

Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique

République du Mali

Un Peuple – Un But – Une Foi

UNIVERSITÉ DE BAMAKO



UNIVERSITE
DE BAMAKO



FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

**EVALUATION DE LA QUALITE DE LA PRESCRIPTION
ET DE LA DISPENSATION DES COMBINAISONS
THERAPEUTIQUES A BASE D'ARTEMISININE DANS LE
DISTRICT DE BAMAKO. MALI**

Thèse présentée et soutenue publiquement le/...../2009
devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et
d'Odonto-Stomatologie

Par EVE SANGARE EPOUSE DEMBELE

Pour obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie
(DIPLOME D'ETAT)

Jury

Président: Pr Abdourahamane Sideye Maiga

Membre : Pr Seydou Doumbia

Co-directeur: Dr Mahamadou Diakité

Directeur de thèse : Pr Samba Diop

DEDICACE

A mes enfants Alphonsine et Honorine. Durant le temps de la réalisation de ce travail vous m'avez beaucoup manqué, je sais que je vous ai manqué aussi. Que Dieu nous accord de rattraper ce temps,
Qu'il vous donne longue vie, dans la bonne santé et le bonheur.
Je vous aime beaucoup et je voudrai que vous fassiez mieux que moi.

REMERCIEMENT

Le bon Dieu, son fils Jésus Christ et le Saint Esprit

Je rends grâce à Dieu le père, Dieu fils et à l'Esprit Saint. Tu es le seul et unique vrai Dieu, le miséricordieux, le créateur des cieux et de la terre, le Dieu de tous les êtres. Merci pour toutes les grâces dont je fais l'objet, merci pour tout ton aide, merci pour la santé et le courage nécessaire pour la réalisation de ce travail, merci de m'aimer autant.

A ma chère patrie, le Mali

Malgré la faiblesse des ressources tu arrives à assurer l'éducation de tes fils. Merci chère patrie de m'avoir accordé la chance de bénéficier de la meilleure des richesses qu'un l'homme puisse posséder. Je te serai toujours reconnaissant.

A l'Afrique toute entière

Que la recherche de la paix, du savoir et celui du développement soient la priorité de tes fils. Que ce modeste travail contribue à l'amélioration de l'état de santé de ta population.

A ma mère adoptive Bernadette Coulibaly

Femme au grand cœur, généreuse, tu m'as adopté comme ta fille. Ces mots n'exprimeront pas assez ce que j'éprouve pour toi aujourd'hui. Tu as été toujours disposée et attentive à mon évolution scolaire. Tu m'as toujours soutenue et encourager. Je me rappellerai toujours de tout ce que tu as fait pour moi. Grand merci pour tout ce que tu as fait pour ma réussite. Que le bon Dieu te donne de vivre longtemps et en bonne santé.

Mon père défunt Etienne Sangaré

Je n'ai pas eu le temps de te connaître mais je sais que tu es fière de moi aujourd'hui. Merci pour toutes tes prières de là haut. Repose en paix.

A ma mère Marie Germaine Coulibaly

Merci pour toutes les paroles d'encouragement, merci pour toutes les bougies brûlées pour mes différents examens, pour tous les chapelets égrainé pour ma réussite. Que le seigneur t'accorde longue vie pour moi et surtout la bonne santé.

A mon bien aimé Benoît Dembélé

Ta patience et ton soutien ne m'ont jamais fait défaut. Nous sommes comme la main et la bouche : si la main souffre la bouche la soulage en soufflant dessus et si la bouche souffre la main la soigne. Merci pour toutes les journées consacrée à ce travail. Puisse le tout puissant nous prêter longue vie et nous accorder beaucoup de bonheur. Que notre union soit préservée.

A mes oncles et tantes

Marcelle, Pierre dit Badjan, Antoine, Antoinette, Véronique, Lucie, Laurence, Odile

Vous avez su activer en moi le goût des études. Si ce travail est une réussite, je le dois à vos conseils, votre soutien et vos encouragements. Permettez moi chers tantes et oncles de vous exprimer tous mes remerciements pour vos grands appuis et toutes vos prières. Recevez toutes ma reconnaissance. Que Dieu bénisse vous et vos familles.

A mes frères et cousins

Louis, Achille, Hubert, pascal, David, Louis Mari

Vos encouragements et vos soutiens au moment distingué n'ont pas été vains. Que Dieu vous bénisse

A mes sœurs et cousines

Batoma, Monique, collette, les 3 Justine, Georgette, Adam, Pauline, Philomène, Sabine, Elisa, et toutes celles qui ne verrons pas leurs noms, merci pour tout le soutien, que Dieu vous assiste dans les études et l'éducation de vos enfants.

A mes neveux et nièces

Cyril, Joe, Marc, Solange, Mohamed, Solo, Oumar, les Fidel, les Germaine, Valentin, Charles, moussa, Anna, Gnagalé, Etienne, Régina et tout ce qui n'ont pas leur nom, merci pour la courtoisie et les bons moments passé ensemble. Chers enfants, sachez que seul le travail paye. Bon courage.

Au Professeur Albert Dembéle

Vos soutiens tant moral, psychologique et matériel ne m'ont jamais fait défaut. Retrouvez ici ma profonde et mes sincères remerciements pour tout le service rendu.

A ma belle mère Catherine Bintou Konaté

Vous m'avez toujours considéré comme votre propre fille car vos conseils fidèles et sincères de la vie m'ont permis de réaliser ce travail. Vos bénédictions ne nous seront jamais assez, merci pour votre attention et toute votre disponibilité.

Tonton Basiriki et sa famille

Vos conseils et votre soutien ne m'ont jamais fait défaut. Que dieu vous bénissiez

Tantie Toutou Traoré

Merci pour avoir remplacé ma mère. Que Dieu t'accorde longue vie afin que moi et celles qui viendront après moi puisse en profiter.

A Madame Dembélé Isabelle et son mari Dieu Donné

Merci pour tout le service rendu, pour tes conseils et surtout pour le bon exemple que tu es pour moi. Que Dieu te guide et bénisse ta progéniture

A Lolita Dembélé

Je saisi l'occasion pour te réitérer toute ma reconnaissance et mes souhaits de bonheur, que Dieu te donne tout ce que tu veux.

A mes chéris

Siaka Konaté, Modibo Diakité, Mohamed Maba Traore, Mohamed Ibrahim dit Baby, Toussaint, Jean Pierre, Elisabeth, Claire, Assan, Issa Diarra, Fidel, Aimé, Basiriki, Mouctar, Ismaël et tous les autres dont les noms ne sont pas cités ici, merci pour tous les bon moments passés ensemble. Que Dieu vous accorde le succès dans les études et dans toutes vos entreprises

A mes amis (es)

Rose Silué, Massiriba Koné, Esther Coulibaly, Fatoumata Karabenta, Sali Bathily, Pam, Tata, Faity, Kéina Silué, Mariétou Traoré, Safi Karenbé, Agnès Guido, Bill, Safiatou Dia, Mariam Dembélé et toutes les autres dont les noms ne sont pas cités ici. Merci pour votre disponibilité et vos soutiens à toutes les circonstances. Que Dieu pérennise notre amitié

A Ténès Kadja et son mari

Merci pour tout le soutien apporté. Que Dieu vous bénisse vous et vos enfants.

A Kiki Traoré et son mari Mohamed Maiga

Merci pour tout le service rendu. Que Dieu vous accord sa grâce.

Apollinaire Dembélé

Reçoit mes sincères remerciements. Que Dieu exauce tous nos vœux.

A Fidel Dembélé et sa famille

Merci de prendre soin de Mah notre mère à tous. Que Dieu te bénisse.

Tonton Doko Konaté et sa femme Safi

Merci pour les bonnes manières que j'ai appris dans votre famille. Que Dieu vous bénisse.

A Marie Konaté et sa soeur Alice Dembélé

Vous avez toujours été pour moi comme des grandes sœurs

Merci de jouer pleinement ce rôle. Que Dieu vous donne beaucoup d'enfants et vous accord la grâce de les éduquer.

A mes petites sœurs et baby-sitters

Alcina Karenbé, Marie Madelène Traoré, Awa Sanogo, aissata Magassa, Mariam N Doumbia, Mariam B Doumbia, Rokiatou Sidibé, Alimata Sacko, Mariam Kéita, Belco Bocoum,. Je ne saurai vous remercier assez d'avoir si précieusement gardé ma fille. Que Dieu vous accorde le succès dans les études et toutes vos entreprises

A mes encadreur et collaborateurs

Dr Mahamadou B Touré, Dr Seidina Diakité, Dr Karim Traore, Dr Saibou Diakité, Mory Doumbia, Mohamed, Dr Housseini Dolo,

A l'état major les bâtisseurs

Vous avez été pour moi une seconde famille, car vous étiez là à coté de moi dans le bonheur et dans les difficultés. Considérez ce travail comme votre effort personnel. Merci pour votre honnêteté

Les différents laboratoires du MRTC de la FMPOS

Pour tout ce que chacun de vous a fait pour la réalisation de ce travail, mes sincères remerciements.

Aux informaticiens du laboratoire

Mme Soumaré Salimata Traoré, Mr Mady Diarra, Mr Amadou Diallo, Mr Sidy Soumaré, merci pour tous les déplacements et pour tous le temps consacré pour moi.

Mes enseignants de la maternelle à l'université

C'est grâce à chacun de vous que j'en suis là aujourd'hui. Je vous remercie du fond du cœur, que Dieu vous bénisse.

A notre MAITRE et Président du jury

Professeur Abdourahamane Sideye MAIGA

Médecin spécialiste des affections parasitaires

Chef de service au laboratoire de parasitologie médicale à l'INRSP (Institut National de Recherche en Santé Publique)

Professeur titulaire de Parasitologie-Mycologie médicales à la section pharmacie de la FMPOS

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

Cher maître, nous avons bénéficié de l'enseignement d'un pédagogue averti, d'un maître d'expérience. Votre sens de l'humour et votre franchise et surtout votre rigueur scientifique ont forcé notre estime et notre admiration.

Votre présence dans ce jury est un immense privilège pour nous.

Croyez, cher Maître, à ma très haute considération.

A Notre MAITRE et juge

Professeur Seydou DOUMBIA

Ph.D en épidémiologie, spécialiste en santé publique, Directeur adjoint du MRTC
et Co-principal investigateur du projet leishmaniose au Mali

C'est un honneur considérable et un réel plaisir de vous voir accepter de siéger
dans ce jury.

Votre humanisme, votre abord facile et surtout votre rigueur scientifique nous ont
comblé au cours de notre formation. Vous resterez pour nous un maître exemplaire.

Veillez, trouver, dans ce modeste travail, le témoignage de notre sincère
reconnaissance.

A notre MAITRE et directeur de thèse Professeur Samba DIOP

- Maître de conférences en anthropologie médicale
- Enseignant- chercheur en écologie humaine, anthropologie et éthique en santé au DER de santé publique, Faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie
- Responsable de la section sciences humaines, sociales et éthiques du SEREFO- Centre VIH-TB à la FMPOS et NAID
- Responsable du cours « Anthropologie de la lutte contre la cécité : aspects sociaux et éthiques », Centre hospitalier universitaire de l'Institut d'ophtalmologie tropicale d'Afrique (CHU-IOTA), Bamako, Mali.
- Responsable du cours « Sciences et éthique » du DEA d'anthropologie, Institut supérieur pour la formation à la recherche appliquée (ISFRA), Université de Bamako
- Responsable du cours « Culture et éthique » du Centre universitaire d'enseignement virtuel en Afrique, Ecole nationale des ingénieurs (ENI), Université de Bamako
- Membre du comité d'éthique de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie.

Honorable Maître,

Merci pour la confiance placée en nous en nous confiant ce travail. Votre disponibilité, votre simplicité, et vos encouragements nous ont permis d'élaborer ce document. Que le bon Dieu donne au Mali encore plus de professeur de votre qualité. Accepter enfin nos sincères remerciements.

A notre MAITRE et co-Directeur de Thèse

Docteur Mahamadou DIAKITE

Docteur en Pharmacie,

Ph.D en génomique humaine,

Chef de l'unité immunologique et génomique du MRTC.

Cher maître, Vous êtes plus qu'un maître pour moi. Nous vous serons toujours reconnaissants de nous avoir reçus dans votre service. Vous nous avez fait profiter de votre très grande expérience pratique. Vous resterez pour nous un maître distingué. Votre sens du partage et surtout votre modestie font de vous un maître apprécié de tous. Votre très grande culture scientifique a forcé notre admiration.

Nous sommes flatté et honoré d'avoir compté parmi vos élèves.

