actif c'était certes un progrès considérable mais on ignorait encore l'origine de la maladie et son mode de transmission.

En vingt ans, les travaux des médecins et de zoologistes français, italiens et anglais, exécutés en Algérie, en Italie et aux Indes, démontrent que le paludisme est une affection parasitaire propagée par des moustiques.

Le point de départ de ces fructueuses recherches est la mise en évidence à Constantine par un médecin militaire français, Alphonse Laveran, au cours de l'automne 1880, d'un parasite microscopique dans le sang des paludéens.

Cependant, il faut bientôt reconnaître l'exactitude des affirmations de Laveran et dès 1885, Golgi peut observer une partie du cycle évolutif de l'hématozoaire chez l'homme.

Restait à découvrir la façon dont l'hématozoaire s'introduit dans l'organisme humain. Ronald Ross, médecin de l'armée des Indes à partir de 1895 grâce à de patientes études poursuivies sur le paludisme des oiseaux soupçonna l'implication de certains insectes dans la transmission de la malaria, études qui devaient également lui permettre de suivre le cycle sexué des hématozoaires.

En 1898, des savants italiens, dont Grassi, démontrent que le paludisme humain se transmet comme le paludisme aviaire, ils prouvent que le vecteur de l'hématozoaire est bien un moustique et qu'il appartient au genre Anophèles, ils décrivent la transmission du parasite dans le corps de l'insecte.

A partir de 1925, la quinine cesse d'être pratiquement le seul médicament. En effet les chimistes préparent et mettent à la disposition de médicaments, toute une série de produits connus sous le nom général d'antimalariques de synthèse, qui font preuve d'une remarquable efficacité thérapeutique et prophylactique.

Pendant la deuxième guerre mondiale, débute une véritable révolution dans la prophylaxie des maladies infectieuses ou parasitaires transmises par les insectes. La découverte des insecticides de contact dont le chef de file est le dichloro-diphényl-trichloroethane (DDT), apporte aux marioles une arme nouvelle d'une extraordinaire puissance : le pouvoir protecteur des antimalariques de synthèse, combiné à l'action destructrice des insecticides de contact, nous permet de mettre au point un système défensif cohérent [11].

La découverte du DDT et de la chloroquine permet à l'organisation mondiale de la santé (OMS) de lancer entre 1955 et 1969 un programme d'éradication du paludisme. Mais avant 1960, l'emploi souvent inconsideré du DDT a abouti à l'émergence des souches d'Anophèles résistantes et à partir de 1960, en Amérique du Sud, furent découvertes des souches de *Plasmodium falciparum* résistantes aux amino-4-quinoléine [13].

L'OMS abandonne le terme d'éradication pour celui de contrôle du paludisme.

Basé sur l'engagement des décideurs politiques depuis le sommet d'Amsterdam en 1992 au cours duquel la stratégie mondiale de lutte contre le paludisme a été adoptée, l'OMS a lancé en 1998 au côté de l'UNICEF, du PNUD et de la banque mondiale, l'initiative Roll Back Malaria (Faire reculer le paludisme en Afrique [15].

Le sommet africain sur l'initiative « Faire reculer le paludisme en Afrique » a fixé un objectif ambitieux, à savoir accroître l'usage de moustiquaires imprégnées en Afrique et du traitement adéquat des cas, pour obtenir d'ici à 2005 une couverture d'au moins 60% des groupes cibles. L'objectif de ce programme est la réduction de 80% et d'ici 2010 de la mortalité liée au paludisme par la prise en charge efficace des cas. A cet effet la recherche demeure de nos jours orientée vers :

- la recherche de nouveaux outils de lutte anti-vectorielle,
- l'évaluation de nouveaux schémas de traitement curatif à l'aide des combinaisons thérapeutiques, notamment les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine et la mise au point de nouveaux médicaments antipaludiques et,
- la recherche vaccinale.

2. Agents pathogènes :

Les plasmodies sont des protozoaires appartenant au phylum des Apicomplexa, à la classe des Sporozoea, à la sous-classe des Coccidia, à l'ordre des Eucoccididia, au sous-ordre des Haemosporina, à la famille des Plasmodidae [4].

Sur plus d'une centaine d'espèces de *Plasmodium*, seules quatre sont spécifiques de l'Homme et peuvent déclencher la maladie sous des formes plus ou moins graves. Ce sont :

- *Plasmodium falciparum* à l'origine de la fièvre tierce maligne (espèce prédominante et responsable de 90% de la mortalité due au paludisme) ;
- *Plasmodium malariae* à l'origine des fièvres quartes (longévité de 20 à 30 ans)
- *Plasmodium ovale* responsable de la fièvre bénigne avec des rechutes à long terme (2 à 4ans) ;
- *Plasmodium vivax* à l'origine de la fièvre tierce bénigne avec des rechutes à long terme.

Au Mali, toutes ces quatre espèces sont rencontrées [3, 16].

3. Vecteurs :

La transmission du parasite (sporozoïte) à l'homme se fait par la piqûre d'un moustique culicidé hématophage du genre *Anopheles*.

Les espèces vectrices sont nombreuses et d'autant plus redoutables qu'elles ont une affinité pour l'Homme (anthropophiles).

Elles se nourrissent et se reposent dans (endophiles) ou hors (exophiles) des maisons. Seule la femelle hématophage assure la transmission.

Au Mali ce sont les membres du complexe *Anopheles gambiae* et *Anopheles funestus* qui transmettent le paludisme entre 18 et 16heures. Leur durée de vie moyenne est d'un mois [29].

4. Cycle biologique [1]

4.1 Repérage des sites récepteurs périphériques des hématies :

Pour *P.vivax*, un des récepteurs à la surface de l'hématie est une glycoprotéine, spécifique du groupe sanguin DUFFY. Or 90 % des individus en Afrique centrale et de l'ouest sont DUFFY négatifs. Par conséquent, le paludisme à *P. vivax* n'existe pas dans ces populations.

Seuls les hypnozoïtes seraient donc impliqués dans le processus de rechutes tardives.

Dans le sang circulant

Les mérozoïtes libres, ovalaires, de 2 à 3mm, vont adhérer aux hématies et utiliser leur complexe apical pour y pénétrer.

Dans la vacuole parasitophore et après résorption du complexe apical, ils deviennent des « trophozoïtes » qui assimilent l'hémoglobine pour ériger leur propre substance. Cette phase de croissance dure quelques heures.

Chez certains sujets, les hémoglobines anormales HbF (thalassémie) et HbS (drépanocytose) ne peuvent être assimilées par les *P. falciparum*. Les schizogonies seront alors inhibées ou déprimées et la virulence du parasite très amoindrie.

Les trophozoïtes sont en forme « d'anneau » au début de leur évolution (trophozoïtes jeunes) avec un noyau, une grosse vacuole digestive et un arc cytoplasmique. Par la suite et en quelques heures le pigment palustre apparaît, l'aspect morphologique évolue et prend les caractéristiques propres à chaque espèce plasmodiale.

4.2.1 Schizogonies sanguines:

Elles sont synchrones dans tout l'organisme.

Dans l'hématie parasitée et après 3 à 5 divisions nucléaires, les nouveaux zoïtes formés migrent vers la paroi de la vacuole parasitophore, acquièrent de nouveau les organites du complexe apical, et constituent dans l'hématie une masse appelée schizonte ou « corps en rosace ».

Le pigment palustre élaboré s'accumule au centre du schizonte.

Ce processus de multiplication asexuée dure quelques heures, puis la membrane de la vacuole parasitophore se lyse ainsi que la membrane de l'hématie, et les mérozoïtes libérés vont pouvoir parasiter de nouvelles hématies saines.

Les hématies éclatées libèrent aussi dans le sang circulant le pigment palustre, toxique et thermogène, qui participe donc à la genèse du conflit clinique.

Ce pigment sera phagocyté par les polynucléaires neutrophiles et des cellules du système des phagocytes mononucléés. Ces « leucocytes mélanifères » seront observés sur les frottis du sang du malade.

La durée de l'évolution du parasite dans une hématie, depuis la pénétration jusqu'à l'éclatement de l'hématie est génétiquement déterminée et son synchronisme en partie sous la dépendance des réactions immunologiques de défense de l'individu parasité :

- 48 heures pour *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*
- 72 heures pour *P. malariae*.

Les schizogonies synchrones se répètent 3 à 4 fois, assurant la diffusion des parasites à un nombre croissant et déterminant la « densité parasitaire ».

A l'inverse des parasites inclus dans les hépatocytes, les formes érythrocytaires sont immunogènes et l'intervention des anticorps spécifiques élaborés par l'organisme mettra fin au processus schizogonique en même temps qu'apparaissent les éléments parasitaires sexués.

4.2.2 Gamétogenèse :

Elle intervient à la fin de chaque phase de schizogonie, donc toutes les 48 à 72 heures.

Certains mérozoïtes pénétrant dans une hématie se transforment :

- soit en gamétocyte femelle,
- soit en gamétocyte mâle.

Morphologiquement différents (taille des noyaux, disposition de la chromatine), les gamétocytes constitués deviennent matures et infestants en 5 à 10 jours selon l'espèce plasmodiale et resteront infestants pour l'anophèle pendant 2 à 4 jours seulement (2 à 3 semaines pour *P. falciparum*).

Ils ne subissent pas de divisions nucléaires dans le sang humain. La gamétogenèse a lieu dans les capillaires et les gamétocytes « mûrs » gagnent les capillaires sanguins périphériques ou ils peuvent être observés en même temps que les trophozoïtes après plusieurs trains de schizogonie.

4.3 Chez l'anophèle

Après le repas sanguin sur un homme impaludé (porteur de *Plasmodium*), l'anophèle digère et les divers stades sanguins du plasmodium sont détruits, sauf les gamétocytes mâles et femelles qui continueront à évoluer à condition que la température ambiante atteigne 20 à 24°C et que le pH intestinal de l'anophèle soit compris entre 7,5 et 8,5.

Il se produit une lyse des hématies absorbées dans l'estomac de l'anophèle et libération des gamétocytes.

Le gamétocyte femelle donne un seul ovule ou gamète femelle.

Le gamétocyte mâle subit trois divisions nucléaires successives et rapides avec individualisation de 8 éléments fusiformes flagellés et mobiles, les gamètes mâles, qui sont libérés : c'est l'exflagellation.

L'ensemble de ce processus de maturation dure quelques minutes.