Nous espérons avoir fait honneur à votre qualité incontestable de scientifique pointu. Merci pour votre aide, votre disponibilité, votre simplicité et votre participation active à notre formation. Que Dieu vous donne longue vie et une santé de fer pour que nos cadets bénéficient de ceux que nous avons bénéficié

Veillez agréer, Maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Table des matières

Table des matières	1
Liste des figures	16
Liste des tableaux	17
1. Introduction	20
2. Justificatif de l'étude	23
3. Objectifs de l'étude	25
3.1. Objectif général	25
3.2. Objectifs spécifiques	25
4. Généralités	26
4.1. Groupes à risque	26
4.2. Élément d'épidémiologie	27
4.2.1. Chez le moustique	27
4.2.2. Chez l'homme	28
4.2.3. Le cycle du paludisme dans la population	30
4.3. Physiopathologie du paludisme	30
4.3.1. Accès palustre simple	31
4.3.1.1. Fièvre	31
4.3.1.2. Anémie	32
4.3.1.3. Splénomégalie	33
4.3.1.4 L'hépatomégalie	33
4.3.2. Accès palustre grave et compliqué	33
4.4. Éléments de la problématique socio-économique du paludisme	35
4.5. Difficultés de la prévention et du traitement	36
4.5.1. Médicaments antipaludique	36
4.5.1.1. Les amino-4-quinoléines	38
Amodiaquine	38
Propriétés physico-chimiques	38
Pharmacocinétique	38
Mécanisme d'action	39
Toxicité	40
4.5.1.2. Les dérivés de l'artémisinine	41
4.5.1.2.1 Artéméther	43
Propriétés physico-chimiques	44
Pharmacocinétique	45
Mécanisme d'action	46
Indications	46
Modalités d'emploi	46
Contre-indications	46
Effets indésirables	46
Interactions médicamenteuses	47
Toxicité aiguë	47
4.5.1.2.2. Artésunate	47
Pharmacocinétique	48
Mécanisme d'action	48

Indication et contre-indication	48
Effets indésirables	49
4.5.1.2.3. Dihydroartémisinine (C ₁₅ H ₂₄ O ₅)	49
4.5.1.3. Associations à base d'artémisinine	51
4.5.1.3.1. Définition de CTA	51
4.5.1.3.2. Le principe des CTA	51
4.5.1.3.3. Le but des CTA	52
4.6. Problème global de la chimiorésistance	54
4.6.1. Définition	54
4.6.2. Répartition mondiale de la pharmaco résistance	55
4.6.3. Chimiorésistance et propriétés pharmacologiques des antipaludiques	56
4.6.4. Chimiorésistance et transmission du paludisme	57
4.6.5. Chimiorésistance et comportement humain (actions iatrogènes)	58
4.7. Politique actuelle de lutte contre le paludisme au Mali	59
5. Généralités sur la prescription et sur la dispensation des médicaments	63
5.1. Rédaction de l'ordonnance	63
5.1.1. Au regard du patient :	64
5.1.2. Au regard de la collectivité	65
5.1.3. Au regard de la responsabilité du prescripteur	65
5.2. Règles de prescription des antipaludiques	66
5.2.1. Rapport risque/bénéfice	67
5.2.2. Rapport coût/bénéfice	67
5.2.3. Les références médicales opposables	68
5.3. Règles de dispensation des antipaludiques	69
5.4. Automédication	69
5.4.1. Définition	69
5.4.2. Médicaments	69
5.4.3. Indications	70
5.4.4. Risques	70
Retard du diagnostic – conséquence grave	70
Non respect des règles d'utilisation	70
Effets secondaires	70
Interactions médicamenteuses	70
Mauvaise gestion de l'armoire à pharmacie familiale	71
5.4.5. Le suivi	71
6. Matériel et méthodes	72
6.1. Cadre d'étude	72
6.2. Type et Période d'étude	72
6.3. Population d'étude	72
6.4. Échantillonnage	72
6.5. Critères d'inclusion et de non-inclusion	73
6.5.1. Critères d'inclusion	73
6.5.2. Critères de non-inclusion	73
6.6. Méthodes de collecte des données	73
6.7. Variables mesurées	74

6.8. Définition des termes	74
6.9. Considérations éthiques et déontologiques	75
7. Résultats	76
7.1. Résultats globaux	76
7.2. Résultats descriptifs	78
8. Commentaires et discussion	87
8.1. Au plan méthodologique	87
8.2. Au plan des résultats	87
8.3. Limites de notre étude	93
9. Conclusion et recommandations	96
9.1. Conclusion	96
9.2. Recommandations	97
- Aux autorités	97
- Aux professionnels de la santé	97
- A la population	98
10. Références Bibliographiques	99

Liste des figures

Figure 1: cycle biologique de <i>P. falciparum</i> (43)	29
Figure 2 : Structure chimique de l'Amodiaquine (C ₂₀ H ₂₂ ClN ₃ O)	38
Figure 3 : Schéma de classification des différents dérivés de l'artémisinine.....	41
Figure 4 : Structures chimiques des artémisinines [19]	42
Figure 5 : Structure chimique de l'artéméther	44
Figure 6 : Structure chimique de l'artésunate	47
Figure 7 : Structure chimique de la dihydroartémisinine.....	49
Figure 8 : Répartition mondiale de la chimiorésistance aux antipaludiques (source : [8]	55
Figure 9 : Répartition de la prescription des CTA en DCI.....	78
Figure 10 : Répartition du coût moyen d'une ordonnance selon les antipaludiques.....	86

Liste des tableaux

Tableau 1 : Répartition par sexe des prescripteurs et des dispensateurs	76
Tableau 2: Répartition des prescripteurs enquêtés selon l'établissement	76
Tableau 3 : Répartition des dispensateurs enquêtés selon l'établissement	77
Tableau 4 : Répartition des dispensateurs selon la qualification	77
Tableau 5 : Répartition des prescripteurs suivant la qualification	77
Tableau 6: Fréquence de prescription et de dispensation des CTA en DCI ou en spécialité selon les ordonnances des patients	78
Tableau 7: Fréquence de prescription des CTA selon les ordonnances des patients	79
Tableau 8: Fréquence de prescription des antipaludiques selon les ordonnances des patients	79
Tableau 9: Avis des dispensateurs et des prescripteurs sur les lignes directrices pour le contrôle du paludisme	79
Tableau 10: Répartition des prescripteurs et des dispensateurs selon la formation suivie avant le déploiement des CTA.....	80
Tableau 11: Répartition des prescripteurs et des dispensateurs selon la connaissance des CTA recommandées par le PNLP	80
Tableau 12: Répartition des prescripteurs et des dispensateurs selon l'inclusion des CTA parmi les trois premiers choix d'antipaludiques	80
Tableau 13: Répartition des prescripteurs et des dispensateurs selon la prescription des CTA recommandées par le PNLP du Mali.....	81
Tableau 14: Répartition des patients selon le niveau de compréhension de la posologie des CTA	81
Tableau 15: Répartition des prescripteurs selon les raisons du choix des CTA	82
Tableau 16 : Répartition des dispensateurs selon les raisons du choix des CTA.....	82
Tableau 17: Répartition des prescripteurs selon les suggestions pour améliorer le traitement du paludisme	83
Tableau 18: Répartition des dispensateurs selon les suggestions pour améliorer le traitement du paludisme	84

Tableau 19: Répartition des prescripteurs selon les facteurs limitant la prescription des antipaludiques.....85

Tableau 20: Répartition des dispensateurs selon les facteurs limitant la délivrance des antipaludiques.....85

Liste des abréviations

Av J-C : avant Jésus-Christ

BCS : coma avec score Blantyre

CSCOM : centre de santé communautaire

CSREF : centre de santé de référence

CTA : combinaison thérapeutique à base d'artémisinine

DCI : dénomination commune internationale

ECG : électrocardiogramme

EEG : électroencéphalogramme

EMG : électromyogramme

IL: interleukine

MAC: Agence de Contrôle des Médicaments

OMS: organisation mondiale de la santé

PID : pulvérisation intra-domiciliaire

RMO : référence médicale opposable

SERCA : *Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase*

SP : sulfadoxine-pyriméthamine

TPI: Traitement Préventif Intermitant

UNICEF: The United Nation Children's Fund (fonds des nation unies pour l'enfance)

UNU: université des nations unies (*United Nations University*)

WHO: *World Health Organization* (Organisation Mondiale de la Santé)

1. Introduction

Le paludisme est une protozoonose due à des hématozoaires du genre *Plasmodium* et transmis par un moustique anophèle femelle [1]. Le paludisme est endémique dans 109 pays, dont 45 situés dans la région africaine de l'organisation mondiale de la santé. Sur 3,3 milliards de personnes à risque, on estime à 247 millions le nombre de cas de paludisme, dont près d'un million de cas mortels, pour la plupart chez les enfants de moins de 5 ans.

Au Mali, le profil épidémiologique se caractérise par une endémicité stable marquée par une recrudescence saisonnière pendant et après la saison des pluies c'est-à-dire de juin à décembre, avec une létalité relativement élevée, notamment chez les enfants. Selon le rapport du système local d'information sanitaire du Ministère de la Santé, le paludisme est responsable au Mali de 37,5 % des motifs de consultation dans les services de santé, la première cause de décès des enfants de moins de 5 ans, et la première cause d'anémie chez les femmes enceintes. Au Mali, la transmission du paludisme est assurée par *Anopheles gambiae s.l* et *Anopheles funestus*. *P. falciparum* est l'espèce plasmodiale la plus rencontrée (>90%).

La lutte antipaludique nécessite une approche intégrée comprenant la prévention, notamment la lutte anti vectorielle, et le traitement par des antipaludiques efficaces. La prise en charge de la maladie par un diagnostic précoce et un traitement prompt est capitale en matière de lutte antipaludique. La prise en charge efficiente de la maladie nécessite des services sanitaires disponibles partout où le paludisme existe. Les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes, groupes pour lesquels dans la plupart des régions du monde, le paludisme a les effets les plus graves, doivent faire l'objet de mesures particulières. La découverte et la mise au point des dérivés de l'artémisinine en Chine et leur évaluation en Asie du sud-est et dans d'autres régions, ont fourni une nouvelle classe d'antipaludiques très efficaces. Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) sont désormais considérées comme le meilleur traitement du paludisme simple à *P. falciparum* [2].

L'utilisation des CTA a été imposée suite au niveau élevé de résistance aux antipaludiques antérieurement utilisés tels que la chloroquine et la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) et

l'augmentation parallèle de la morbidité et de la mortalité. Le Kwazulu natal a été le premier district à adopter les CTA comme traitement de première intention du paludisme simple en 2001 [3], et les CTA ont été adoptées par plus de 28 pays africains [4]. Au Mali, le ministère de la santé a changé de politique de traitement du paludisme en 2004, suivant les recommandations de l'OMS à l'association artéméter-luméfantrine (Coartem[®]) et artésunate-amodiaquine (Coarsucam[®]) comme traitement de première intention du paludisme simple à partir de 2005 [4].

Les discussions sur l'introduction des CTA en Afrique ont surtout porté sur leur coût, leur durabilité. Leur efficacité n'a jamais été mise en doute. Cependant, des inquiétudes substantielles sur le traitement à base de CTA demeurent suite aux reportages fréquents d'effets indésirables avec l'artésunate-amodiaquine et d'une mauvaise couverture médiatique sur la sécurité de cette association [5] ; [6]. Ces effets doivent être évalués chez les enfants et les femmes enceintes, les groupes cibles qui sont les plus infectés et reçoivent ainsi de nombreux traitements. L'apparition de la résistance et les stratégies pour la retarder constituent également une préoccupation (inévitable), ([7]. Les données cliniques indiquent que l'échec thérapeutique aux CTA peut résulter de la résistance des parasites au médicament partenaire.

L'avènement du fond mondial et de l'initiative présidentielle américaine sur le paludisme ont permis à beaucoup de pays africains dont le Mali de changer la monothérapie avec la chloroquine et la SP aux dérivés de l'artémisinine. Traduire cette volonté en pratique et assurer que les CTA touchent la majorité des enfants et femmes enceintes infectées par le *Plasmodium* s'est révélée très stimulante. Avant l'introduction des CTA, il était déjà connu que la majorité des groupes cibles du paludisme ne recevait aucun antipaludique. Substituer les CTA aux antipaludiques de première intention existants, même si très efficaces, était dès lors susceptible d'avoir un impact limité, bien qu'un impact limité soit meilleur au néant. Dans cette lancée nationale et mondiale, il est important de penser sur comment améliorer la prescription et la délivrance de ces médicaments. Il en est de même de bien connaître les comportements, pratiques et connaissances des acteurs sachant bien qu'une mauvaise utilisation des CTA pourrait conduire non seulement à une non-adhérence au schéma thérapeutique, mais aussi à une résistance éventuelle.