La fécondation d'un ovule par un gamète mâle aboutit à la formation d'un œuf « l'ookinète » allongé et mobile qui en 24 heures quitte la lumière de l'estomac en traversant la membrane péri trophique et l'épithélium digestif pour venir s'enkyster (entourer d'une capsule protectrice) à la périphérie de la paroi intestinale, sous la membrane basale, en contact avec l'hémoglobine de la cavité générale de l'insecte : c'est alors un « oocyste » de 8 à 15µm. le noyau de l'oocyste va subir de multiples divisions successives (l'oocyste grossit jusqu'à 50 à 60µm), le cytoplasme s'organisera en fines bandelettes autour de chaque élément nucléaire néoformé pour générer des centaines de nouveaux éléments, des « sporozoïtes » (8 à 12µm de long).

Les sporozoïtes, pourvus d'un complexe apical, sont entourés de la gaine protéique « circum sporozoïte » indispensable par la suite pour le repérage des hépatocytes chez l'homme.

Les sporozoites libérés par éclatement des oocystes vont passer dans la cavité générale de l'anophèle, et un certain nombre d'entre eux gagnera en 24 à 48 heures les cellules des acini des glandes salivaires, puis la lumière des glandes où ils s'accumuleront en attendant le prochain repas sanguin (on dénombre plusieurs dizaines de milliers de sporozoites chez les anophèles infestés).

La durée du cycle sporogonique ou sporogénèse chez l'anophèle femelle, entre l'absorption des gamétocytes et la présence des sporozoites infestants dans les glandes salivaires est en moyenne de 10 à 18 jours et fonction de la température moyenne ambiante et de l'espèce de plasmodium (pas d'évolution en dessous de 16°C et au delà de 35°C).

Les sporozoites dans les glandes salivaires gardent leur potentiel infectieux pendant 15 à 20 jours.

Schéma du cycle biologique des Plasmodies

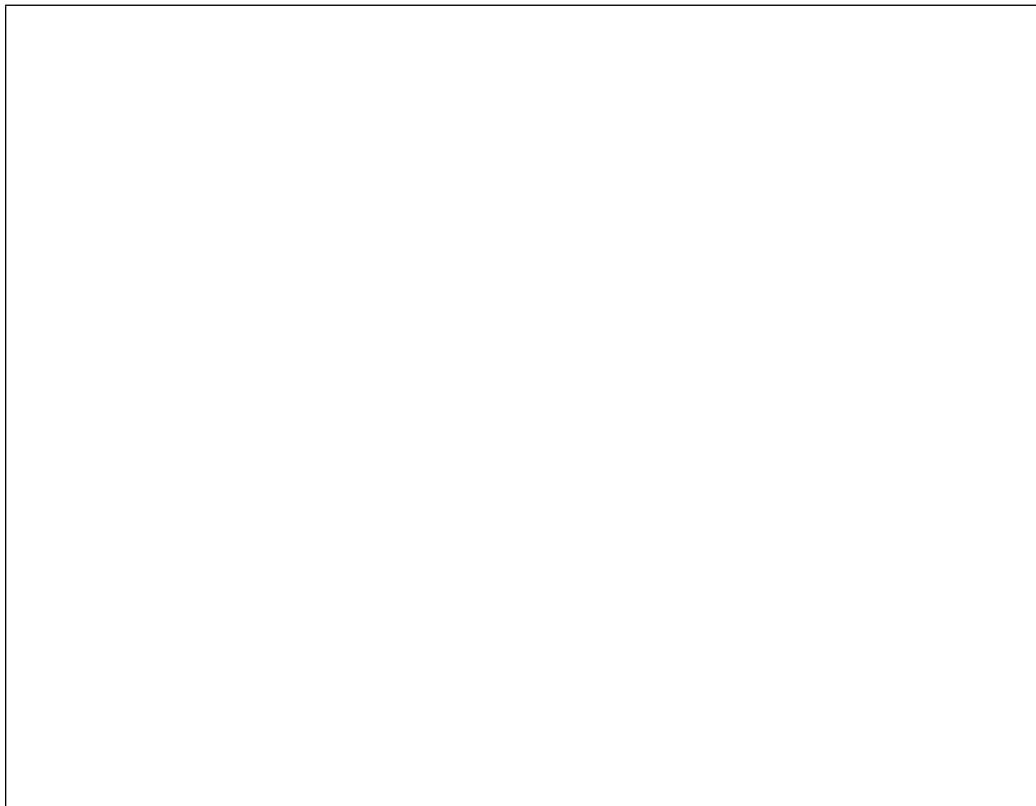


Schéma du Cycle de *Plasmodium falciparum*

5. Epidémiologie : [30]

L'épidémiologie du paludisme comporte l'étude de 4 éléments dont la réunion simultanée est indispensable au développement de la maladie :

- la présence des hommes porteurs des gamétocytes de Plasmodium dans leur sang périphérique,
- l'existence d'une population d'anophèles vecteurs,
- la présence d'hommes réceptifs au Plasmodium,
- des conditions écologiques favorables.

Répartition géographique du paludisme

Le paludisme est endémique dans le monde intertropical. L'Afrique comporte 5 faciès épidémiologiques :

❖ Strate équatoriale :

Constituée par les zones de forêts et de savanes humides post-forestières, elle est caractérisée par une bonne répartition des précipitations permettant une transmission pérenne de la maladie.

❖ Strate tropicale :

Intéresse les savanes humides et semi-humides où les précipitations vont de 800 à 1500mm (et plus) et réparties en une seule saison de 4 à 8 mois pendant laquelle se produit l'essentiel de la transmission.

❖ Strate désertique et semi-désertique :

Encore appelée strate sahéenne ou sahélo saharienne : la pluviométrie est inférieure ou égale à 700mm d'eau par année. Il s'agit du Nord africain et du désert de Kalahari (Niger, Nord-malien,...).

❖ **Strate montagnarde :**

Intéresse surtout l'Afrique de l'Ouest, c'est la zone des vallées et des hautes terres.

❖ **Strate australe :**

Avec les plateaux d'altitude au Sud du bloc forestier centrafricain, c'est la strate lagunaire (la Centrafrique).

*Les îles du Comores et Madagascar réunissent sur leur territoire la plupart des différents faciès africains.

6. Clinique

Les manifestations cliniques du paludisme sont diverses dans leur expression et leur gravité et dépendent à la fois du parasite (espèce plasmodiale et densité parasitaire) et de son hôte (réceptivité génétique et état immunitaire du malade). On distingue les manifestations suivantes :

6.1 Accès palustres simples

6.1.1 Accès de primo invasion

Par définition, il apparaît chez un sujet neuf, c'est-à-dire chez l'enfant de 4 mois à 4 ans, chez les sujets récemment transplantés d'une région exempte de paludisme vers une zone d'endémie, pour peu qu'ils ne se soumettent pas à une prévention efficace [2].

L'incubation, encore appelée phase pré patente, dure 7 à 20 jours et est cliniquement muette.

L'invasion est marquée par l'apparition d'une fièvre continue. Le tableau clinique est celui d'un embarras gastrique fébrile : anorexie, douleurs abdominales, nausées, parfois vomissements, diarrhées, associés à des céphalées et myalgies. A l'examen, le foie (surtout chez l'enfant) est parfois augmenté de volume, la rate est normale, les urines sont rares, foncées et peuvent contenir des protéines.

Ce paludisme de primo-invasion peut guérir spontanément après plusieurs épisodes fébriles. Une splénomégalie modérée apparaît dans ce cas, signe tardif au cours de la primo-invasion et élément de bon pronostic. S'il s'agit d'une invasion à *P.falciparum*, elle évolue parfois vers l'accès pernicleux secondaire annoncé par la majoration des céphalées et l'apparition de signes encéphaliques [18].

6.1.2 Accès palustre simple

Correspond aux reviviscences schizogoniques et réalise les tableaux de la fièvre tierce maligne à *P. falciparum* ou bénigne à *P. vivax*, *P. ovale* ou de la fièvre quarte bénigne à *P. malariae*.

Il évolue de façon stéréotypée en 3 phases :

- **Phase de frisson** (1heure) : sensation de froid intense, le malade grelotte et accumule des couvertures. La température monte à 39° ; le pouls est rapide, la tension artérielle est basse ; il existe parfois une splénomégalie.
- **Phase de chaleur** (2-6 heures) : la température atteint 40° ; la peau est brûlante. Le malade rejette les couvertures, la soif, les nausées, les céphalées sont fréquentes ; la rate diminue de volume.
- **Phase de sueurs** (1-2 heures) : sueur abondante, le malade mouille les draps ; la température chute et survient une sensation de bien être [27].

Cet accès se répète, tous les 2 ou 3 jours selon l'espèce plasmodiale, pendant environ une dizaine de jours. Il peut, soit donner lieu ultérieurement à quelques rechutes similaires, plus ou moins éloignées (*P. malariae*, *ovale* et *vivax*) soit évoluer à tout instant vers l'accès pernicleux (*P. falciparum*) [20].

6.2 Accès pernicleux ou Neuropaludisme

Cet accès représente la forme maligne du paludisme, apanage de *P. falciparum*. Il survient chez les sujets non immuns, soit brusquement, soit après d'autres manifestations palustres non reconnues comme telles où le traitement est inadapté ou tardif. Il réalise une encéphalopathie aigue fébrile. Dans la forme typique c'est un coma d'intensité variable, souvent profond associé à une fièvre élevée (40-41°C). Parfois il s'accompagne de convulsions, de signes méningés avec le LCR une

hyperlymphocytose et une élévation modérée de la protéinorachie. A l'examen clinique, l'hypotonie est généralisée, avec aréflexie osteotendineuse, absence de signes en foyers ou de déficit des paires crâniennes. La sudation est abondante, la respiration stertoreuse, le pouls rapide.

Les formes non comateuses sont essentiellement psychiques : formes confusionnelles ou ébrieuses, toujours fébrile. La forme algide, à température basse (36°C) et avec état de choc est rare. L'hépatosplénomégalie ainsi que l'ictère peuvent s'observer. L'électro-encéphalographie (EEG) et l'examen tomodensitométrique cérébral montrent des anomalies variées, non spécifiques.

En l'absence de traitement en urgence, l'évolution se fait rapidement vers la mort.

Les autres facteurs susceptibles d'assombrir le pronostic sont :

- le terrain : immunodépression, grossesse, splénectomie,
- l'importance de la parasitémie (> 10% des hématies).

Les anomalies biologiques :

- hyperleucocytose > 12 000 éléments / mm³,
- glucose abaissé et élévation des lactates dans le LCR,
- bilirubine totale > 50 µmol / l,
- hématocrite < à 20%,
- hémoglobine < à 7g / dl,
- oligo-anurie avec créatininémie > à 260µmol / l.