Le but de cette étude est de décrire les caractéristiques de prescription et de dispensation des CTA dans le district de Bamako avant l'implémentation prévue des études prospectives sur la pharmacovigilance au Mali.

2. Justificatif de l'étude

Récemment, dans la plupart des pays africains, la chloroquine était le seul médicament recommandé par les autorités sanitaires comme médicament de première intention dans le traitement du paludisme non compliqué [8]. Les sels de quinine sont réservés aux formes graves ou compliquées, et d'autres médicaments sont rarement disponibles dans les structures de santé publique, même si elles sont mentionnées dans les directives du programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) comme médicaments de seconde intention dans le traitement de l'accès palustre simple [9]. Cependant, depuis quelques années l'on a constaté une résistance à ces antipaludiques. Les souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine ont été suspectées pour la première fois en Thaïlande en 1957 et trouvées chez les patients en Colombie et en Thaïlande en 1960 [10].

En Afrique, la chloroquinorésistance a été documentée pour la première fois en république unie de Tanzanie en 1978 et a progressé en s'intensifiant pendant les 40 dernières années. En Afrique de l'ouest, les taux de chloroquinorésistance varient largement, mais tendent à être plus faibles qu'en Afrique centrale et australe et le changement a été apporté tout récemment dans la politique de médicament de première intention.

L'apparition de la résistance est la conséquence de la mauvaise utilisation des antipaludiques. En effet, un mauvais diagnostic du paludisme au niveau communautaire, a pour conséquence d'augmenter le niveau suspecté de chimiorésistance (fièvre peu sensible aux antipaludiques) aussi bien que le niveau réel de la chimiorésistance (induite par l'exposition des parasites à des doses subthérapeutiques d'antipaludiques). Alors que non seulement le secteur public sanitaire est incapable de délivrer correctement les antipaludiques efficaces et fiables, mais aussi la majorité des cas de paludisme sont traités en dehors des services officiels de santé [11]. En Afrique subsaharienne, plus de 80% des individus traitent par automédication leur paludisme sans faire référence à un professionnel de la santé.

Aussi, les signes cliniques seuls sont très souvent utilisés dans les formations sanitaires, lesquels manquent de laboratoires qualifiés pour le diagnostic du paludisme [9].

De nos jours, presque tous les pays africains ont changé de la chloroquine ou de la SP aux dérivés d'artémisinine combinés avec un autre antipaludéen comme médicament de première intention pour le traitement du paludisme simple. Quand on sait que l'issue du traitement, obtenu ou non dans les formations sanitaires officielles, dépend non seulement de l'efficacité du médicament utilisé mais aussi du diagnostic correct, de la qualité et l'exactitude des conseils donnés, et de la volonté des patients/tuteurs à acheter et à utiliser la dose correcte du médicament [12].

Il est impératif que les CTA puissent atteindre leur audience cible. Le traitement des patients externes dans les dispensaires et les autres centres de santé est généralement fourni par les infirmiers alors que les cliniciens sont généralement fournissent le traitement dans les hôpitaux. Au Mali, l'implémentation des CTA n'a pas été précédée d'une formation des professionnels de santé, d'un développement et de la dissémination des directives sur le traitement du paludisme. Par exemple, au Kenya, la formation a été organisée de façon séquentielle, commençant au niveau national en formant les responsables nationaux qui à leur tour formaient les responsables régionaux et ainsi de suite [13].

En support de l'implémentation des CTA, un effort concerté est nécessaire afin d'harmoniser les directives de gestion des cas et le matériel de formation lesquels doivent être fournis aux travailleurs de santé durant les sessions de formation. Il nous est parût nécessaire d'évaluer la qualité de la prescription et de la dispensation des CTA dans le district de Bamako. L'introduction de la gratuité des CTA au Mali dans le secteur public a un bénéfice potentiel majeur en santé publique. Cela ne pourrait être réalisé si les prescripteurs et les dispensateurs ne se conforment pas aux recommandations officielles sur les directives de traitement du paludisme au Mali.

Les résultats de cette étude permettront au programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) : (i) de connaître le comportement et la connaissance du personnel sanitaire vis-à-vis des CTA, (ii) de connaître la qualité de la prescription et de la dispensation des CTA, et (iii) de prendre les mesures nécessaires pour éviter ou retarder l'apparition de la résistance.

Pour mener à bien cette étude, nous nous sommes fixes des objectifs suivants.

3. Objectifs de l'étude

3.1. Objectif général

Etudier la qualité de la prescription et de la dispensation des CTA dans le district de Bamako

3.2. Objectifs spécifiques

- Déterminer la fréquence de prescription des différents CTA (générique et spécialité) dans le district de Bamako ;
- Déterminer la fréquence de dispensation des CTA dans les officines et dépôts de médicaments dans le district de Bamako ;
- Evaluer le comportement, les attitudes et la pratique des professionnels de santé vis-à-vis de la politique nationale d'utilisation des CTA dans le district de Bamako ; et
- Déterminer le coût moyen d'une ordonnance de CTA dans le district de Bamako

Les lignes suivantes définissent notre cadre théorique et notre démarche méthodologique afin d'atteindre nos objectifs assignés.

4. Généralités

4.1. Groupes à risque

La gamme de susceptibilité à l'infection de différents hôtes pour un parasite donné peut aller de négligeable à fatale. Tel est le cas, par exemple, pour *P. knowlesi* qui produit une infection chronique de faible intensité chez *Macaca fascicularis* (l'hôte naturel), une infection fugace de faible intensité chez l'homme (hôte accidentel) et une infection fulgurante, rapidement mortelle chez *Macaca mulatta* (hôte expérimental).

Il a été démontré que les groupes ethniques ayant eu une longue association avec le paludisme soient moins susceptibles à l'infection et à la maladie. La meilleure preuve du concept d'une variation de susceptibilité génétique chez l'homme vient d'une étude comparative de trois groupes ethniques sympatriques au Burkina Faso[14]. L'étude révèle une réduction du taux d'infection et de morbidité chez les Peulh, un groupe traditionnellement nomade, en comparaison avec les Mossi et les Rimaïbé, dans une situation où les trois groupes ethniques cohabitent dans les mêmes villages. Des données similaires ont été observées au Mali entre les Peulh et les Dogon ([15]).

Outre la résistance à l'infection, il existe une diversité génétique considérable de susceptibilité au paludisme grave. L'état nutritionnel de l'hôte et la grossesse peuvent également influencer la susceptibilité au paludisme [16].

Dans les régions d'hyper - ou d'holoendémie, la plupart des formes graves surviennent chez des jeunes enfants âgés de plus de six mois, la plus forte létalité se situant entre 1 et 3 ans. Elles sont moins fréquentes chez les enfants plus âgés et chez les adultes du fait de l'acquisition d'une immunité partielle. Cette immunité peut chuter transitoirement chez les femmes enceintes, en particulier les primigestes ; chez les sujets qui ont quitté depuis plusieurs années les zones endémiques, ou en cas de traitement immunosuppresseur.

Dans les régions où la transmission est faible, des accès graves surviennent aussi bien chez les adultes que chez les enfants. Les voyageurs non immuns et les travailleurs migrants font également partie des sujets à risque [16].

4.2. Elément d'épidémiologie

Le *Plasmodium* fait partie de l'embranchement des Apicomplexa (sporozoa), du Règne des Protistes, de la Classe des *Haemosporidea*, de l'Ordre des *Haemosporida*, de la Famille des *Plasmodidae* et du Genre *Plasmodium*. Le genre *Plasmodium* est subdivisé en 10 sous-genres et comprend 172 espèces qui infectent les oiseaux, les reptiles et les mammifères [16].

Le paludisme humain est causé par 4 espèces de *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* and *P. malariae*). Une cinquième espèce, *Plasmodium knowlesi*, a été décrite comme infectant l'homme en Malaisie; mais nous pensons que l'homme probablement est un hôte accidentel.

Au Mali, les quatre espèces existent avec une nette prédominance de *P. falciparum*, la plus redoutable, celle qui tue. Elle représente 80 à 95% de la formule parasitaire [16]. Toutes les hémosporidies sont des parasites intracellulaires obligatoires et ont toutes deux hôtes : un hôte vertébré chez lequel la reproduction asexuée se réalise (*hôte intermédiaire*) et un insecte piqueur chez lequel se réalise la reproduction sexuée (*hôte définitif*). L'insecte est, en même temps, responsable de la transmission (*vecteur*)[16].

4.2.1. Chez le moustique

Lorsque le moustique pique une personne infectée, le parasite pénètre dans le moustique avec le sang et subit toutes sortes de transformations complexes pendant une période de 14 à 21 jours avant d'être prêt à réinfecter une autre personne [16].

Après piqûre, le moustique absorbe des globules rouges dont certains portent le *Plasmodium* sous la forme de gamétocytes. Les formes asexuées des parasites ainsi que les hématies sont digérées, à l'exception des gamétocytes mâles et femelles, qui subsistent et poursuivent le cycle sexué. Le gamétocyte est haploïde, comme tous les autres stades chez l'homme.

Gamètes mâles et femelles s'unissent pour donner un zygote, ookinète (ou œuf mobile) qui traverse la paroi de l'estomac et s'installe à la périphérie de cet organe en devenant un oocyte. L'oocyte se divise et donne naissance à plusieurs milliers de sporozoïtes. Ceux-ci gagnent les glandes salivaires du moustique qui les transmettra à l'homme lors d'un autre repas sanguin.

4.2.2. Chez l'homme

Lorsqu'un moustique infecté pique un homme, il injecte le parasite avec sa salive sous la forme de sporozoïtes, éléments infectants, qui sont entraînés dans la circulation générale. Quelques minutes après la piqûre infectante, les sporozoïtes pénètrent dans les cellules hépatiques. Le sporozoïte entre alors dans une phase de réplication au sein de la vacuole parasitophore, et de prolifération intracellulaire qui aboutit à la formation d'une masse multi nucléé appelée schizonte qui conduit à la libération de plusieurs dizaines de milliers de mérozoïtes dans la circulation. Les mérozoïtes envahissent les érythrocytes. Cette phase de multiplication est asymptomatique et peut durer de 8 à 15 jours [16].

Dans les globules rouges, chaque mérozoïte se divise pour donner naissance à 8 à 34 nouveaux parasites (mérozoïtes), capables à leur tour d'envahir d'autres globules rouges. Ce cycle dure de 48 à 72 heures selon les espèces. Après un certain nombre de cycles, spontanément ou sous l'effet d'une pression médicamenteuse, quelques parasites se différencient en gamétocytes mâles et femelles dont le potentiel sexué est bloqué jusqu'à leur absorption par l'anophèle [16]