Des complications : insuffisance rénale aiguë, hémorragies, œdème aigu du poumon, infections, collapsus cardiovasculaire, coagulation intravasculaire disséminée [20].

6.3 Paludisme viscéral évolutif :

Chez les sujets sans prophylaxie, essentiellement les enfants, et soumis à des infestations répétées, par *P. vivax* ou *P. falciparum*, on peut observer des manifestations cliniques subaiguës ou chroniques avec un fébricule continu et des accès de fièvre très irréguliers. Le patient est maigre, pâle, dyspnéique avec parfois des œdèmes des membres inférieurs. L'examen clinique retrouve une énorme splénomégalie. L'hémogramme montre quelques rares hématozoaires avec une leucopénie, une thrombopénie et des leucocytes mélanifères. Il y'a de plus, une

hypergammaglobulinémie. Sans traitement, l'évolution se fait vers la cachexie et un retard staturo-pondéral. Sous traitement, en revanche, la guérison est totale [4].

6.4 Fièvre bilieuse hémoglobinurique :

Cette complication exceptionnelle actuellement, est en fait un accident d'anaphylaxie vis-à-vis de la quinine, et non pas une complication directe du paludisme. Elle apparaît, en effet, chez d'anciens coloniaux ayant pris de la quinine, et en reprenant après une certaine période de plusieurs mois ou années sans aucune prise. Les symptômes sont brutaux et sévères : fièvre à 40°C, coup de barre lombaire, hémolyse intensive avec hémoglobinurie (urine rouge foncée) puis anurie. Le pronostic est très réservé.

6.5 Néphrite quartane :

Elle est due à *P. malariae* par formation de complexes immuns sur la membrane basale du glomérule. Cliniquement, elle provoque un tableau de néphropathie glomérulaire, en particulier un syndrome néphrétique, évoluant vers une insuffisance rénale.

L'efficacité des traitements antipaludiques et corticoïdes est très discutée [4]

7. Physiopathologie

D'une façon paradoxale la physiopathologie du paludisme est très mal connue. La symptomatologie dépend de plusieurs facteurs liés au malade (niveau d'immunité acquise en particulier), soit surtout au parasite (espèce plasmodiale, intensité de l'infestation, mode d'inoculation, phase de développement du parasite) ; pour toutes les espèces plasmodiales, le cycle exo-érythrocytaire, hépatique est strictement asymptomatique et les seules manifestations cliniques s'observent au cours de la multiplication endo-érythrocytaire.

➤ **La fièvre :**

le facteur déclenchant est la libération au moment de l'éclatement des hématies parasitées, du pigment malarique (hémotoxine) qui se comporterait comme une véritable substance pyrogène agissant sur les centres bulbares de la thermorégulation. Au niveau de chaque hématie parasitée, la quantité d'hémotoxine libérée est évidemment négligeable mais lorsque la parasitémie atteint un nombre d'hématies parasitées qui éclatent en libérant du pigment pyrogène. Ce pigment libéré est insuffisant pour entraîner des crises fébriles.

Pendant la phase de début, le cycle endo-érythrocytaire de Plasmodium est encore mal synchronisé. La fièvre a une allure continue et elle est modérée ou élevée selon la parasitémie. En revanche, lorsque le cycle endo-érythrocytaire des plasmodies présents chez le malade se synchronise progressivement, la libération du pigment malarique est régulièrement répétée, ce qui confère à l'accès palustre simple l'une de ses principales caractéristiques cliniques : périodicité [29].

➤ **L'anémie :**

Elle est due aux facteurs mécaniques d'une part (éclatement des hématies parasitées) et d'autre part aux mécanismes suivants :

- fixation sur les membranes érythrocytaires d'antigènes plasmodiaux solubles responsables d'immuno-hémolyse sous l'action des anticorps correspondants ou d'autres anticorps,
- action de facteurs plasmatiques libérés par les plasmodiums et fragilisant les parois des érythrocytes,
- activité opsonisante d'autres produits du métabolisme parasitaire, favorisant la phagocytose des hématies par des cellules monocytaires [29].

➤ **L'anoxie tissulaire au niveau des organes nobles** (cerveau, rein, foie) :

L'anoxie rend compte des manifestations cliniques de l'accès pernicieux palustre ou neuro-paludisme par suite probablement des mécanismes ischémiques du cerveau. C'est la multiplication rapide de *P. falciparum* dans les capillaires viscéraux qui entraîne un trouble de la microcirculation, un éclatement des hématies, lyse renforcée par des phénomènes cytotoxiques. Tout cela contribue à l'anoxie tissulaire des organes nobles. Plus précisément les hématies parasitées par certaines

souches de *P. falciparum*, développent à leur surface des protubérances « KNOBS » qui les rendent adhérentes aux cellules endothéliales des capillaires et encombrant la lumière vasculaire entraînant la formation des micro-thrombus capillaires. Les hématies agglutinées se lysent, libèrent une substance phospholipidique qui amorce un processus de coagulation intra-vasculaire diffuse.

➤ **La thrombopénie :**

Elle est due à une séquestration des plaquettes. Des antigènes plasmodiaux solubles induiraient la fixation d'immunoglobuline G antiplaquettaires.

➤ **L'hépto-splénomégalie :**

Elle témoigne l'hyperactivité du système histiomonocytaire (cellule de kupfer pour le foie, formations lymphoïdes et histiocytes pour la rate) chargé de débarrasser la circulation générale aussi bien du pigment malarique que des débris érythrocytaires.

8. Diagnostic :

Il n'y a pas de signes cliniques spécifiques au paludisme, ainsi, il peut être confondu avec certaines maladies (méningites, hépatite virale, typhoïde,).

Seul le diagnostic biologique constitue la preuve du paludisme.

8.1 La goutte épaisse (GE) :

Examen de référence de l'organisation mondiale de la santé (OMS), est largement utilisé pour le diagnostic de routine. Sa sensibilité est 10 à 20 fois plus élevée que celle du frottis mince FM. Le problème de diagnostic se pose rarement et l'incertitude est le plus souvent sans conséquence sur la conduite thérapeutique. La densité parasitaire est estimée par le pourcentage d'hématies parasitées. La GE détecte des parasitemies de 10 à 20 parasites/ μ l de sang.

8.2 Le frottis mince : permet :

- l'étude morphologique des hématozoaires,
- le diagnostic différentiel entre les espèces plasmodiales.

Son délai d'exécution est court (15mn) par rapport à celui de la GE (30mn).

Son inconvénient est qu'il ne permet pas de détecter des parasitemies de faible densité, 100 à 300 parasites / μl de sang.

8.3 Test QBC (Quantitative Buffy-Coat) :

Le principe consiste à centrifuger le tube contenant le sang mélangé à l'acridine orange. Avec le microscope à fluorescence à l'objectif 50 en immersion, faire la mise au point au niveau de la couche leucocytaire et rechercher les parasites au niveau de la couche érythrocytaire dont les noyaux sont colorés par l'acridine orange. Cette méthode ne permet pas de porter un diagnostic d'espèce ni une densité parasitaire.

8.4 Tests de détection rapide:

8.4.1 Parasight F :

Il consiste en la recherche dans le sang total de l'antigène protéique riche en histidine de type II (HRP II) de *Plasmodium falciparum*.

8.4.2 Optimal IT :

Il consiste à mettre en évidence dans le sang la Lactodéshydrogénase (LDH) de *P. falciparum* et de *P. vivax*. [22]

8.5 Diagnostic moléculaire (PCR) :

La réaction en chaîne par polymérase (PCR) est une des nouvelles technologies dérivées de la biologie moléculaire. Elle consiste à isoler l'ADN du plasmodium et à l'amplifier selon un protocole précis afin de l'analyser.

La PCR est utilisée pour le diagnostic du paludisme ou en enquête de masse. Cependant, si son utilisation ne nécessite pas une ponction veineuse, elle n'est réalisable que dans des laboratoires spécialisés et son coût est très élevé [7].

8.6 Diagnostic différentiel :

Il ne faut pas confondre le paludisme avec d'autres infections qui peuvent le simuler ou y être associées : la fièvre typhoïde ou toutes autres septicémies notamment à gram négatif ; leptospirose ictéro- hémorragiques ; borréliose ; méningites [6]

Infections	Fièvre typhoïde	Méningite
Signes cliniques communs	Fièvre, céphalées, tufhos	Fièvre, céphalées, vomissements, convulsions, tufhos
Signes cliniques différentiels	Insomnie, épistaxis, gastro-entérite, douleurs abdominales, vomissements, diarrhée ocre, fétide (jus de melon)	Raideur de la nuque Trouble de la conscience Agitation Tableau psychotique Chez l'enfant, bombement de la fontanelle, hypotonie
Complications	Digestives : hémorragies, perforation, péritonite, Cardiaques : myocardite, encéphalite, phlébite, ostéomyélite chronique, cholécystite, angiocholite	Surdité uni ou bilatérale, épilepsie, retard mental, hydrocéphalie, pneumonie, endocardite, septicémie (pneumocoque)
Examens cliniques	Hémoculture, coproculture, sérodiagnostic Widal-Félix	Ponction lombaire Cytologie Biochimie Microbiologie Examen direct après coloration de Gram Recherche d'antigènes solubles.

9. Classification des antipaludiques :

Plusieurs classes de médicaments antipaludiques ont vu successivement le jour, avec chacune leurs avantages et leurs inconvénients. Les seuls antipaludiques naturels restent la quinine et les dérivés du Quinghaosu : Artémisinine. Tous les autres sont des antipaludiques de synthèse. Ces antipaludiques ont été divisés en deux groupes selon :

9.1 Leur rapidité d'action.

9.1.1 Action rapide :

- les 4-amino-quinoléines (Chloroquine, Amodiaquine, Pyronaridine) ;
- les amino-alcools (Quinine, Quinidine, Méfloquine, Halofantrine) ;
- les acridines (Atébrine, Quinacrine) ;
- les antibiotiques (Tétracycline, Clindamycine) ;
- les aryl-amino-alcools (Artémisinine, Artémether, Artésunate) ;
- les hydroxynaphtoquinones (Atovaquone).

9.1.2 Action lente :

Antifoliques

- les sulfonamides (Sulfadoxine, Sulfaméthoxazole) ;
- les sulfones (Dapsone) ;

Antifoliniques

- les diaminopyrimidines (Pyrimethamine, Trimétoprime) ;
- les biguanides (Proguanil, Chlorproguanil) [22].