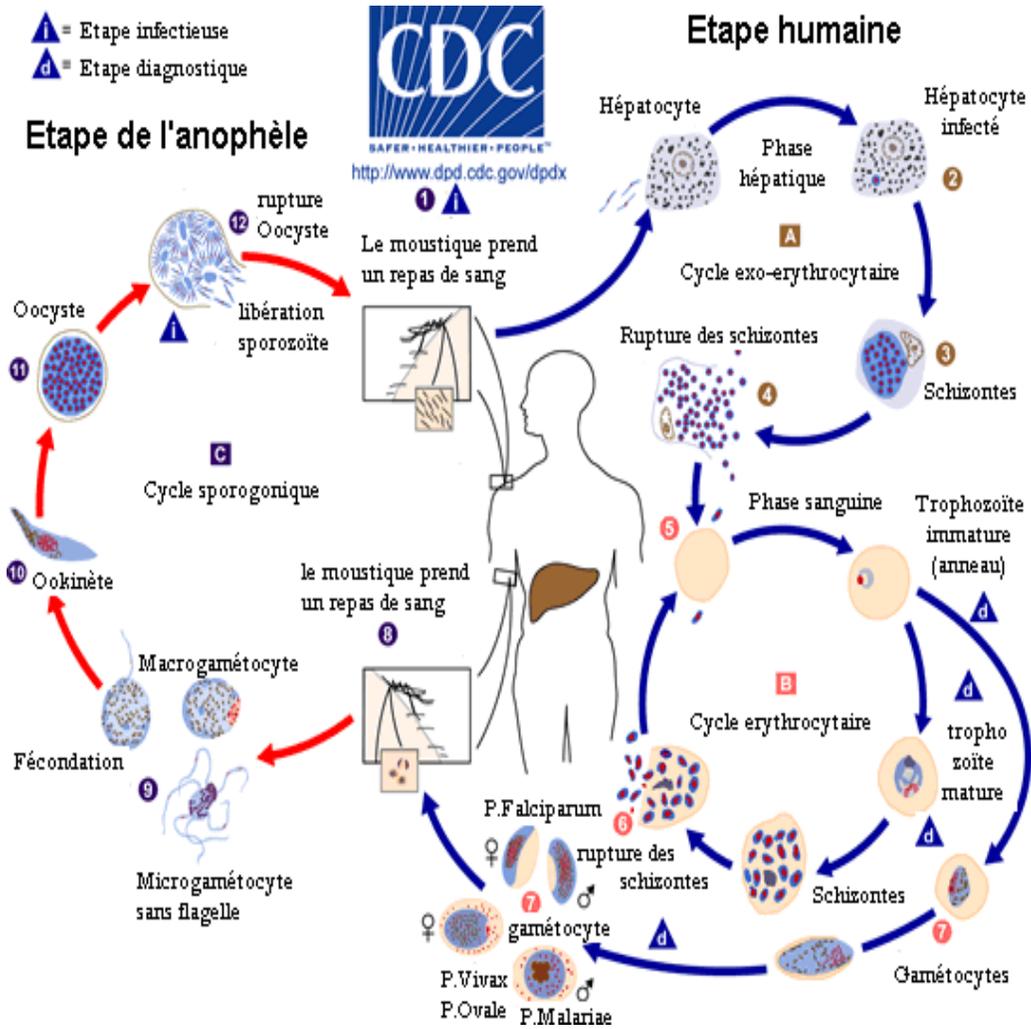


Figure 1: cycle biologique de *P. falciparum* (43)

4.2.3. Le cycle du paludisme dans la population

Dans le cycle de la transmission, la population joue le rôle de réservoir de gamétoctes. Le climat et l'altitude sont les deux éléments environnementaux clés jouant un rôle majeur dans la transmission du paludisme [16].

Au Mali, il existe trois zones de transmission du paludisme :

- une zone de savane à transmission saisonnière longue de 4 à 6 mois correspondant à la zone soudano guinéenne, sud des régions de Kayes, Koulikoro, Sikasso et Ségou,
- une zone de transmission saisonnière courte inférieure à 4 mois, correspondant à la zone du sahel, nord des régions de Kayes, Koulikoro, Ségou, et Mopti,
- une zone de transmission sporadique voire épidémique correspondant au Sahara, régions de Gao, Tombouctou et Kidal.

4.3. Physiopathologie du paludisme

En zone d'endémie comme au Mali, il a été constaté que l'immunité au paludisme se développe au fil du temps en deux étapes : une immunité antitoxique suivie par une immunité antiparasite. La grande difficulté du paludisme est d'expliquer comment les parasites, bien que restreints aux globules rouges (GR), peuvent causer des dommages et des altérations biochimiques dans différents tissus et organes non infectés. Les premiers symptômes du paludisme ne sont pas spécifiques et ressemblent aux symptômes d'une maladie virale systémique mineure. Les différentes espèces plasmodiales peuvent avoir quelques manifestations cliniques uniques et caractéristiques de chaque espèce. Bien qu'il ne soit possible de déterminer chaque espèce lors de l'infection palustre sur la base clinique seule, les différences pathophysiologiques parmi les quatre espèces soulignent leur habilité à causer des manifestations tardives de la maladie.

4.3.1. Accès palustre simple

L'accès palustre simple est caractérisé par des céphalées, une lassitude ou de la fatigue, une gêne abdominale et des douleurs musculaires et articulaires, suivies de fièvre à plus de 40°C, des frissons, suivis d'une chute de température accompagné de sueurs abondantes et d'une sensation de froid d'anorexie, de vomissements et d'une aggravation du malaise.

Classiquement, on distingue la fièvre tierce (c'est-à-dire survenant tous les 2 jours) due à *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* (fièvre tierce bénigne) et *Plasmodium falciparum* (fièvre tierce maligne) de la fièvre quarte (c'est-à-dire survenant tous les 3 jours) due à *Plasmodium malariae* (le terme « malaria » désignait spécifiquement la fièvre quarte). Ces accès palustre peuvent se répéter pendant des mois voir des années pour *P. ovale*, *P. vivax*, et *P. malariae*, mais pas avec *P. falciparum*, s'ils sont correctement traités et en l'absence de réinfection.

4.3.1.1. Fièvre

La fièvre, caractérisée par une augmentation de la température du corps humain (On parle de fièvre au delà d'une température corporelle de 37,5°C) est une réaction de défense contre une agression interne (par exemple une infection, une maladie) appelée à activer certains mécanismes immunitaires et conséquence de certaines activités de l'organisme [16]. La fièvre est causée par l'action au niveau des cellules hôtes (monocytes/macrophages, en particulier) de molécules parasitaires qui induisent la sécrétion de « pyrogènes endogènes », qui à leur tour agissent au niveau de l'hypothalamus pour augmenter la température [16]. La fièvre est le symptôme majeur du paludisme humain, utilisée habituellement comme marqueur du paludisme maladie. Elle constitue le principal critère clinique pris en compte pour apprécier la morbidité palustre chez les enfants et les sujets non-immuns. Elle joue un rôle majeur d'alerte en cas d'infection palustre chez les individus à haut risque. La fièvre dans le paludisme survient souvent à intervalles réguliers (par exemple toutes les 48 heures, dans la fièvre tierce), suivant le rythme du cycle intra érythrocytaire des parasites.

La fièvre coïncide avec la schizogonie, moment où l'hémozoïne et toute une série d'autres molécules parasitaires sont libérées lors de la rupture du schizonte. Il existe maintenant de fortes présomptions pour que la fièvre soit provoquée par des pyrogènes endogènes, relâchés par des monocytes et macrophages en réponse à des substances non protéiques libérées lors de la rupture des schizontes. On ne connaît pas avec précision leur nature. Ces pyrogènes endogènes comprennent une famille de cytokines qui agit sur le centre de thermorégulation de l'hypothalamus, celui-ci induisant à son tour la synthèse d'une prostaglandine E2. La réponse physiologique se met en marche et provoque la fièvre : les frissons, une vasoconstriction périphérique et une augmentation du métabolisme.

Cette famille de cytokines est aussi responsable de nombreux autres symptômes qui accompagnent la fièvre, comme des douleurs diffuses, des insomnies et une perte d'appétit. Toute une série de cytokines peuvent avoir un effet pyrogène, y compris l'IL-1, l'IL-6 et la lymphotoxine-beta, mais c'est le TNF-alpha qui joue un rôle crucial, comme cela a été bien démontré lors d'injections de TNF chez l'homme, qui reproduit la plupart des symptômes de l'accès palustre. Dans les infections à *P. vivax*, où la périodicité de la fièvre est particulièrement marquée, il a été bien démontré que l'augmentation de la température était parallèle à l'augmentation des taux de TNF, avec un décalage de 30-45 minutes (suggérant une relation de cause à effet directe). La relation fièvre-TNF a été confirmée lors des transferts passifs d'anticorps monoclonaux anti-TNF chez des enfants africains impaludés, chez lesquels la fièvre était abolie rapidement après le transfert.

4.3.1.2. Anémie

L'anémie est définie comme un bas niveau d'hémoglobine dans le sang, comme attestée par la réduction de la qualité et de la quantité d'hématies associée à une réduction de la capacité de transport d'oxygène. L'anémie sévère est une des plus importantes complications du paludisme chez les enfants vivant en zone endémique, spécialement chez ceux infectés par *P. falciparum*, probablement en raison des hauts niveaux de parasitémie en relation avec cette espèce [17].

L'anémie sévère est, avec le paludisme cérébral, l'un des principaux syndromes responsables de la mortalité chez les enfants africains. L'anémie associée à une infection plasmodiale peut être multifactorielle avec une hémolyse. Une diminution de la production des hématies, un déficit subséquent d'acide folique, et les facteurs génétiques jouent un rôle important.

4.3.1.3. Splénomégalie

Elle est la conséquence de l'hyperactivité du système monocyte-macrophage stimulé par l'infection palustre, de la phagocytose des hématies parasitées et des débris érythrocytaires. La splénomégalie chez l'enfant en région d'endémie est signe de réinfections successives.

4.3.1.4 L'hépatomégalie

Elle est toujours présente et peut s'expliquer par la phagocytose des cellules de Kupffer.

4.3.2. Accès palustre grave et compliqué

C'est un paludisme cérébral associant une élévation importante de la température (40°C) et un coma de mauvais pronostic malgré le traitement. L'apparition d'une malaria sévère est soit progressive soit brutale [16]. À début progressif, il est marqué par l'installation d'une fièvre accompagnée de malaise générale avec myalgies, céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements et parfois de la diarrhée. L'examen clinique attentif révèle une note neurologique (intensité des céphalées ou prostration). Au début brutal, il foudroie un sujet en pleine santé, soit un jeune enfant qui en quelques heures, convulse et sombre dans un coma fébrile.

L'OMS a établi des critères qui isolés ou associés, font poser le diagnostic de paludisme sévère et permettent une meilleure prise en charge :

➤ **Neurologistes :**

- coma avec score Blantyre BCS ≤ 2 pour les enfants
- coma avec score de Glasgow ≤ 9 pour les adultes
- convulsion répétées $> 1/24$ heures = de 15 min de phase postcritique
- prostration : extrême faiblesse
- vomissement
- ictère clinique
- acidose métabolique avec bicarbonates plasmatique < 15 mmol/l ; pH artériel < 7.25 ; lactatémie ≥ 5 mmol/l
- anémie grave normocytaire avec taux d'hémoglobine < 5 g/dl ou taux d'hématocrite $< 15\%$
- hyperparasitémie $\geq 5\%$ chez le sujet non immun, ou $\geq 20\%$ chez le sujet immun
- hypoglycémie (glycémie < 2.5 mmol/l)
- hémoglobinurie macroscopique
- insuffisance rénale : diurèse < 400 ml/24 heures ou créatinémie > 265 μmol chez l'adulte et diurèse < 12 ml/kg/24 heures ou créatinémie élevée pour l'âge chez l'enfant
- collapsus circulatoire : TAS (Tension artérielle systolique) < 50 mmHg avant 5 ans, RAS (Résistance Artérielle coma avec score Blantyre BCS ≤ 2 pour les enfants)
- coma avec score de Glasgow ≤ 9 pour les adultes
- convulsion répétées $> 1/24$ heures = de 15 min de phase postcritique
- prostration : extrême faiblesse
- vomissement
- ictère clinique
- acidose métabolique avec bicarbonates plasmatique < 15 mmol/l ; pH artériel < 7.25 ; lactatémie ≥ 5 mmol/l
- anémie grave normocytaire avec taux d'hémoglobine < 5 g/dl ou taux d'hématocrite $< 15\%$
- hyperparasitémie Systémique) < 80 mmHg après 5 ans

➤ **Hémorragie anormale**

- œdème pulmonaire ou syndrome de détresse respiratoire aigue
- hyperthermie ($\geq 40^\circ\text{c}$) ou hypothermie $\leq 36^\circ\text{c}$
- ictère clinique ou bilirubine $> \mu\text{mol/l}$ ou > 30 mg/l

4.4. Éléments de la problématique socio-économique du paludisme

Directement liées à l'établissement de l'immunité, les manifestations du paludisme se traduisent de façon différente selon qu'il s'agit d'adulte, d'enfants ou de femmes enceintes. Les conséquences du paludisme aussi différent [16] qu'elles s'expriment plutôt en termes de morbidité ou de mortalité chez les femmes enceintes et chez les enfants, ou en termes d'incapacité de travail chez les adolescents et adultes. Toutes ces conséquences ont un coût économique direct (diagnostic, transport des malades, coût du traitement et des programmes de lutte antipaludique, etc.) ou indirect (perte de revenus entraînée par la maladie ou la mort, temps perdu par les mères pour amener leurs enfants au dispensaire, etc.). Ce coût se répercute au niveau de l'individu, de la famille et de la collectivité [16].

Les coûts du paludisme, en termes de charge pour le système de santé et de perte d'activité économique, sont énormes. Dans le monde, 3 lits d'hôpitaux sur 10 sont occupés par des victimes de cette maladie [17].

En Afrique, où la propagation de cette maladie passe par un maximum à l'époque des récoltes et frappe particulièrement les jeunes adultes, un simple accès de paludisme a un coût estimé à 10 journées de travail. Le nombre de jours d'invalidité causé par un cas de paludisme varie, selon les pays et les études, de 2 à 20 jours [16]. L'évaluation des coûts directs liés au paludisme doit inclure le prix payé par les patients pour se faire soigner. Le prix du traitement prescrit varie en fonction de la résistance des souches et de la compétence du personnel médical et pharmaceutique.

Des études ont démontré qu'une famille infectée par le paludisme défriche seulement pour la culture 40% de la superficie défrichée par une famille en bonne santé [17]. Une diminution de 10% de la prévalence du paludisme correspondrait à une augmentation de 0,3% du produit intérieur brut d'un pays [16]. Selon l'OMS, le paludisme seul réduit la croissance économique de l'Afrique de plus de 1% par an. En plus, les connaissances sur la maladie sont

particulièrement insuffisantes dans les populations affectées. Plus de la moitié de la population ne sait pas que ce sont les moustiques qui transmettent le paludisme [16]

Le paludisme, la pauvreté et le développement sont intrinsèquement liés et l'Afrique au sud du Sahara réunit ce cycle. Les coûts directs et indirects du paludisme en Afrique subsaharienne, d'après des estimations de 1997, dépasseraient déjà deux milliards de dollars américains. Selon l'UNICEF, le coût moyen supporté par chaque pays d'Afrique pour la mise en œuvre de programmes antipaludiques peut être évalué à au moins 300 000 dollars américains par an, soit, pour un pays de 5 millions d'habitants, 6 cents dollar américain (3 600 FCFA) environ par habitant. On a estimé à 0,6 dollars par habitant et par an pour le traitement des accès de paludisme dans une zone chloroquinosensible. Les cas nécessitant une hospitalisation coûtent plus chers. Du point de vue de la collectivité, pour chaque cas évité, le coût de la lutte antipaludique varie entre 2,10 et 260 dollars (1 260 et 156 000 FCFA), compte tenu des caractéristiques écologiques, épidémiologiques ou sociales de chaque région et de la gravité de la maladie. [16].

4.5. Difficultés de la prévention et du traitement

La lutte antipaludique nécessite une approche intégrée comprenant la prévention, notamment la lutte anti vectorielle, et le traitement par des antipaludiques efficaces. Malgré le problème de la résistance aux médicaments, le paludisme est une maladie guérissable.

4.5.1. Médicaments antipaludique

Le traitement du paludisme implique des mesures complémentaires aussi bien que des médicaments spécifiques antipalustres. La tendance actuelle est le traitement combiné utilisant un dérivé de l'artémisinine associé soit à un amino-4-quinoléine (amodiaquine de préférence) ou soit à l'association sulfadoxine-pyriméthamine ou Mefloquine. Il n'existe actuellement qu'un nombre limité d'antipaludiques, avec chacune leurs avantages et leurs inconvénients. Entre autre, nous pouvons citer les amino-4-quinoléines, les amino-alcools, les antibiotiques, les dérivés de l'artémisinine, les amino-8-quinoléines et les associations d'antipaludiques.

Les antimalariques sont destinés à prévenir ou à supprimer l'apparition des symptômes cliniques du paludisme. La plupart sont des schizontocides qui agissent sur les formes endoérythrocytaires de *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. Selon leur rapidité d'action et leur aptitude à induire une résistance de la part de *P. falciparum*, on distinguera :

- Le groupe des amino-4-quinoléines (chloroquine et amodiaquine) des aminoalcools, (quinine, méfloquine et halofantrine) et des sesquiterpènes (artéméther, artésunate et artéméther) d'action rapide et pour lesquels la résistance est longue et difficile à apparaître ;
- Le groupe des antibiotiques (sulfamides et sulfones), antifoliques (pyriméthamine et proguanil) et inhibiteurs des fonctions mitochondriales (atovaquone) d'action lente et pour lesquels la résistance apparaît rapidement. Ces molécules sont utilisées en association afin d'obtenir une synergie parasiticide et de retarder l'émergence de la résistance plasmodiale.

Les anti malariques sont classés en fonction des stades parasitaires sur lesquels ils agissent (tableau 2). On distingue :

- les schizontocides, actifs sur les formes endoérythrocytaires du cycle schizogonique. Ils regroupent les schizontocides d'action rapide, les antimétabolites d'action plus lente et plus accessoirement certains antibiotiques. Ils suppriment (traitement curatif) ou préviennent (prophylaxie suppressive) l'apparition des symptômes cliniques ;
- les gamétocytocides qui inhibent la transformation des gamétocytes et bloquent la transmission de l'espèce plasmodiale. Ils sont partiellement actifs sur les parasites intra-hépatiques. Ils sont représentés par la seule primaquine dont la toxicité limite l'utilisation.

Dans cette section, nous détaillerons les médicaments recommandés par le PLNP au Mali.

4.5.1.1. Les amino-4-quinoléines

Les composés les plus actifs possèdent 4 à 5 atomes de carbone entre les 2 atomes d'azote de la chaîne latérale. La chaîne latérale qui donne le meilleur index thérapeutique est celle de la chloroquine. Il existe dans cette chaîne un centre de chiralité mais il ne semble pas y avoir de différence d'activité entre les deux énantiomères. Le produit utilisé est le racémique. Seule l'amodiaquine est recommandée par le PLNP en association avec l'artémisinine comme médicament de première intention dans le traitement de l'accès palustre simple.

Amodiaquine

L'amodiaquine est une amino-4-quinoléine faisant partie des premiers antipaludiques de synthèse isolés pendant la seconde guerre mondiale.

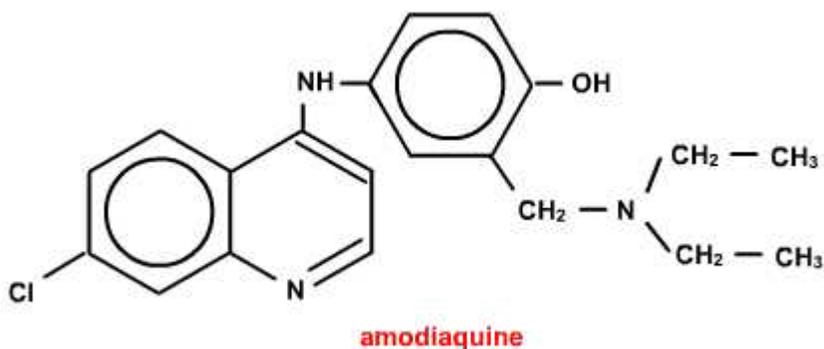


Figure 2 : Structure chimique de l'Amodiaquine (C₂₀H₂₂ClN₃O)

L'amodiaquine est le 4-(7-chloro-4-quinolyamino)-2-(diéthylaminométhyl)phénol.

Propriétés physico-chimiques

L'amodiaquine est une poudre jaune très pâle, inodore, insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool. La dichlorhydrate d'amodiaquine est facilement soluble dans l'eau et l'alcool et pratiquement insoluble dans l'éther.

Pharmacocinétique

Elle est bien absorbée, dans les mêmes proportions que la chloroquine. Elle est largement distribuée dans l'organisme. La concentration dans les érythrocytes sains est deux fois supérieure à celle obtenue avec la même quantité de chloroquine. L'amodiaquine est rapidement et complètement métabolisée. Deux heures après une prise orale, on ne retrouve plus dans le sang que des métabolites dont le principal est le monodéséthyl-amodiaquine, qui serait responsable pour partie de l'activité schizonticide *in-vivo*; une prise unique orale de 0,6 g d'amodiaquine base donne à 2 heures un pic plasmatique de 240 µg/L du métabolite. Seul un faible pourcentage d'amodiaquine est excrété sous forme inchangée dans les urines.

La demi-vie d'élimination plasmatique du monodéséthyl-amodiaquine varie de 1 à 10 jours. La décroissance plasmatique s'effectue selon un modèle tri-exponentiel : première phase d'élimination rapide de 24 heures, à l'issue de laquelle le taux est d'environ 37%, baisse plus lente jusqu'au 7^{ième} jour où le taux résiduel est de 10%, enfin taux très faible pendant une quinzaine de jours. Le volume de distribution est de 4-128 L/kg.

Mécanisme d'action

Le mécanisme précis de l'activité antipaludéenne est imparfaitement connu. Il serait analogue à celui de la chloroquine. L'amodiaquine a une action schizonticide sur *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. Elle est active contre des souches de *P. falciparum* chloroquino-résistantes.

L'amodiaquine est active sur les 4 espèces plasmodiales.

L'analyse de corrélation entre le niveau de résistance des parasites *in-vitro* à la chloroquine et à l'amodiaquine indique un mode de résistance commun. Ainsi, la variation du niveau de sensibilité à l'amodiaquine, est explicable par le niveau de sensibilité à la chloroquine. Ces arguments sont plutôt en faveur d'un mécanisme commun de résistance entre la chloroquine et l'amodiaquine. Cependant l'expérience clinique ne confirme pas une résistance croisée fréquente entre la chloroquine et l'amodiaquine. L'Amodiaquine est efficace sur les parasites présentant une résistance modérée à la chloroquine. Elle est moins chère et n'a pas le goût amer de la chloroquine, un avantage pour son utilisation pédiatrique ([6]).

Toxicité

L'amodiaquine présente les mêmes effets indésirables que la chloroquine, mais son utilisation en prophylaxie est généralement associée à une plus grande incidence d'hépatite et d'agranulocytose. Plusieurs cas d'hépatites cytolytiques, en général mineures mais parfois fulminantes et mortelles ont été observées après prophylaxie prolongée par l'amodiaquine et quelques cas d'accidents hématologiques sévères, voire mortelles (leucopénies, agranulocytoses) ont été signalée. Le mécanisme de l'induction de l'agranulocytose est mal connu, à part un effet antiméiotique du médicament.

Le mécanisme de l'hépatotoxicité est inconnu, un mécanisme immunologique peut expliquer quelques manifestations extra hépatiques, due probablement à une hypersensibilité. Cependant un mécanisme toxique n'est pas exclu. Rarement on peut observer un prurit, des éruptions cutanées ou une pigmentation ardoisée, en particulier des doigts et des muqueuses [2].

Aux doses élevées et lors de traitements prolongés, risque de troubles digestifs ; troubles oculaires de type et de gravité variables : troubles transitoires de l'accommodation, opacifications cornéennes régressant à l'arrêt du traitement, exceptionnelles rétinopathies irréversibles, justifiant une surveillance ophtalmique particulière; rarement neuromyopathie. L'amodiaquine peut être responsable d'hépatite et/ou d'agranulocytose. Il convient de ne pas l'associer à des médicaments hépatotoxiques ou susceptibles d'entraîner une agranulocytose. La toxicité aiguë de l'amodiaquine paraît être différente de celle de la chloroquine. En effet, il n'y a pas d'effets cardio-vasculaires rapportés après surdosage en amodiaquine. Cependant, l'intoxication à l'amodiaquine semble être moins fréquente que celle due à la chloroquine. L'amodiaquine peut être responsable d'hépatite et/ou d'agranulocytose. Il convient de ne pas l'associer à des médicaments hépatotoxiques ou susceptibles d'entraîner une agranulocytose.

Formes galéniques

L'amodiaquine est disponible sous forme de chlorhydrate d'amodiaquine :

Flavoquine[®] : Comprimé sécable à 200 mg : Boîte de 16. (soit en amodiaquine base : 153 mg/comprimé).

L'amodiaquine est prescrite dans le traitement de l'accès palustre et elle conserve une activité sur de nombreuses souches de *P. falciparum* résistante à la chloroquine. La crainte de sa toxicité hématologique et hépatique, observée en prophylaxie, en limite son utilisation dans cette indication.

En dehors du paludisme, l'amodiaquine est utilisée comme :

- amoebicide tissulaire : traitement de l'abcès amibien du foie.
- antiprotozoaire actif contre *Giardia intestinalis*.

L'amodiaquine est vendue en spécialité comme Basoquin[®], Flavoquine[®], et Camoquin[®].

4.5.1.2. Les dérivés de l'artémisinine

Les dérivés de l'artémisinine utilisés depuis 1979 comprennent l'artémisinine, l'artéméther, l'artéether, et l'artésunate [18]. Les dérivés de l'artémisinine, actifs sur tous les stades du cycle érythrocytaire et sur les gamétocytes réduisent rapidement la charge parasitaire et limitent la transmission de l'espèce.