9.2 Selon le point d'impact du médicament sur l'un des stades du parasite:

On distingue les schizonticides actifs sur les formes asexuées intra-érythrocytaires, les plus nombreux, et les gamétocytocides actifs sur les gamétocytes sanguins, mais aussi les formes intra hépatiques dont il n'existe en pratique qu'un seul représentant : la primaquine.

Les schizonticides sanguins majeurs peuvent être classés en deux groupes :

-les lysomorphes agissant sur le processus ou produit de digestion de l'hémoglobine par le parasite,

- les anti-métabolites inhibant la synthèse des folates par les différents stades du parasite.

9.2.1 Schizonticides naturels :

9.2.1.1 Les alcaloïdes du Quinquina :

La quinine est la plus ancienne, découverte depuis le 18^{ème} siècle, et la plus utilisée des alcaloïdes du quinquina. Ses propriétés pharmacologiques et en particulier la possibilité de l'administrer par voie intraveineuse IV ou intra rectale IR ont fait le médicament de choix dans le traitement du paludisme grave.

- **Effets indésirables :**

Les plus fréquemment rencontrés suite à la prise de la quinine sont le cinchonisme, qui est une atteinte cochléo-vestibulaire avec bourdonnement d'oreilles, hypoacousie, vertiges et tremblements, l'hypoglycémie lors du traitement par voie parentérale, en particulier chez la femme enceinte et l'enfant est corrigée par l'administration de la quinine dans du sérum glucosé à 10%.

- **Mécanisme d'action :**

La quinine est un schizonticide avec une action préférentielle sur les formes jeunes. Elle agit essentiellement sur les formes érythrocytaires asexuées de toutes les espèces de *Plasmodium*. La quinine se fixe sur l'ADN parasite et inhibe la formation de l'hémozoine par fixation sur la protoporphyrine IX.

Elle est rapidement absorbée par la muqueuse gastro-intestinale.

La concentration sanguine maximale est obtenue 1 à 2 heures après l'absorption

Elle se lie aux protéines plasmatiques et traverse la barrière placentaire ; une petite quantité passe dans le LCR. Elle est excrétée rapidement dans les urines sous forme hydroxyde.

9.2.1.2 Artémisinine et dérivés :

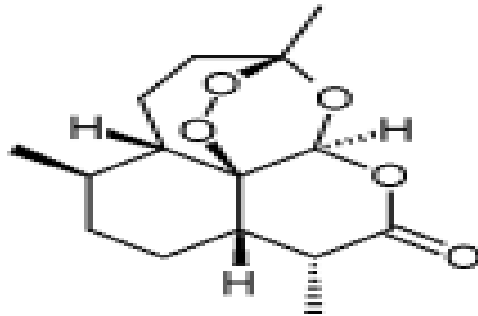
➤ L'Artémisinine ou Quinghaosu :

Structure chimique

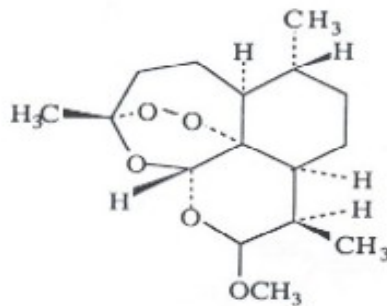
C'est le principe actif (PA) isolé d'une plante chinoise

Artémisia annua

utilisée en traitement traditionnel en Chine. Les dérivés semi-synthétiques plus actifs ont été développés pour le traitement des infections à *P. falciparum* multi résistantes. Il s'agit de :

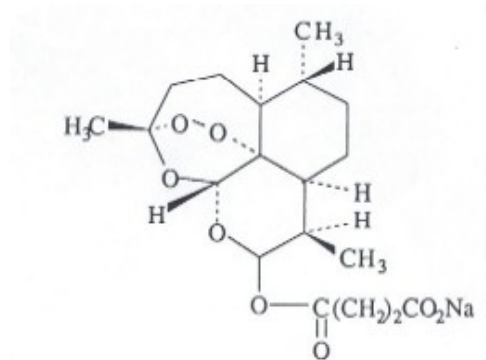


➤ L'Artémether (Paluther®) :



Dérivé liposoluble solution à 8% administrée en intra musculaire IM à la dose de 3,6mg /kg de poids le 1^{er} jour, puis 1,8mg /kg /j les quatre jours suivants.

➤ **L'Artésunate (Arsumax®) :**



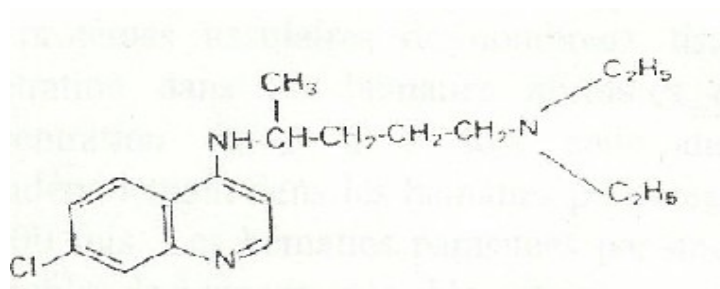
Dérivé hydrosoluble présenté en comprimés de 50 mg et administré à la dose de 4 mg /Kg le 1^{er} jour en 2 prises orales, puis 2 mg /Kg les jours suivants en 1 prise orale. Parmi les antipaludiques, l'artémisinine et ses dérivés possèdent la plus grande rapidité d'action (24 à 48 heures) mais leur demi-vie très courte (4h) entraîne, lorsqu'ils sont administrés seuls, des rechutes à court terme à l'arrêt du traitement.

9.2.2 Schizonticides de synthèse :

9.2.2.1 Les Amino-4-quinoléines :

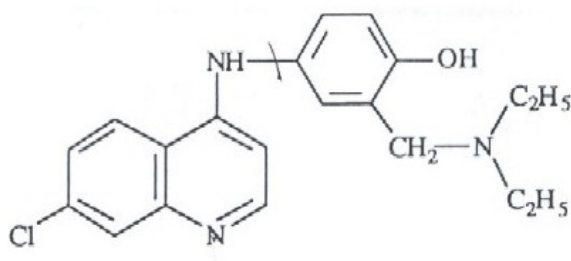
➤ **La chloroquine (Nivaquine®) :**

Chloro-7(DIethylamino-4 Methyl-1Buthyl) Amino4



Du fait de la résistance des souches de *P.falciparum* à la chloroquine, ce produit a perdu son rang d'antipaludique de 1^{ère} intention dans le traitement du paludisme.

➤ **L'Amodiaquine (Flavoquine®, Camoquin®) :**



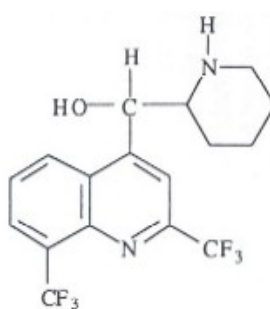
Molécule proche de la chloroquine, reste active sur les souches modérément chloroquino-résistantes. Elle est formellement interdite en prophylaxie, en prise répétée, en raison d'une éventuelle toxicité hépatique ou hémolytique

9.2.2.2 Les Amino alcools :

➤ **L'Halofantrine (Halfan®) :**

Utilisée en traitement curatif uniquement est déconseillée pendant la grossesse. Présentée en comprimés dosés à 250 mg et en suspension buvable, elle est administrée en 3 doses de 25 mg /kg de poids corporel espacées de 6 h.

➤ **La Méfloquine (Mephaquin®, Lariam®),**

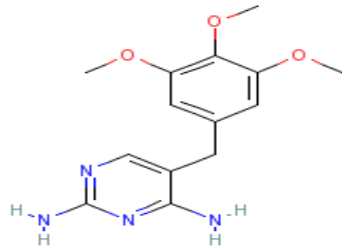


Méfloquine

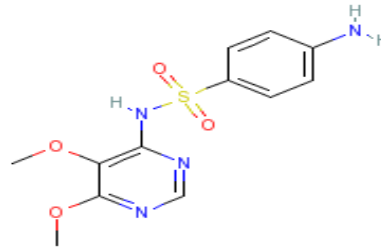
Réservée au traitement ou à la prophylaxie du paludisme simple à *P. falciparum* multi résistants, n'est pas conseillée aux doses curatives en début de grossesse. Elle est commercialisée en comprimés dosés à 50 (Mephaquin®) ou 250 mg (Lariam®). La posologie est de 25 mg /kg en 2 ou 3 prises à 8 heures d'intervalles sur 24 h.

9.2.2.3 Les associations avec la pyriméthamine :

Sulfadoxine-Pyriméthamine SP (Fansidar®) :



Pyriméthamine



Sulfadoxine

Réservé aujourd'hui au traitement intermittent à visée préventive (TPI) du paludisme pendant la grossesse, se présente en comprimés dosés à 500 mg de Sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine et en ampoule injectable par voie IM (400 mg de S et 20 mg de P). La posologie est de 3cp ou de 2 ampoules en injection en une prise chez l'adulte.

9.2.2.4 Les nouvelles combinaisons thérapeutiques

Elles sont préconisées dans le but d'améliorer l'efficacité du traitement et de prévenir la chimiorésistance.

Combinaisons thérapeutiques fixes :

- Artémether 20 mg+luméfantrine 120 mg (Coartem®), cette association combine l'action puissante et brève de l'Artémether à celle plus lente prolongée de la luméfantrine. Elle est indiquée dans le traitement des accès non compliqués dus à *P.falciparum*. Chez l'adulte, la posologie est de 4cp suivis des 4 autres 8 h, 24, 36, 48et 72 h plus tard, la dose totale étant de 24cp.

Chez l'enfant, la prise est fractionnée selon le poids corporel :

- 10 à 14kg : 1cp / prise,
- 15 à 24kg : 2cp / prise,
- 24 à 34kg : 3cp / prise
- >34 : 4cp / prise ; et 6 prises pendant 3 j

D'autres combinaisons thérapeutiques intéressantes à base d'artémisinine

Pour le traitement du paludisme simple, comprennent :

- La combinaison Artésunate + Amodiaquine (Arsucam®, CoArsucam®), Artésunate + Sulfadoxine-Pyriméthamine et Chlorproguanil + Dapsone + Artésunate (Lapdap plus®). Certaines de ces combinaisons sont en cours d'évaluation dans les essais cliniques.
- Atovaquone + Proguanil (Malarone®) présenté en comprimés dosés à 250 mg d'Atovaquone et 100 de Proguanil à usage pour les adultes. Indiqué dans le traitement des infections à *P. falciparum* multi-résistants, à la posologie de 4cp/j pendant 3j
- Chlorproguanil + Dapsone (Lapdap®) : combinaison en cours d'évaluation.

Combinaisons thérapeutiques libres :

- Méfloquine + Artésunate pour le traitement de accès non compliqués à *P. falciparum* résistant à la CQ et à la S-P ;
- Quinine + tétracycline ou Doxycycline
- Clindamycine + Quinine [31].

10. Stratégie de lutte contre le paludisme

Le PNLP a adopté une stratégie nationale de lutte contre le paludisme.

Les principales stratégies de lutte sont axées sur la prévention et le traitement.

10.1 Prévention

10.1.1 La lutte anti-vectorielle (LAV) :

La LAV est l'une des stratégies essentielles de lutte antipaludique préconisée au Mali. Elle a pour but de réduire ou même de supprimer la transmission du paludisme.

Ses principales composantes sont : la lutte anti-larvaire, la lutte contre les moustiques adultes et la réduction du contact Homme-vecteur. Cette dernière comprend les actions comme la prévention individuelle ou collective contre les vecteurs. Ces actions s'appuient sur l'utilisation d'une barrière physique ou chimique pour éviter les contacts avec les moustiques. Divers moyens sont utilisés dont les moustiquaires de lit, les grillages et les rideaux placés au niveau des ouvertures des habitations et les substances répulsives.

Ces actions doivent être associées aux mesures d'assainissement du milieu.

10.1.2 La chimio prévention

➤ Chez la femme enceinte :

La S-P doit être administrée entre le quatrième et le huitième mois de grossesse avec un intervalle minimum d'un mois entre les prises. Ce traitement doit être associé à une prise d'acide folique et de fer.

En raison de l'antagonisme entre l'acide folique et la S-P, il est conseillé de donner l'acide folique une semaine après la prise de la S-P.

La posologie est la suivante :

25 mg /kg de la composante S et 1,25kg de la composante P, soit un demi comprimé pour 10kg de poids.

Chez la femme enceinte, la prise de 3cp (en moyenne) est indiquée pour chaque cure.

La SP est contre indiquée chez la femme enceinte au cours du premier trimestre et du neuvième mois de grossesse.

Pendant cette période, la protection de la femme enceinte sera assurée par l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide et les conseils pour qu'elle fréquente un centre de santé devant tout symptôme ou signe clinique.

➤ **Chez les sujets neufs :**

Pour les touristes, il s'agit de :

La méfloquine (250 mg) : Adultes (P>45kg) : 1cp / semaine

En cas d'intolérance à la méfloquine et pour les séjours de courte durée prescrire la doxycycline (100mg) / j.

L'association de l'Atovaquone (250 mg) et Proguanil (100 mg) : adultes (P>45kg) : 1cp / j.

➤ **Pour les sujets immunodéprimés et les drépanocytaires :**

Il s'agit de : la SP en TPI pendant la saison de transmission.

10.2 Traitement :

La prise en charge des cas est la principale composante de la stratégie nationale de lutte contre le paludisme. Elle s'exécute à la fois au niveau des formations sanitaires (publiques, privées et communautaires) mais aussi au niveau de la communauté (ménages villages, quartiers).

10.2.1 La prise en charge des cas simples :

Devant toute fièvre (température axillaire supérieure ou égale à 37,5°C) ou toute notion d'antécédents de corps chaud, un accès palustre simple doit être évoqué en l'absence de toute autre cause de fièvre et de signes de gravité en zone d'endémie.

➤ **Accès palustre simple sans vomissement**

La combinaison Artémether-Luméfantrine (Coartem) est recommandée en première intention :

Comprimés de 20 mg d'Artémether + 120 mg de luméfantrine

- **Chez l'adulte** (P>35kg) : 6 doses sur 3 j

4cp à prendre 2 fois / j pendant 3j

- **Chez les enfants** : 6 doses sur 3j en fonction du poids corporel

* < 15kg : 1cp à prendre 2 fois / j pendant 3j

*25-35kg : 3cp à prendre 2 fois / j pendant 3j

Chaque dose doit être administrée avec un aliment gras.

La combinaison Artésunate-Sulfadoxine pyriméthamine est recommandée en deuxième intention :

1^{er} jour : AS 4 mg / kg et SP 1cp pour 20kg

2^{ème} jour : AS 4 mg / kg

3^{ème} jour : AS 4 mg / kg

Les CTA doivent être utilisées après un diagnostic biologique des cas de paludisme au niveau des structures de santé avec laboratoire.

➤ **Accès palustre avec vomissement (sans signes majeurs d'évolution vers la gravité ni diarrhée) :**

- **Enfants de 0 à 5 ans**

Le médicament utilisé est la quinine injectable en une seule administration ou sels de quinine 10 mg /kg (quinine base 8,3 mg /kg) en perfusion de glucosé à faire passer en 4 h de temps, ou sels de quinine 15 mg /kg (ou 11,9 mg /kg de quinine base) diluée dans 4 ml d'eau distillée intra rectale ,ou sels de quinine 10 mg /kg (ou quinine base 8,3 mg /kg) diluée dans 4 ml d'eau distillée en IM (1/3 inf. de la face antéro-externe de la cuisse) puis relais par la voie orale dès que possible ; si les vomissements persistent, traiter comme paludisme grave et référer vers un centre de santé de référence.

- **Enfants de plus de 5 ans et Adultes**

Sels de quinine 10 mg (ou quinine base 8,3 mg /kg en perfusion de glucosé à faire passer en 4 h de temps, puis relais per os dès arrêt de vomissements.

➤ **Accès palustres avec diarrhée et vomissements, sans signes de déshydratation :**

Sels de quinine 10mg / kg (ou quinine base 8,3 mg / kg) en perfusion de glucosé à faire passer en 4 h de temps ou exceptionnellement en IM.

En cas d'arrêt de vomissements, relais par la quinine per os même dose,

Si la diarrhée et les vomissements persistent, traiter comme paludisme grave et référer vers un centre de santé de référence.

10.2.2 La prise en charge des cas de paludisme grave :

La prise en charge rapide et efficace des formes graves et compliquées est une urgence médicale extrême. Cette prise en charge doit se faire en respectant la référence des cas graves au niveau supérieur le plus indiqué :

Sels de quinine : 10 mg / Kg de poids corporel (ou quinine base 8,3 mg / Kg) toutes les 8 heures en perfusion dans du sérum glucosé jusqu'à possibilité de l'administration par voie orale, à la même dose pour compléter les 7j de traitement.

10.2.3 Traitement symptomatique :

Si fièvre : paracétamol 50 mg /kg per os ou acide acétyl salicylique ou salicylate de lysine par voie parentérale 50 mg /kg 3fois / j ou en IR, IM ou IV, selon la présentation, enveloppement humide bain tiède.

Pour la femme enceinte, paracétamol 1g en IV à renouveler au besoin sans dépasser 3g / j.

Si convulsions : Diazépam 0,5 mg /kg en IR ou IM à répéter une seule fois si nécessaire, pour prévenir les convulsions : Phénobarbital 10 mg /kg en IM.

Correction des désordres hydro électrolytiques : Ringer lactate 100-150ml / kg et par jour, en fonction de la gravité de la déshydratation et SRO.

Si le malade est conscient : correction de l'hypoglycémie : glucose 30% : 1ml / kg chez l'enfant et 20-30ml chez l'adulte, en IV lente, sucre sublingual, alimentation par sonde naso-gastrique [32].

11. Notion de chimiorésistance :

11.1 Définition

L'OMS a défini la chimiorésistance comme l'aptitude d'une souche de parasites du paludisme à survivre ou à se reproduire malgré l'administration et l'absorption

d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses ordinairement recommandées mais comprises dans les limites de tolérance du sujet.

11.2 Cause :

La résistance de *P.falciparum* aux antipaludiques est un phénomène réel sur tous les continents. Plusieurs études ont été menées pour expliquer le mécanisme de la résistance. Comme chez les bactéries, les principaux mécanismes pourraient être dus :

- soit à l'activation enzymatique ou à la dégradation des médicaments,
- soit à une altération du site de fixation du médicament,
- soit à une inhibition à l'entrée du médicament,
- soit à un reflux actif du médicament au niveau de son site d'action.

12. Orientations nationales pour le traitement du paludisme :

Sur la base des informations fournies sur le niveau de l'échec thérapeutique aux monothérapies et aux combinaisons thérapeutiques :

- deux combinaisons à base d'artémisinine ont été retenues pour des cas simples en tenant compte des critères d'efficacité thérapeutique, innocuité clinique, influence sur l'acceptabilité et l'observance du traitement, rapport coût/efficacité, aptitude à retarder la pharmacorésistance, disponibilité et possibilité d'une utilisation géographique large,
- pour la prévention du paludisme chez la femme enceinte et le traitement des cas graves et compliqués, la sulfadoxine pyriméthamine et la quinine injectable sont retenues respectivement.

Choix des antipaludiques :

- Artésunate (AS) + Amodiaquine (AQ)
- Artésunate (AS) + luméfantrine (LU)
- Sulfadoxine- pyriméthamine(S-P)
- quinine (Qn)

➤ **Pour le traitement des cas simples, les CTA sont recommandées :**

a) AS + AQ

AS : 4mg/kg de poids corporel par jour pendant 3 jours

AQ : 25mg/kg de poids corporel par jour pendant 3 jours

b) AS + LU

- **Pour les enfants :**

5 à 15 kg : 1cp à prendre deux fois par jour pendant 3 jours

15 à 25 kg : 2cp deux fois par jour pendant 3 jours

25 à 35 kg : 3cp deux fois par jour pendant 3 jours

- **Pour les adultes :**

>35 kg : 4cp deux fois par jour pendant 3 jours

➤ **Pour le traitement des cas graves et compliqués**

La quinine injectable [32].

13. Organisation du secteur pharmaceutique :

Définition des termes :

13.1 Pharmacie :

La pharmacie peut être définie comme l'ensemble des connaissances scientifiques et techniques qui concourent à la fabrication, au contrôle, au conditionnement, à la conservation et la délivrance des médicaments. Elle est exercée par des pharmaciens diplômés.

13.2 Officine de pharmacie :

L'officine de pharmacie est un établissement tenu par un pharmacien et affecté à l'exécution des ordonnances magistrales, à la préparation et à la vente au détail des médicaments et tout autre produit entrant dans le monopole du pharmacien.

13.3 Médicament :

Selon l'ordonnance du 23 septembre 1967 de la République Française : « on entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques [23].

13.4 Dénomination commune internationale DCI :

C'est le nom international d'un médicament.