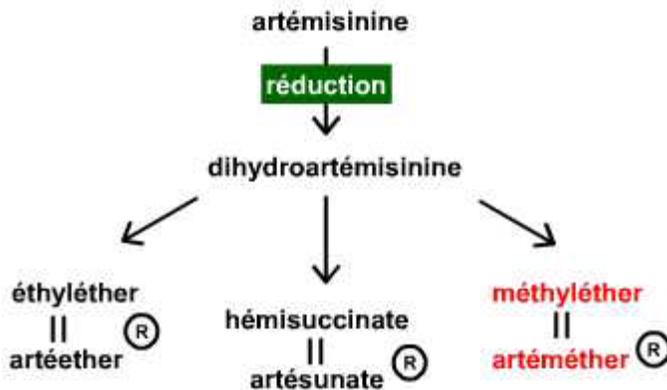


Figure 3 : Schéma de classification des différents dérivés de l'artémisinine

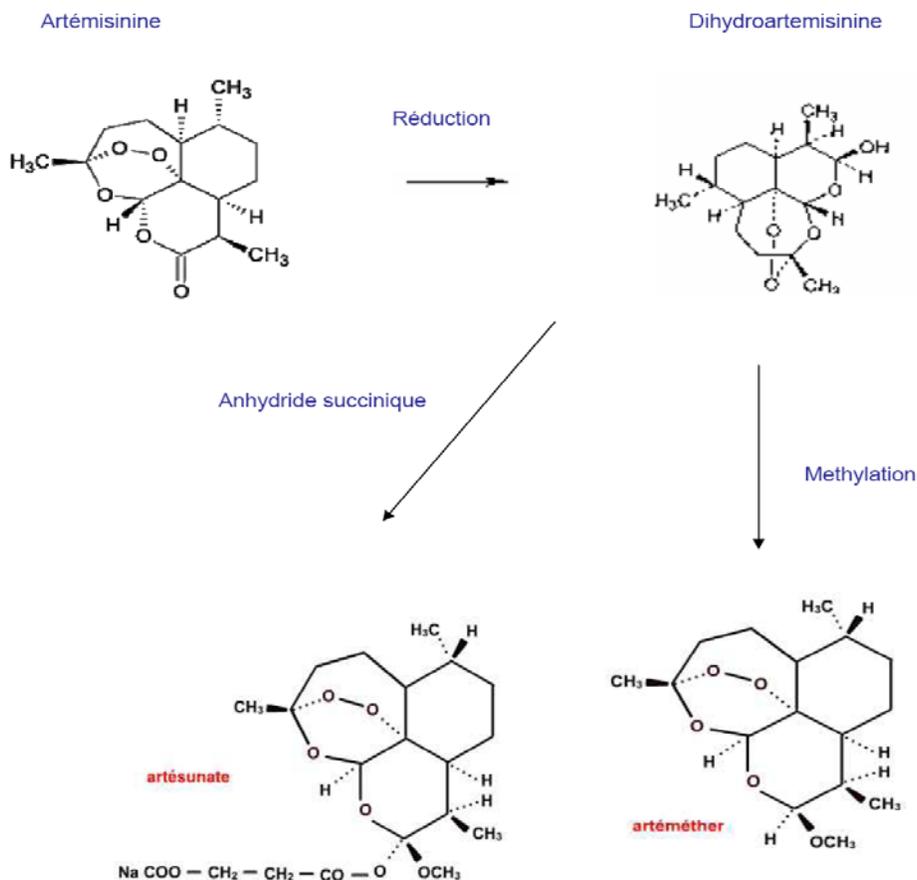


Figure 4 : Structures chimiques des artémisinines [19]

L'artémisinine est une lactone sesquiterpénique contenant un radical peroxyde qui n'a aucune parenté structurale avec un antipaludéen connu. Le Qinghaosu, dérivé de la plante cultivée *Artemisia annua*, est offert sous plusieurs formes. La molécule mère artémisinine (préparations orales, parentérales et suppositoires) ou trois dérivés semi-synthétiques, soit un hémisuccinate hydrosoluble (artésunate) pour administration parentérale ou orale et deux composés liposolubles, artéméther et artééther, pour injection intramusculaire. Toutes les préparations ont été étudiées et utilisées seulement à des fins thérapeutiques. Leur emploi est recommandé uniquement dans le cadre d'un traitement curatif et non pour la chimio suppression.

En pratique, seuls l'artéméther, l'artésunate et la dihydroartémisinine sont recommandés en association pour le traitement de l'accès palustre simple et/ou compliqué.

Leur mécanisme d'action est complexe et 3 hypothèses sont avancées :

- endoperoxydes : génération de radicaux actifs d'oxygène (o-) aboutissant à la mort du parasite ;
- pouvoir alkylant de l'artémisinine entraînant la formation d'adduits covalents avec l'hème et l'hème polymérase ;
- action sur la PfATPase 6 (SERCA).

4.5.1.2.1 Artéméther

L'artéméther est une substance demi-synthétique issue de l'artémisinine, qui offre aujourd'hui une alternative à la quinine dans le traitement des accès palustres graves causés par des formes résistantes. L'artéméther dérive d'un extrait d'une herbe chinoise, *Artemisia annua L.* (armoïse amère ordinaire), "qinghao" en chinois; cet extrait est l'artémisinine, "qinghoasu", c'est-à-dire extrait de qinghao. La plante, qui appartient à la famille des *Asteraceae*, est utilisée en médecine traditionnelle chinoise depuis plus de 2000 ans, sa présence figurant dans une formulation datant de 168 av. J-C. L'isolement de l'artémisinine et ses actions antipaludiques sont étudiés depuis 1973.

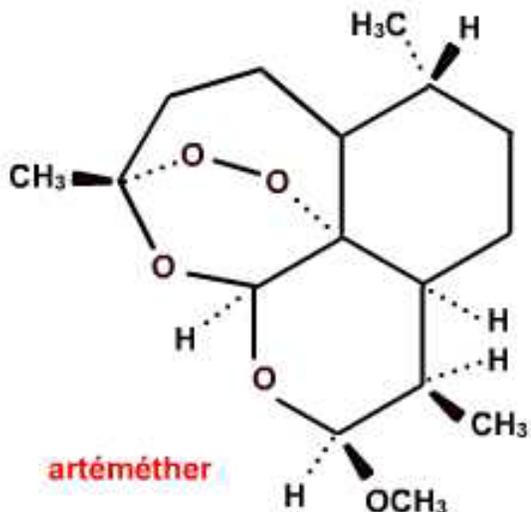


Figure 5 : Structure chimique de l'artéméther

C'est le dihydroartémisinine méthyl éther (3R-(3R,5aS,6S,8aS,9R,10R,12S,12aR**))-Decahydro-10-méthoxy-3,6,9- triméthyl-3,12-epoxy-12H-pyrano(4,3-j)-1,2-benzodioxépine.

L'artéméther (C₁₆H₂₆O₅) a une masse moléculaire de 298 et son point de fusion se situe à 86/87°C. L'artéméther est le dérivé méthylique de l'artémisinine ; l'artémisinine est une lactone sesquiterpénique portant un groupement peroxyde. Elle est réduite par le borohydrure de soude en dihydroartémisinine. Il existe deux formes épimériques possibles ; c'est le bêta artéméther qui est employé.

Propriétés physico-chimiques

L'artéméther est une poudre blanche, faiblement soluble dans l'eau, soluble dans la plupart des solvants organiques (dichlorométhane, acétone), présente une bonne stabilité thermique à température ambiante, présence d'une chaîne endoperoxyde, nécessaire à l'activité antipaludique.

Paluther[®] mise sur le marché en 1994 :

Ampoules injectables à usage intra musculaire,

Ampoules à 80 mg, Paluther 80, sous 1 ml (boite de 6 ampoules),

Ampoules à 40 mg, Paluther 40, sous 0,5 ml (boite de 6 ampoules).

Artéméther 80 : boite de 5 ampoules

Artéméther 20 : pédiatrique boite de 10 ampoules de 1 ml

Artésiane[®]: suspension buvable, 300mg dans 100 ml

Pharmacocinétique

L'artéméther est résorbé par la muqueuse digestive et peut s'utiliser par voie orale ainsi que par voie rectale (validation en cours). L'artéméther se lie aux protéines plasmatiques à environ 70%, Il se distribue en parts égales entre plasma et érythrocytes, il diffuse faiblement dans le liquide céphalo-rachidien.

L'artéméther est rapidement transformé en dihydroartémisinine par le foie ; cette déméthylation est réalisée par le cytochrome P450 3A4 ; elle est modulée par les substances susceptibles d'induire ou inhiber la production de cette enzyme. La dihydroartémisinine est 100 à 200 fois plus active que l'artéméther.

L'artéméther est excrété par voie rénale et biliaire, sous forme de dérivés (dihydroartémisinine) en partie glycuconjugués.

La demi-vie d'élimination de l'artéméther est de 4 à 11 heures, celle de la dihydroartémisinine de l'ordre de 4 heures. Le volume de distribution de l'artémisinine est de 37l/kg chez l'homme.

Mécanisme d'action

Il n'est encore qu'imparfaitement connu. L'artéméther possède un pont endoperoxyde dont l'ouverture entraîne la production de radicaux libres. Il en résulte des perturbations cellulaires pour le parasite avec entre autres des modifications de la membrane nucléaire, du réticulum endoplasmique, des cassures des membranes mitochondriales, des agrégations des ribosomes dont la conséquence est une diminution de la synthèse protéique (authentifiée expérimentalement par la baisse de l'incorporation de H3 hypoxanthine).

L'artéméther est un schizonticide. Il possède également des effets gamétocytocides.

Autres effets : actions sur *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Schistosoma spp*, action antimitotique. Il n'existe pas de résistances connues de *Plasmodium* vis-à-vis de l'artéméther.

Indications

Accès palustre grave à *Plasmodium falciparum*.

Accès palustre suspect de résistance aux autres antipaludiques.

Modalités d'emploi

Utilisation par voie intramusculaire :

Adulte 160 mg le 1^{er} jour et 80 mg pendant 4 jours

Enfant 0,2 mg/kg le 1^{er} jour et 1,1 mg/kg pendant 4 jours.

Contre-indications

Paludisme sans signe de gravité, non résistant.

Grossesse (sauf cas de nécessité).

Effets indésirables

Troubles de la lignée érythrocytaire: baisse passagère du taux de réticulocytes, leucopénie troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) élévation sérique des transaminases hépatiques, bradycardie avec allongement de QT, bloc auriculo-ventriculaire 1^{er} degré.

Interactions médicamenteuses

Interaction avec les inducteurs/inhibiteurs enzymatiques, augmentation de la biodisponibilité orale de l'artéméther sous l'effet du jus de pamplemousse, attribuée à l'inhibition de cytochromes P450 3 A de la muqueuse intestinale, diminuant la biotransformation du médicament. La cinétique et l'élimination de la dihydroartémisinine sont inchangées. Baisse de concentration plasmatique de la méfloquine en cas de co-administration.

Toxicité aiguë

Neurotoxicité avec une variabilité d'espèce : signes de nécrose neuronale dans le tronc cérébral et le cervelet surtout constatés chez le chien.

4.5.1.2.2. Artésunate

L'artésunate est un dérivé synthétique de l'artémisinine, moins toxique, actif par voie orale, pour lequel il n'y a pas actuellement de résistances décrites. L'artésunate dérive d'un extrait d'une herbe chinoise, *Artemisia annua* L. (armoise amère ordinaire), "qinghao" en chinois ; cet extrait est l'artémisinine, "qinghoasu", c'est-à-dire extrait de qinghao. La plante, qui appartient à la famille des *Asteraceae*, est utilisée en médecine traditionnelle chinoise depuis plus de 2000 ans, sa présence figurant dans une formulation datant de 168 av. J-C. L'isolement de l'artémisinine et ses actions antipaludiques sont étudiés depuis 1973.

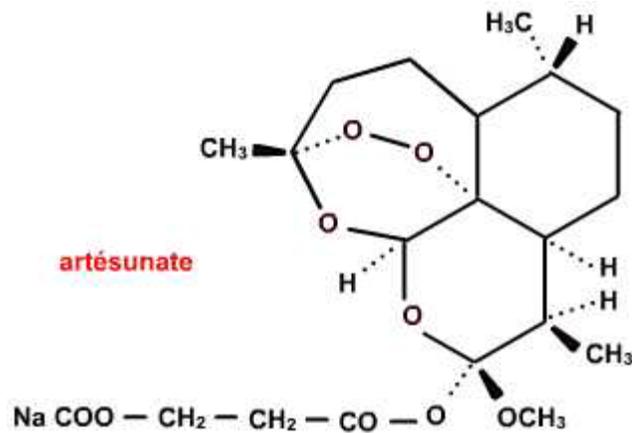


Figure 6 : Structure chimique de l'artésunate

L'artésunate est un ester de la dihydroartémsine et est aussi connu sous le nom d'acide artésunique. L'artésunate est soluble dans l'eau et injectable par voie veineuse. En solution aqueuse il s'hydrolyse rapidement avec perte du radical succinate.