13.5 Générique de marque :

Le générique de marque est un médicament identique par sa composition, sa forme pharmaceutique et son dosage unitaire à une spécialité tombée dans le domaine public au terme de la protection accordée à l'inventeur (brevet, qui est valable pour au moins 20 ans) par la législation sur la propriété industrielle et assorti d'un nom fantaisie.

13.6 Spécialités pharmaceutiques :

La spécialité est un médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale [19].

13.7 Ordonnance médicale :

C'est une pièce écrite par un médecin, destinée à un malade ou à une personne de son entourage qui résume les prescriptions résultant de l'examen clinique et de l'interprétation des examens biologiques. Ces prescriptions sont d'ordre diététique, hygiénique, physiothérapeutique, médicamenteux. La dose des

médicaments et leur voie d'administration, les quantités à délivrer et la durée du traitement doivent être indiquées. L'ordonnance est la propriété du malade.

13.8 La dispensation des médicaments

La dispensation des médicaments est un acte thérapeutique qui ne saurait être confondu avec une simple distribution. Elle engage la responsabilité professionnelle et la compétence du dispensateur (pharmacien) et met en œuvre ses connaissances qu'il doit régulièrement réactualiser [33].

La dispensation d'un médicament a deux objectifs principaux : la procuration du médicament au patient et le respect des limites exigées par un usage rationnel.

METHODOLOGIE

IV. METHODOLOGIE

1. *Type et période d'étude :*

Il s'agit d'une étude descriptive transversale qui a été conduite de janvier 2006 à octobre 2007. Les différentes étapes de l'étude se résument à :

- ❖ la rédaction du protocole de recherche et l'élaboration du questionnaire de janvier à avril 2006,
- ❖ une phase d'enquête qui s'est étendue de juin 2006 à février 2007
- ❖ l'élaboration du masque de saisie ainsi que la saisie des données ont été effectuées de mars à juin 2007,
- ❖ l'analyse et l'interprétation des données de juillet à août 2007,
- ❖ la rédaction de la thèse.

2. *Lieu d'étude:*

L'étude s'est déroulée dans les pharmacies privées des communes V et VI du district de Bamako.

3. *Population d'étude :*

L'étude a porté sur les officines de pharmacies privées des communes V et VI du district de Bamako.

3.1 Critères d'inclusion et de non inclusion :

Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude :

- ❖ les pharmacies privées des communes V et VI,
- ❖ les ordonnances pour adultes et enfants pour le traitement du paludisme simple,

- ❖ les ordonnances émanant des centres de santé publics, communautaires ou privés, de cabinets de consultation médicale, cliniques, hôpitaux pour le traitement du paludisme simple.

Critères de non inclusion

Nous avons exclu de notre étude :

- les ordonnances de paludisme grave,
- les bouts de papier présentés comme ordonnance,
- l'automédication,
- les patients n'adhérant pas à l'étude.

Echantillonnage :

3.2.1 Taille de l'échantillon :

Pour les besoins de l'enquête, nous avons retenu :

- 40 officines de pharmacies,
- 30 ordonnances dans chaque officine de pharmacie.

Ce qui nous amène à étudier 1200 ordonnances.

3.2.2 Sélection d'un échantillon :

Pour l'ensemble de la région d'enquête, nous avons dénombré 68 officines qui étaient ainsi réparties :

- Commune V : 32
- Commune VI : 36

Cette répartition montrait que les officines se trouvent concentrées dans la commune VI ce qui nous a amené à utiliser la proportion (36/68) des officines situées en commune VI par rapport au nombre total des officines privées concernées.

Ainsi pour un échantillon total de 40 officines, le nombre d'officines ayant été sélectionnées en commune VI était : $36/68 \times 40 = 21$ officines en commune VI.

Ces 21 officines ont été choisies de façon aléatoire.

Le nombre des officines sélectionnées dans la commune V était donc de $40 - 21 = 19$ officines, déterminées de façon aléatoire.

4. Recueil des données :

Les données nécessaires à la réalisation de l'étude ont été collectées au moyen d'une fiche d'enquête que nous avons remplie dans chaque officine retenue, au passage des ordonnances.

Différentes variables ont été recueillies portant notamment sur :

- ❖ indicateurs de la qualité de la prescription : nombre moyen de médicaments par ordonnance, proportion de médicaments prescrits en DCI, proportion des ordonnances avec antibiotiques, proportion des ordonnances avec injectable, coût moyen de l'ordonnance prescrite, proportion des médicaments prescrits dont le principe actif figure sur la LNME,
- ❖ indicateurs de la qualité de la dispensation : pourcentage de substitution par le dispensateur, pourcentage d'ordonnances délivrées par un pharmacien,
- ❖ indicateurs liés au comportement du consommateur : coût moyen de l'ordonnance achetée, proportion des ordonnances servies partiellement pour raison financière,
- ❖ indicateurs liés aux caractéristiques socio-économiques des patients : répartition des patients selon le sexe, l'âge, la profession et le niveau d'alphabétisation.

5. Traitement informatique des données :

Les programmes Word et Excel ont servi pour la confection du formulaire de collecte. Les données recueillies ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel Epi-info version 6. Le programme Word a été utilisé pour la rédaction de la thèse.

RESULTATS

V. RESULTATS

1. Description de l'échantillon

1.1 Caractéristiques socio-économiques des patients

1.1.1 Sexe des patients

Tableau 1 : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Fréquences	Pourcentages
Féminin	722	60,2
Masculin	478	39,8
Total	1200	100,0

60,2 % des patients sont de sexe féminin

1.1.2 Age des patients

L'âge moyen des patients est de 22 ans

1.1.3 Présence d'une grossesse chez les femmes

Tableau 2 : Répartition des femmes selon la présence d'une grossesse

Présence d'une grossesse	fréquences	Pourcentages
Oui	221	30,6
Non	500	69,3
Inconnu	1	0,1
Total	722	100,0

Parmi les patients, 30,6% sont des femmes enceintes

1.1.4. Ethnie des patients

Tableau 3 : Répartition des patients selon leur ethnie

Ethnie	Fréquences	Pourcentages
Bambara	391	32,6
Bobo	13	1,1
Dafii	2	0,2
Bozo	17	1,4
Somono	10	0,8
Dogon	54	4,5
Inconnu	8	0,7
Peulh/toucouleur	225	18,8
Sarakolé	180	15,0
Malinké	106	8,8
kassonké	6	0,5
Sénoufo	34	2,8
Minianka	26	2,2
Tagba	1	0,1
Gana	3	0,3
Sonrhäi	71	5,9
Tamashek/maure/arabe	24	2,0
Autres (étrangers)	29	2,4
Total	1200	100,0

32,6% des patients sont bambara

1.1.5. Statut professionnel des patients

Tableau 4 : Répartition des patients selon leur profession

Profession	Fréquences	Pourcentages
Ménagère	325	27,1
Agriculteur	11	0,9
Eleveur	1	0,1
Pêcheur	4	0,3
Salarié (privé)	43	3,6
Fonctionnaire	76	6,3

Profession libérale	56	4,7
Commerçant	102	8,5
Étudiant/élève	236	19,6
Secteur informel	28	2,3
Non diplômé sans emploi	11	1,0
Diplômé sans emploi	8	0,6
Autre	277	23,1
Inconnu	22	1,9
Total	1200	100,0

Notre étude montre que 27,1% sont des ménagères.

1.1.6. Répartition des répondants aux questionnaires selon la profession exercée

Tableau 5 : Répartition des répondants selon la profession

Profession	Fréquences	Pourcentages
Ménagère	131	10,9
Agriculteur	11	0,9
Eleveur	1	0,1
Pêcheur	4	0,3
Salarié (privé)	91	7,6
Fonctionnaire	92	7,7
Profession libérale	88	7,3
Commerçant	198	16,5
Etudiant/élève	296	24,7
Secteur informel	5	0,4
Non diplômé sans emploi	15	1,3
Diplômé sans emploi	18	1,5
Autre	245	20,4
Inconnu	5	0,4
Total	1200	100,0

Notre étude montre que la majorité des répondants aux questionnaires sont des élèves ou étudiants, soit 24,7% de l'échantillon.

1.1.7. Niveau d'instruction des répondants

Tableau 6 : Répartition des répondants selon leur niveau d'étude

Niveau d'instruction	Fréquences	Pourcentages
Jamais été à l'école	291	24,3
Primaire incomplet	122	10,2
Primaire complet (avec CEP)	27	2,3
Fondamental incomplet	117	9,8
Fondamental complet (avec DEF)	31	2,6
Secondaire incomplet	145	12,1

Secondaire complet (avec BAC, BT, CAP)	117	9,8
Supérieur	204	17,0
Autres cas	139	11,6
Inconnu	7	0,6
Total	1200	100,0

Notre étude montre que 24 ,3 des répondants n'ont jamais fréquenté l'école

1.1.8. Niveau d'alphabétisation des répondants

Tableau 7 : Répartition des répondants selon leur niveau d'alphabétisation

Niveau d'alphabétisation	Fréquences	Pourcentages
Sait lire le français	712	59,3
Sait lire l'arabe	129	10,8
Ne sait pas lire	355	29,6
Inconnu	4	0,3
Total	1200	100,0

Cette étude montre que 29,6 % des répondants ne savent pas lire

1.2 Provenance de l'échantillon

Tableau 8 : Répartition des ordonnances suivant leur provenance

Origine	Fréquences	Pourcentages
CSRéf/CSCOM	484	40,3
Cabinet	270	22,5
Clinique	190	15,9
Hôpital	132	11,0
Infirmierie	56	4,7
Mutualités	28	2,3
Inconnu	40	3,3
Total	1200	100,0

Notre étude montre que la plus grande partie des ordonnances sont issues des centres de santé de référence et communautaire avec 40,3 %.

2. Prescription médicamenteuse

2.1 Nombre moyen de médicaments par ordonnance

Tableau 9 : Fréquence des nombres de lignes de prescription par ordonnance

Nombre de lignes par ordonnance	Fréquences	Pourcentages
1	65	5,4
2	179	14,9
3	321	26,8
4	307	25,6
5	189	15,8
6	90	7,5
7	34	2,8
8	11	0,9
9	4	0,3
Total	1200	100,0

Le tableau indique que la polyprescription (ordonnance de 3 lignes de médicaments et plus) concerne 79,7% des ordonnances.

2.2 Prescription des médicaments en Dénomination Commune Internationale

(DCI)

Tableau 10 : Proportion de prescription de médicaments en DCI

Prescription en DCI	Fréquences	Pourcentages
Nombre de médicaments prescrits sous DCI	1592	35,7
Nombre de médicaments prescrits en spécialités	2869	64,3
Nombre total de médicaments prescrits	4461	100,0

35,7 % des prescriptions d'antipaludéens sont faites sous DCI.

2.3 Prescription de molécules appartenant à la liste nationale des médicaments essentiels (LNME)

Tableau 11 : Pourcentage de médicaments prescrits dont le principe actif figure dans la LNME

Prescription de médicaments de la LNME	Fréquences	Pourcentages
Médicaments dont les	3734	83,7

molécules figurent dans la LNME		
Médicaments dont les molécules sont absentes de la LNME	727	16,3
Nombre total de médicaments prescrits	4461	100,0

Parmi les médicaments prescrits 83,7% figurent sur la LNME.

2.4 Prescription de médicaments sous forme injectable

Tableau 12 : Proportion d'ordonnances avec au moins un injectable

Ordonnances avec injectable	Fréquences	Pourcentages
Oui	309	25,8
Non	891	74,3
Total	1200	100,0

Le recours aux injections a concerné 25,8% des ordonnances.

2.5 Prescription d'antibiotiques

Tableau 13 : Proportion de prescription d'antibiotiques

Ordonnance avec antibiotiques	Fréquences	Pourcentages
Oui	612	51,0
Non	588	49,0
Total	1200	100,0

Le recours aux antibiotiques a concerné 51% des ordonnances.

2.6 Qualification des prescripteurs :

Tableau 14 : Répartition des ordonnances selon la qualification du prescripteur

Prescripteurs	Fréquences	Pourcentages
Médecin	726	60,5
Autres	474	39,5
Total	1200	100,0

60,5% des prescripteurs sont des médecins.

2.7. Répartition des ordonnances selon le schéma thérapeutique :

Tableau 15 : Répartition des ordonnances selon le schéma thérapeutique adopté.

Schéma thérapeutique	Fréquences	pourcentages
Aucun	929	77,4
Ancien	207	17,3
Nouveau	64	5,3
Total	1200	100,0

Cette étude montre que 77,4% des ordonnances n'étaient conformes à aucun schéma, 17,3% respectaient l'ancien schéma et 5,3% respectaient le nouveau schéma.

3. Dispensation des médicaments prescrits

3.1 Dispensation par un pharmacien

Tableau 16 : Proportion des ordonnances dispensées par un pharmacien

Dispensateurs	Fréquences	pourcentages
Pharmacien	713	59,4
Autres	487	40,6
Total	1200	100,0

La dispensation par un pharmacien a concerné 59,4% des ordonnances.

3.2 Substitution par le dispensateur

Tableau 17 : Fréquence des substitutions effectuées par le pharmacien

Substitutions	Fréquences	Pourcentages
Spécialités substituées par une DCI	137	4,8
Spécialités non substituées	2732	95,2
Total	2869	100,0

La substitution a concerné 4,8% des spécialités prescrites.

4. Analyse des coûts et accès financier

4.1 Coût du traitement selon l'ancien schéma

Le coût moyen (valeur médiane) d'une ordonnance selon l'ancien schéma est de 250 francs CFA.

4.2 Coût du traitement de référence selon le nouveau schéma

Le coût moyen (valeur médiane) d'une ordonnance selon le nouveau schéma est de 4430 francs CFA.

4.3. Achats des ordonnances

Tableau 18 : Répartition des ordonnances selon les modalités d'achats

Modalités d'achats	Fréquences	Pourcentages
Ordonnances entièrement servies	506	42,2
Ordonnances partiellement servies	393	32,7
Ordonnance non achetées	301	25,1
Total	1200	100,0

Cette étude met en évidence que 42,2% des ordonnances ont été totalement payées.

Tableau 19 : Répartition des ordonnances selon le motif de l'achat partiel des médicaments

Raisons de dispensation	Fréquences	Pourcentages
partielle		
Raison financière	102	26,0
Raison de rupture de stock	48	12,2
Autres (déjà servi)	242	61,6
Inconnu	1	0,2

Total	393	100,0
--------------	------------	--------------

La principale raison d'un achat partiel est l'achat d'au moins un médicament dans une autre pharmacie (61,6%).

Tableau 20 : Pourcentage des raisons de non achat de médicaments

Raisons de non achat	Fréquences	Pourcentages
Raison financière	48	15,9
Raison de rupture de stock	33	11,0
Autres (prise de prix)	217	72,1
Inconnu	3	1,0
Total	301	100,0

72,1 % des ordonnances n'ont pas été payées pour raison de prise de prix.

4.4 Coût moyen d'achat d'une ordonnance

Le coût moyen des ordonnances achetées est de 3490 francs CFA.

4.5 Nombre de lignes achetées

Les résultats montrent un nombre moyen de médicaments achetés de 2 alors que le nombre moyen de médicaments prescrits était de 3,7.

**COMMENTAIRES
ET DISCUSSION**

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

1. Qualité de la prescription :

Le nombre moyen de médicaments prescrits par ordonnance était de 3,7. Au regard de la valeur de référence de l'OMS fixée à 2, nous constatons qu'à Bamako l'ampleur de la polyprescription est très élevée.

Ce nombre est supérieur à celui obtenu lors d'une étude menée en 2007 par la DPM et qui donnait respectivement 3,3 et 2,5 dans les secteurs public et privé. Dans une étude conduite par DICKO dans les officines privées de Bamako il trouvait 2,9 médicaments par prescription. Ces deux études portaient sur le paludisme et les autres pathologies courantes. Les facteurs à l'origine de la prescription excessive des médicaments peuvent être soit une imprécision dans le diagnostic de la maladie, soit les nombreuses plaintes des patients au cours de l'anamnèse.

Les prescriptions faites en DCI représentent 35,7% de l'ensemble des médicaments prescrits. Comparées aux prescriptions de DCI pour les pathologies tout venantes dans les formations sanitaires, ce chiffre est en deçà des résultats obtenus lors des évaluations faites par la DPM. La dernière évaluation en date conduite par la DPM trouvait 88,2% en 2005. Ce résultat était identique à ceux des études précédentes. On pourrait déduire que le recours aux médicaments sous DCI pour le traitement du paludisme est largement inférieur au recours général aux DCI pour les autres pathologies courantes. Cela s'expliquerait en partie par la faible

disponibilité d'équivalents en DCI pour les spécialités antipaludéennes. Ce facteur n'a pas été mesuré par notre étude. Ce taux semble être trop bas par rapport à l'objectif général de la politique pharmaceutique nationale qui a pour défi majeur de rendre accessible physiquement, géographiquement et financièrement des médicaments efficaces et de bonne qualité aux populations. Afin de relever ce défi les médicaments génériques en DCI constituent un outil adéquat, conformément aux recommandations de l'Initiative de Bamako et eu égard aux contextes actuels, où une partie non négligeable de la population, pour motif de manque d'argent, n'achète que partiellement les médicaments qui lui sont prescrits.

Les médicaments prescrits appartenant à la LNME représentent 83,7%. Ce taux est supérieur par rapport à celui obtenu par Dicko A lors d'une étude sur la prescription des médicaments en général qui donnait 78,7%.

3. Prescription de médicaments injectables et antibiotiques

La fréquence des ordonnances contenant au moins un injectable dépassent les 10% suggérés par l'OMS. Le taux obtenu pour cet indicateur est de 25,8%. Il est élevé par rapport à une étude menée par A Dicko qui est de 14%.

Le formulaire thérapeutique national conseille en général des traitements par voie orale puisqu'ils suffisent le plus souvent à traiter la maladie, ont un coût moindre et n'exposent pas aux risques de complications classiques et malheureuses des injections mal pratiquées notamment : paralysie du membre inférieur, atteinte du nerf sciatique, infections.

La proportion relative de médecins plus élevée n'a pas d'effet modifiant sur la prescription abusive d'antibiotiques par contre elle a eu un impact favorable sur la prescription des injectables.

Nos résultats indiquent aussi que 51% des ordonnances contiennent au moins un antibiotique. Ce taux est proche de celui obtenu par Dicko A qui est de 53,3%. Il est supérieur au chiffre obtenu par l'étude de Sangaré B qui est de 39%. Ce pourcentage de 51% reste élevé au regard de la valeur de référence de l'OMS qui préconise 30% de prescription pour les antibiotiques.

Le recours aux antibiotiques en fonction de la formation médicale n'est pas garant d'une prescription plus conforme aux référentiels. Cette fréquence élevée d'utilisation des antibiotiques est inadaptée puisque les bactéries ne constituent pas l'étiologie du paludisme. Il faut se souvenir que les antibiotiques altèrent la flore intestinale de l'organisme, ce qui peut entraîner des conséquences graves comme une destruction de la flore intestinale. Aussi ce résultat 51 % de présence d'antibiotiques révèle l'usage conjoint d'un antibiotique et d'un antipaludéen.

Cette pratique témoigne d'une incertitude dans l'hypothèse diagnostique d'où le recours simultanément à un antipaludéen et à un antibiotique. Il est donc important de poser le diagnostic différentiel et de faire des analyses complémentaires de la maladie.

3. Adéquation au schéma thérapeutique national

77,4% des ordonnances n'étaient conformes à aucun des schémas, 17,3% à l'ancien schéma et 5,3% au nouveau.

Cela s'expliquerait par un manque d'observance des documents nationaux.

4. Qualité de la dispensation et accessibilité financière

Le coût moyen d'une ordonnance selon l'ancien schéma thérapeutique est de 250 FCFA tandis que celui obtenu selon le nouveau schéma est plus élevé et est de 4430 FCFA. 42,2% des ordonnances prescrites ont été totalement payées. Le coût moyen des ordonnances achetées est de 3490 francs CFA. L'achat partiel est surtout lié à l'absence du médicament en stock dans certaines officines (61,6%). Ce qui fait dire que la principale raison pour les patients de ne pas avoir accès aux médicaments prescrits est la rupture de stock.

Les résultats de l'enquête ont mis en évidence l'absence des pharmaciens plus d'une fois sur deux actes de dispensation (59,4%). Ces pharmaciens délèguent leur fonction à d'autres agents qui pour la plupart n'ont aucune formation dans le domaine de la santé comme l'atteste une étude menée par A Sangaré qui a montré que 61,41% des agents de remplacement n'ont pas une formation en santé.

La substitution effectuée par le dispensateur est faible, soit 4,8% des médicaments prescrits. Elle est encore plus faible que le résultat obtenu par DICKO qui trouvait 6%. Il faut rappeler que des mesures réglementaires ont été prises pour accorder le

droit de substitution aux pharmaciens.