Noms commerciaux : Arsumax[®], Plasmotrim[®], Arinate[®], Rectocaps[®]

L'artésunate a été mise sur le marché en 1996. Cependant, suite aux recommandations de l'OMS, la plupart de ces dérivés en monothérapie ont été retirés du marché.

Pharmacocinétique

L'artésunate est résorbé par la muqueuse digestive de façon rapide mais incomplète, les concentrations maximales étant atteintes en moins d'une heure. L'artésunate est très rapidement transformé en dihydroartémisinine, se comportant comme une pro-drogue. L'artésunate s'élimine rapidement de l'organisme sous forme de dihydroartémisinine.

Mécanisme d'action

Il n'est encore qu'imparfaitement connu. L'artésunate possède un pont endoperoxyde dont l'ouverture entraîne la production de radicaux libres. Il en résulte des perturbations cellulaires pour le parasite avec entre autres des modifications de la membrane nucléaire, du réticulum endoplasmique, des cassures des membranes mitochondriales, des agrégations des ribosomes dont la conséquence est une diminution de la synthèse protéique (authentifiée expérimentalement par la baisse de l'incorporation de H3 hypoxanthine).

L'artésunate est un schizonticide. Il possède également des effets gamétocytocides. Il n'existe pas de résistance décrite à l'artésunate.

Indication et contre-indication

L'artésunate est indiqué en cas d'accès de paludisme grave à *Plasmodium falciparum* et dans le traitement de l'accès de paludisme résistant aux autres traitements antipaludiques.

Elle est contre-indiquée au cours du premier trimestre de la grossesse.

Effets indésirables

L'artésunate est un médicament bien toléré dans l'ensemble. Il entraîne une baisse du taux de réticulocytes, de leucocytes et une élévation transitoire des transaminases au niveau sérique.

4.5.1.2.3. Dihydroartémisinine (C₁₅H₂₄O₅)

La dihydroartémisinine est le métabolite actif de tous les dérivés d'artésunate et d'artéméther et est fabriquée en Chine comme un antipaludique *per os* [20].

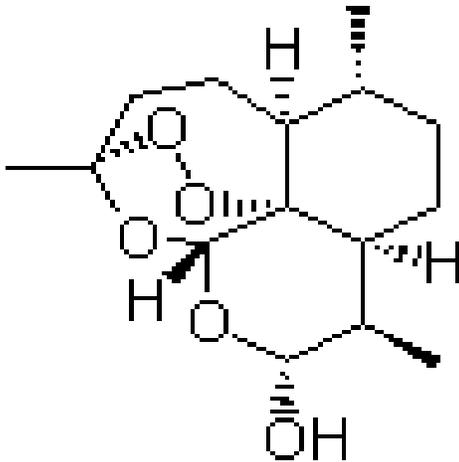


Figure 7 : Structure chimique de la dihydroartémisinine

La dihydroartémisinine est le 3R,5aS,6R,8aS,9R,10S,12R,12aR)-Decahydro-3,6,9-triméthyl-3,12-époxy-12H-pyrano(4,3-j)-1,2-benzodioxépin-10-ol.

Tous ces dérivés semblent être également bien tolérés lors de leur utilisation durant la grossesse (à partir du deuxième trimestre). Ils constituent le traitement de choix du paludisme grave chez la femme enceinte à cause de leur efficacité, de leur meilleure tolérance et aussi de leur facilité d'administration par rapport à la quinine [16]. Cependant, aucune étude n'avait un échantillonnage

suffisant pour éliminer toute possibilité d'effets indésirables au cours du second et troisième trimestre de grossesse et il n'y a pas d'assez d'évidences pour chercher et établir le profil du

risque/bénéfice des dérivés de l'artémisinine chez les femmes enceintes particulièrement au cours d'une exposition au premier trimestre [21].

Les dérivés de l'artémisinine contiennent un pont endopéroxyde qui est la clé de leur activité antipaludique. Le défi majeur pour leur synthèse chimique est comment insérer ce pont dans les composés synthétiques. Les dérivés de l'artémisinine en tant que classe thérapeutique ont souffert sur le plan chimique (semisynthétiques, problèmes de pureté et de coût), sur le plan biopharmaceutique (une mauvaise biodisponibilité et une pharmacocinétique limitée), et thérapeutique (non-adhérence au traitement avec des régimes thérapeutiques longs et recrudescence) qui limitent leur potentiel thérapeutique. A titre d'exemple, 250 kg de feuilles d'*Artemisia annua* sont nécessaires pour obtenir 4 à 5 kilos d'extrait brut d'artémisinine, qui lui-même donne environ 1 kg d'artémisinine pure [22].

Tous ces facteurs expliquent en majorité pourquoi les médicaments à base d'artémisinine sont extrêmement chers pour les pays d'endémie palustre. En comparaison avec les dérivés semisynthétiques de l'artémisinine, le composé 1, 2, 4-trioxolane (appelé aussi trioxolane 7 ou OZ277 ou RBX11160) a une structure simple, une synthèse possible à grande échelle et à faible coût, une activité antipaludique *in-vitro et in-vivo*, une toxicité faible et un profil biopharmaceutique supérieurs aux composés semisynthétiques. Après les tests précliniques, ce composé a commencé à être testé en phase II chez l'homme en Thaïlande en 2004.

Les seules contre-indications des dérivés de l'artémisinine concernent l'allergie et le premier trimestre de grossesse [21] ; [23]. Leur utilisation doit être limitée chez la femme enceinte aux seuls cas de paludisme grave en absence de données et d'autres traitements efficaces disponibles [16].

En dehors du traitement antipaludéen, les dérivés d'artémisinine sont efficaces contre les formes immatures de *Schistosoma japonicum* et *S. mansoni*, et se sont montrés efficaces comme agents chimioprophylactiques contre ces deux infections. Il serait intéressant de noter que l'usage à long terme de l'artémisinine pourrait induire la survenue ou la sélection de

Plasmodium résistants. L'artésunate a aussi démontré une activité anti-cellules cancéreuses [24,25] et contre *Trypanosoma cruzi* et *T. brucei rhodesiense*.

4.5.1.3. Associations à base d'artémisinine

4.5.1.3.1. Définition de CTA

C'est une combinaison ou association de deux antipaludiques dont l'un des composants est forcément un dérivé de l'artémisinine ou l'artémisinine lui-même et l'autre un antipaludique habituellement utilisé en monothérapie.

Comme dans la prise en charge des affections bactériennes, l'association de plusieurs molécules antipaludiques vise à améliorer l'efficacité du traitement, dans certains cas par synergie potentialisatrice, en rendant de toute façon hautement improbable l'émergence de résistance [16]. Idéalement le régime thérapeutique doit être sûr et bien toléré (pas d'effets secondaires sérieux, ni d'évènements fatals adverses), stable (pas de problème de stockage en terme d'humidité et de température), efficace (taux de guérison au moins égale à 75-90%), pouvant être administré par voie orale, rectale ou parentérale (régime utilisable en toute circonstance), disponible en monodose (pour minimiser l'inobservance du traitement, possibilité d'administration par des illettrés à domicile, ou à défaut un régime simple court ≤ 3 jours), efficace contre tous les stades de développement du parasite (l'effet gamétocytocide pourrait réduire la transmission si le médicament est utilisé à large spectre), non susceptible d'induire la résistance (le médicament doit en tout cas minimiser le développement ou le taux d'acquisition de la résistance par les parasites) et accessible à tous (coût et disponibilité géographique) [16].

4.5.1.3.2. Le principe des CTA

C'est d'associer un dérivé de l'artémisinine à action rapide, mais de courte durée avec un autre partenaire à action lente mais prolongée (7 jours).

Les principes actifs contenus dans le régime doivent avoir une demi-vie d'élimination pareille et ne présenter aucune autre interaction pharmacocinétique négative significative sur le plan

clinique (parce que les parasites exposés à des concentrations décroissantes d'un des principes actifs en combinaison sont plus susceptibles d'être transmis si la sélection pour la résistance à ce principe actif prenait place). Ils doivent avoir un mode d'action indépendant (réduire la chance de survenue de résistance), agir synergistiquement *in-vivo* (augmente l'efficacité d'une seule goutte), et être produits sous forme de combinaison de dose fixe dans une seule formulation (éviter le risque qu'une seule part du médicament associé à été pris). Quand combinés, le potentiel d'être nocif, causé en combinant les effets secondaires de plus d'un principe actif ou en générant de nouveaux effets secondaires à travers une interaction médicamenteuse imprévisible doivent être pesé contre le bénéfice potentiel de la combinaison [16].

4.5.1.3.3. Le but des CTA

- Augmenter l'efficacité thérapeutique des deux médicaments
- Raccourcir la durée du traitement
- Retarder l'apparition de la résistance des parasites à cette combinaison.

Donnés seuls, les dérivés de l'artémisinine doivent être administrés pendant 7 jours pour avoir un taux de succès optimum. Les régimes de cinq jours donnent un taux de guérison faible et les régimes de trois jours d'artémisinine en monothérapie sont associés à un taux d'échec très élevé (40-80%) chez les patients sans immunité [26].

Combiner un dérivé d'artémisinine avec un autre antipaludique qui est lentement éliminé permet le traitement complet sur trois jours et est maintenant considéré comme le traitement de choix du paludisme à *P. falciparum* [2,27]. Deux moyens peuvent être utilisés afin de protéger les dérivés de l'artémisinine en les associant avec une molécule : d'une demi-vie supérieure à 24 heures encore efficace en monothérapie.

Les associations à base d'artémisinine sont :

- Artéméther-Luméfantrine
 - Coarteme 20 /120mg (boite de 8 comprimés, de 16 comprimés et de 24 comprimés)
 - Artefan 20/120mg (boite de 2x8 comprimés)

- Artefan 40/240mg (boite de 2x8 comprimés)
- Coartesiane suspension (flacon de 120 et de 60ml)

- Artésunate-Amodiaquine

- Arsucam avant 7 ans (boite de 6 comprimés)
- Arsucam 7 à 13 ans (boite de 12 comprimés)
- Arsucam après 13 ans (boite de 24 comprimés)
- Arinate adulte (boite de 3x12 comprimés)
- Arinate enfant (boite de 3x6 comprimés)
- Falcimon Kit 1 à 6 ans (boite de 6 comprimés)
- Falcimon Kit 7 à 13 ans (boite de 12 comprimés)
- Falcimon Kit adulte (boite de 24 comprimés)
- Coarsucam 25/675
- Coarsucam 50/135
- Coarsucam 100/270
- Troartequin (boite de 6+6 comprimés)
- Troartequin (boite de 3+3 comprimés)

- Artésunate plus Sulfadoxine-Pyriméthamine

- Artesunate –SP pédiatrique (boite de 9x8 comprimés)
- Coarinate enfant (boite de 6 comprimés)
- Coarinate enfant dose fixe (boite de 3 comprimés)
- Coarinate adulte dose fixe (boite de 6 comprimés)
- Artecospe enfant (boite de 6x2 comprimés)
- Artecospe adulte (boite de 6x3 comprimés)
- Arsunate Denk plus junior (boite de 6 comprimés)
- Arsunate Denk 200 plus (boite de 6 comprimés)
- Arsunate Denk 100 plus (boite de 6 comprimés)

- -Artésunate plus méfloquine

- Artéquin pédiatrique poudre (boite de 3 comprimés)
 - Artequin 300/750 enfant (boite de 3+3 comprimés)
 - Artéquin 600/750 (boite de 6 comprimés)
 - Artéquin 300/350 (boite de 6 comprimés)
 - Artéquin 600/1500 adulte (boite de 3+3 comprimés)
- -Dihydroartemisinin-Piperaquine

Les options thérapeutiques actuellement recommandées par l'OMS sont les suivantes :

- artéméther-luméfantrine, (dans tous les pays du monde)
- artésunate plus amodiaquine (dans les zones où le taux de succès thérapeutique de l'amodiaquine en monothérapie est supérieur à 80%),
- artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine (SP ; dans les zones où le taux de succès thérapeutique de la SP en monothérapie est supérieur à 80%),
- artésunate plus méfloquine (données de toxicité insuffisantes pour recommander son utilisation en Afrique) qui est contre-indiquée en cas d'épilepsie.

Au Mali, l'association sulfadoxine-pyriméthamine est actuellement préconisée pour le traitement intermittent préventif chez les femmes enceintes.