5. Limites de l'étude :

Les ordonnances ont été reçues au niveau des officines. Mais toutes les ordonnances prescrites durant la période d'enquête n'ont pas été prises en compte. Cela s'explique par le fait que certains patients n'adhèrent pas à l'étude.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Les habitudes de prescription et de dispensation des médicaments ont de toute évidence un impact financier réel et important sur le coût des ordonnances. Il convient donc de rationaliser la prescription ainsi que la dispensation des médicaments afin que tous les patients accèdent aux médicaments qui leur sont prescrits. Les résultats ont montré que seulement 42,2% des patients se sont procuré la totalité des médicaments de leur ordonnance.

Pour quatre indicateurs de prescription, des comparaisons ont été faites avec les valeurs de références de l'OMS. Ces indicateurs sont « Nombre moyen de médicaments par ordonnance », « proportion des ordonnances avec antibiotique », « proportion des médicaments prescrits figurant sur la LNME », « proportion des ordonnances avec injectable ».

Les comparaisons effectuées ont mis en évidence un usage non rationnel des médicaments surtout pour le 1^{er} indicateur dont le nombre moyen de médicaments 3,7 par ordonnance est très élevé. Cela s'explique par un manque d'observance des documents de références nationaux et la non appropriation des recommandations de bonnes pratiques de prescription énoncées dans les différents documents nationaux validés et diffusés, notamment le formulaire thérapeutique et le guide thérapeutique national. Le développement de ses outils ne semble pas être accompagné d'une amélioration des habitudes de prescription. Concernant l'application du nouveau schéma thérapeutique, seulement 5,3% des prescriptions s'y conformaient. Le coût moyen de l'ordonnance étant de 3490 francs CFA, l'accessibilité financière de la population à ces nouvelles combinaisons semble non évidente.

L'écart entre les coûts moyens de l'ordonnance selon les deux schémas (l'ancien 250 francs CFA et le nouveau schéma 4430 francs CFA) est suffisamment important.

Les combinaisons thérapeutiques en spécialités demeurent chères.

Les CTAs en DCI bien que moins coûteuses n'étaient pas disponibles au moment de notre enquête.

Au titre des recommandations

Au terme de notre étude, nous recommandons :

Au Ministère de la Santé :

- Favoriser l'appropriation des guides standardisés (guide thérapeutique national, formulaire thérapeutique national, PCIME...).
- Sensibiliser les prescripteurs sur les coûts des prescriptions médicamenteuses.
- Favoriser la maîtrise des prix par une meilleure information du prescripteur, du dispensateur et du consommateur.

A la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM) :

- Développer un réseau d'information thérapeutique continue des prestataires.
- S'assurer que l'ensemble de la profession médicale s'est approprié des documents nationaux de bonnes pratiques de prescription.
- Inciter les dispensateurs à appliquer leur devoir ou droit de substitution.

Au Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens :

- Sensibiliser les pharmaciens sur la notion de leurs devoirs professionnels.
- Renforcer ses prérogatives pour lui permettre d'assurer sa mission de faire respecter les devoirs professionnels minimaux par ses membres.

A la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie :

- Intégrer dans les cursus des écoles de formation de base du personnel de santé des éléments tels que l'organisation des soins et l'économie du médicament.

III. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. MOULINIER, C. Parasitologie et mycologies médicales, éléments de morphologie et de biologie.
Edition Cachan, 2003. 129-134P
2. Gentilini, M. Médecine tropicale.
Edition Flammarion, 1993. Médecine et Sciences.
3. Koita, O. Etude épidémiologique du paludisme le long du tronçon de la route transsaharienne du Mali.
Thèse pharmacie. Bamako, ENMP, 1988. N : 88-P-26.
4. Bourrée, P. préface de Gentilini, M. Maladies tropicales.
Edition Masson, 1987. 85-88p.
5. Anonyme, OMS (1994). Grandes lignes du plan d'action de l'OMS pour la lutte contre le paludisme 1993-2000. Conférence ministérielle sur le paludisme, Amsterdam, 27 Octobre 1992.
6. Evancé Zoungrana. Etude de l'efficacité hématologique, clinique et parasitologique de la chloroquine dans le village de Donéguébougou et de la sulfadoxine-pyriméthamine dans le traitement de l'accès palustre de l'enfant dans la région de Bobo Dioulasso.
Thèse pharmacie. Bamako, FMPOS, 2001. N : O1-P-30.
7. WWW. Astrezeneca.fr
8. Direction de la Pharmacie et du Médicament. Evaluation de la qualité de la prescription et de la dispensation des médicaments. Rapports d'études 2005, 2007.
9. Djimdé, A, Doumbo, O K, Steketee, RW, and Plowe C V. Application of a molecular marker for surveillance of chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* malaria.
Lancet, 2001; 358: 890-1.

10. Sogoba, M. Paludisme: épidémiologie, chloroquino-résistance et étude de la réinfection après traitement au Fansidar dans deux zones d'endémicité différente au Mali.

Thèse médecine. Bamako, FMPOS, 1999. N : 99-M-67.

11. Pages, F. Le paludisme édition Masson 1953, 7-12P.

12. Haidara, A Y. Place du paludisme dans les syndromes fébriles en médecine interne de l'hôpital du point G.

Thèse médecine, Bamako, FMPOS, 1989. N : 89-M-19.

13. Gentilini, M, Nozais J P. Historique du paludisme à l'université franco uref.

Edition ellipses 1991, 17-21P.

14. Dembélé H. Paludisme et grossesse, saisonnalité et relation avec anémie et petit poids à la naissance à Bougoula Hameau (Sikasso, Mali).

Thèse médecine. Bamako, FMPOS, 1995. N : 95-M- 20.

15. OMS. Faire reculer le paludisme aide mémoire octobre 1998 no 203.

16. Doumbo, O. Epidémiologie du paludisme, étude de la chimiorésistance essai de stratégie de contrôle basé sur l'utilisation de rideaux imprégnés de perméthrine associé au traitement systématique des accès fébriles.

Thèse doctorat, parasitologie, écologie, Montpellier II, 1992.

17. Comité oms d'experts du paludisme : vingtième rapport Genève, 2000.

18. Ann o'fel. Parasitologie, mycologie : maladies parasitaires et fongiques.

La Madeleine : édition C. et R., 1989. 412p.

19. Dicko, A. Etude de la qualité de la prescription des médicaments et la substitution dans les pharmacies privées de Bamako.

Thèse pharmacie. Bamako, FMPOS, 2006. N : 06-P-06.

20. Pilly, E. Maladies infectieuses.

La Madeleine : édition C. et R., 1989. 645p.

21. Sangaré, B. Etude de la prescription dans les différentes spécialités médicales et de la dispensation des médicaments aux centres hospitaliers universitaires Gabriel Touré et du Point G.

Thèse pharmacie. Bamako, FMPOS, 2008. N : 08-P-15.

22. Saade, O H. Le paludisme au Mali : bilan de dix huit années d'activités de recherche et de lutte (1985-2003).

Thèse médecine. Bamako, FMPOS, 2005. N : 05-M-92.

23. Sangaré, A. Pratique officinale dans le district de Bamako : raisons des dérives et propositions des mesures correctives.

Thèse pharmacie. Bamako, FMPOS, 2005. 05-P-67.

24. Sokhna, CS, Trape JF and Robert V Gametocytes in Senegalese children with uncomplicated falciparum malaria treated with chloroquine, amodiaquine or S plus P. parasite 2001, 8: 243-250P.

25. OMS, 1996 : les grandes lignes du plan d'action de l'OMS pour la lutte contre le paludisme 1993-2003. Conférence ministérielle sur le paludisme (Amsterdam 27 Octobre 1992).

26. WHITE Nick : TDR/OMS, Nov.2000, Avr 2001 et Juin 2002.

27. Diarra, O B. Prise en charge à domicile des cas de paludisme simple chez les enfants de 6 mois à 5 ans dans la commune de Baya sous préfecture de kangaré, préfecture de Yanfolila à propos de 400 cas.

Thèse médecine. Bamako, FMPOS, 2004. N : 04-M-92.

28. Koumaré, S. Traitement antimalarique et potentiel infectieux de *Plasmodium falciparum* pour *Anopheles gambiae* à Bancoumana en 2004.

Thèse médecine. Bamako, FMPOS, 2006. N : 06-M-114.

29. Matali, S. Evaluation de la résistance in vivo des souches de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine à Missira (Kolokani).

Thèse médecine. 2006, Bamako, FMPOS. N : 06-M- 130.

30. Diassana, M. Place du paludisme dans l'origine des accès fébriles observés au CS réf de la commune VI.

Thèse médecine. Bamako : 2006, FMPOS. N : 06-M-129.

31. Danis. M. Avancées thérapeutiques contre le paludisme en 2003.
Médecine tropicale. 2003 ; 63 : 267-270.
32. DNS : politique nationale de lutte contre le paludisme. Deuxième révision ; Juillet 2003-Juin 2004 ; 27-54.
33. OMS Alma Ata 1978. Les soins de santé primaires.
Genève. 1978, 88p.
34. Larivière, M. Parasitologie tropicale : les grandes endémies épidémiologiques,
prophylaxie.
Paris : édition Faucher, 1978. 225P.

ANNEXES

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : MAIGA

Prénom : Zeinabou Housseini

Titre de la thèse : Etude de la prise en charge du paludisme simple dans les pharmacies privées des communes V et VI du district de Bamako.

Année universitaire : 2008-2009

Ville de soutenance : Bamako

Pays : Mali

Lieu de dépôt : bibliothèque de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie (FMPOS) BP.1805 Bamako.

Secteur d'intérêt : Santé publique.

RESUME :

L'objectif de notre étude était d'étudier la prescription des antipaludiques, la mise en application du nouveau schéma thérapeutique et de vérifier l'accessibilité des médicaments antipaludiques aux patients.

L'étude montre que pour beaucoup d'indicateurs la prescription des antipaludiques n'est pas conforme aux valeurs de références de l'OMS, 77,4% des ordonnances n'est conforme à aucun schéma, 17,3% à l'ancien schéma et 5,3% au nouveau schéma.

Le coût moyen des ordonnances achetées est de 3490 francs CFA.

Le nombre moyen de médicaments prescrits est de 3,7 ; ce taux est élevé par rapport celui défini par l'OMS qui est de 2.

La substitution a concerné 4,8% des spécialités prescrites malgré la présence des pharmaciens à 59,4% des cas de dispensation.

MOTS CLES : paludisme, combinaisons thérapeutiques, prescription.

SERMENT DE GALIEN



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

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

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

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

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

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

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

JE LE JURE !