L'association amodiaquine plus sulfadoxine-pyriméthamine est une option intérimaire réservée aux pays qui, pour quelque raison que ce soit, sont dans l'impossibilité d'adopter les ACT immédiatement [8] et dans les zones où l'amodiaquine et la SP restent très efficaces.

4.6. Problème global de la chimiorésistance

4.6.1. Définition

La chimiorésistance a été définie par l'OMS comme « la capacité des souches de parasites de survivre et ou de se multiplier malgré l'administration et l'absorption de l'antipaludique à des doses égales ou supérieures aux doses généralement recommandées mais dans la limite de tolérance du sujet » (4)

4.6.2. Répartition mondiale de la pharmaco résistance

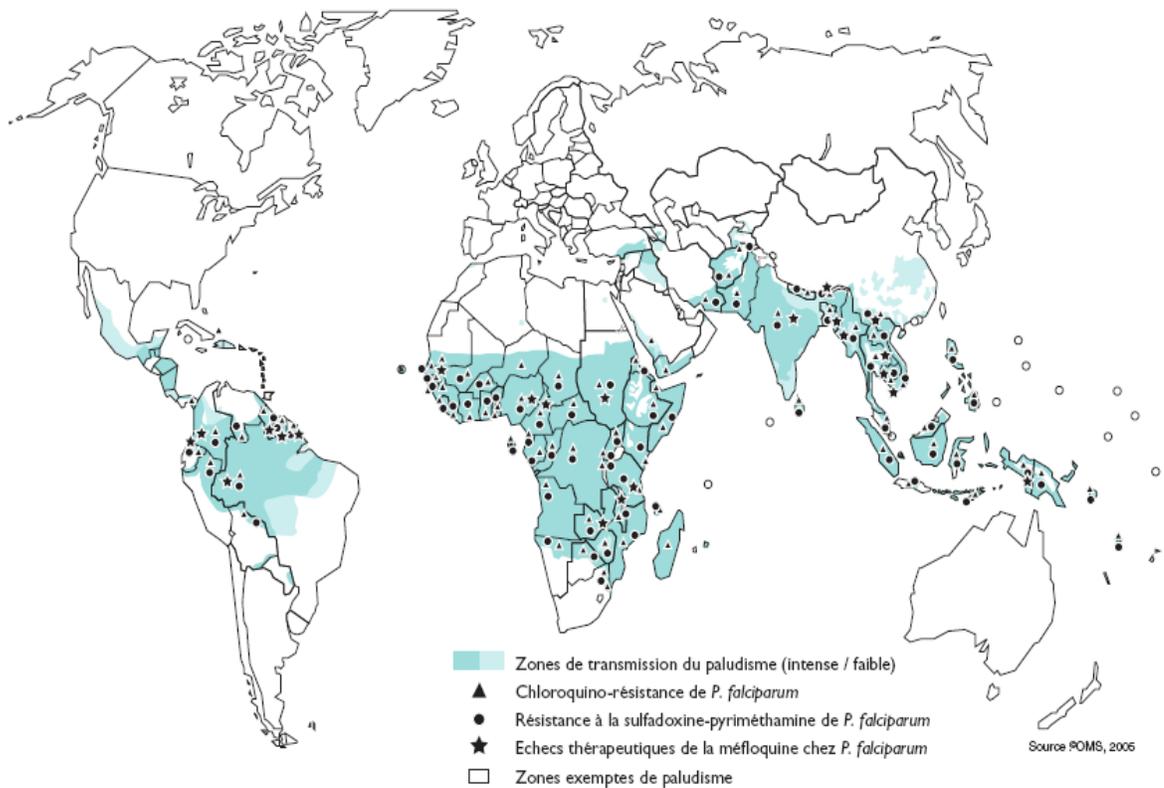


Figure 8 : Répartition mondiale de la chimiorésistance aux antipaludiques (source : [8])

Les souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine ont été suspectées pour la première fois en Thaïlande en 1957 et trouvées chez les patients en Colombie et en Thaïlande en 1960 (40 ; 19). Depuis, la résistance à ce médicament a été propagée mondialement et il y a maintenant un niveau élevé de résistance à la chloroquine en Asie du sud-est, en Asie du sud, Océanie, le bassin amazonien et quelques régions côtières de l'Amérique du sud. Des données moléculaires actuelles ont clairement démontré que la chloroquinorésistance ainsi que la résistance à la pyriméthamine se sont propagées en Afrique à partir de l'Asie du sud-est.

En Afrique, la chloroquinorésistance a été documentée pour la première fois en République unie de Tanzanie en 1978 et a progressé en s'intensifiant pendant les 20 dernières années. Dans la plupart des pays d'Afrique de l'est et en Éthiopie, plus de 50% des patients

actuellement ont une parasitémie récurrente avec symptômes au 14^e jour du traitement [4]. Des niveaux de résistance modérés ont été trouvés en Afrique centrale et en Afrique du sud. En Afrique de l'ouest, les taux de chloroquinorésistance varient largement, mais tendent à être plus faibles qu'en Afrique centrale et australe et aucun changement n'a été apporté dans la politique de médicament de première intention.

Entre 1978 et 1998, les parasites résistants ont été reportés dans tous les pays de l'Afrique tropicale. Dans chaque pays nouvellement infecté, la chloroquinorésistance a progressée de 3 différentes voies :

- elle a progressé dans un nombre important de localités et de régions à l'intérieur d'un pays,
- la prévalence des souches chloroquinorésistantes dans chaque région a augmenté,
- le degré de résistance s'est intensifié, avec une réduction de la résistance de type RI en faveur de la résistance de type RII ou RIII.

4.6.3. Chimiorésistance et propriétés pharmacologiques des antipaludiques

Les facteurs pharmacologiques qui influencent le taux de développement de la résistance incluent les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamique, ainsi que les propriétés intrinsèques du médicament à générer la résistance. La pharmacocinétique du médicament et l'efficacité à tuer le parasite sont liés intimement dans la détermination de la pression sélective de la chimiorésistance. Les médicaments ayant un temps de demi-vie long dans l'organisme et un faible taux de réduction de la biomasse parasitaire sont vulnérables à la résistance. Également vulnérables sont les médicaments contre lesquelles la résistance se développe à partir d'un seul point de mutation ponctuelle au niveau de la cible du médicament (aussi connue sous le vocable de mutation ponctuelle «*single nucleotide polymorphism* ou SNP, prononcé *snips*», tels les antifolates ou l'atovaquone. [28].

Le profil pharmacocinétique idéal d'un antipaludique doit comprendre :

- a) une biodisponibilité rapide au dessus du seuil de concentration minimale inhibitrice,

b) la maintenance du niveau de ce médicament durant le temps nécessaire pour tuer tous les parasites de l'infection initiale,

c) une chute rapide des concentrations sous-sélectives. De tel profil peut être clairement difficile à avoir et nous devons nous efforcer à équilibrer les avantages des médicaments à élimination lente (prévoyant un taux de guérison après un régime de dosage pratique) contre les inconvénients (la pression sélective des concentrations subthérapeutiques).

4.6.4. Chimiorésistance et transmission du paludisme

La chimiorésistance est aussi plus directement associée à un potentiel d'accroissement de la transmission en augmentant le portage de gamétocytes. Ceci peut avoir comme conséquence un temps de clairance plus long de parasites, qui sont associés à un portage de gamétocytes, ou à une fréquence élevée de recrudescence des infections ; lesquelles sont deux fois plus susceptibles de produire des gamétocytes plus que les infections primaires ([29].

Un facteur déterminant du développement de la résistance est l'auto fertilisation qui survient entre les gamétocytes mâle et femelle quand ils sont ingérés par le moustique durant son repas sanguin[30]. De tels assortiments déterminent les mutations qui sont portées par les générations de parasites successives qui sont transmises aux progénitures. Dans ce processus, l'intensité de la transmission joue un rôle critique non encore déterminé, qui est principalement relative au nombre de clones de parasites portés par chaque individu.

Il semble évident empiriquement que la vitesse à laquelle la chimiorésistance se propage à travers la population, et sa stabilité après cela, est influencée grandement par l'intensité de la transmission. Il est possible que la résistance émerge et se propage plus rapidement dans les régions de faible transmission, où on a un nombre faible de parasites exposés à une pression intense médicamenteuse.

4.6.5. Chimiorésistance et comportement humain (actions iatrogènes)

La manière dont le personnel sanitaire et les patients utilisent les antipaludiques joue un important rôle dans la détermination du temps de vie thérapeutique des médicaments. Un intérêt particulier est la manière dont les politiques médicamenteuses sont formulées et implantées et l'étendue de la politique officielle qui peuvent influencer la pratique : spécialement, soit les médicaments sont seulement disponibles chez les prescripteurs ou soit ils sont facilement disponibles sur les marchés libres ; soit les antipaludiques sont prescrits sur la base de suspicion clinique seule ; l'étendu avec lequel les pourvoyeurs (formels ou informels) et les utilisateurs des antipaludiques adhèrent aux recommandations officielles ; soit le coût ou la complexité des régimes recommandés pourront encourager un dosage incomplet ou une mauvaise utilisation [12].

La voie par laquelle les populations utilisent les antipaludiques affecte significativement la sélection de la pression médicamenteuse.

Plusieurs comportements entraînent une exposition des parasites à des doses inadéquates ou sub-optimales, lesquelles facilitent le développement de la résistance. Un exemple est l'interaction entre les perceptions de la population sur la maladie et la probabilité de compléter le schéma correct du traitement. La plupart des populations africaines perçoivent la maladie en termes de symptômes que de causes, la perception communautaire de la maladie et leurs pratiques relatives au traitement de ces symptômes peuvent différer grandement des définitions de la médecine dite conventionnelle sur les symptômes du paludisme maladie. Une fois que les symptômes disparaissent la maladie est perçue comme guérie. Les patients s'auto-traitent avec les médicaments qui produisent une rémission rapide des symptômes, bien que les dérivés de l'artémisinine apparemment agissent ainsi, peuvent plus rapidement stopper ces signes avant que la posologie correcte ne soit atteinte ; exposant de ce fait les parasites à des doses sub-optimales. Inversement les médicaments telle que la SP qui n'ont apparemment aucun effet antipyrétique direct, peuvent être perçus par les patients comme inefficaces alors qu'ils sont efficaces sur les parasites du paludisme.

D'autres causes d'une mauvaise observance incluent les schémas thérapeutiques longs, complexes, à coût élevé, et à effets secondaires nombreux [12]. De plus, les taux élevés d'échec thérapeutique peuvent entamer la confiance des patients dans le système de santé. Ce qui, causant davantage un retard à recevoir un traitement augmenterait potentiellement le taux d'épisodes palustres sévères et de cas de décès.

Sur une base individuelle, la première conséquence est la progression de la maladie vers les formes sévères, potentiellement mortelles ou laissant des séquelles neurologiques.

4.7. Politique actuelle de lutte contre le paludisme au Mali

Créé en 1993, le Programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) est un composant essentiel pour la planification, l'exécution et la coordination des activités de contrôle du paludisme au Mali [16]. Le but principal du PNLP est de réduire le fardeau socio-économique du paludisme en réduisant la morbidité et la mortalité avant 2030 pour que le paludisme ne soit plus un problème de santé publique. Des actions ont été engagées pour atteindre cet objectif. Un comité multisectoriel a été mis en place et des groupes de facilitateurs ont également été créés pour apporter un support technique. Le PNLP élabore des stratégies opérationnelles basées sur les recommandations en plus des lignes directrices (*Guidelines*) élaborées pour le personnel sanitaire afin de fournir un diagnostic rapide et/ou un traitement prompt approprié dans le contexte local [16].

Les objectifs de la politique nationale de contrôle du paludisme sous la direction du PNLP est de permettre aux populations à risque du paludisme infection d'avoir accès à des médicaments sûrs, de bonne qualité, efficaces, abordables et acceptables dans l'ordre de/d' :

- assurer une prise en charge rapide et efficace des cas individuels de paludisme,
- prévenir la progression de l'accès palustre simple vers les formes graves et compliquées, en évitant ainsi les décès,
- diminuer les épisodes cliniques du paludisme et réduire l'occurrence de l'anémie liée au paludisme chez les populations résidant dans les zones de forte transmission (sud du Mali),
- déduire les conséquences de l'infection placentaire par *P. falciparum* et l'anémie palustre maternelle à travers la chimioprophylaxie et le traitement intermittent durant la grossesse,

- ralentir le développement et l'expansion de la chimiorésistance [16]).

Le système de santé au Mali est décentralisé et opère à travers la participation communautaire. La Fédération nationale des associations de santé communautaire (FENASCOM) regroupe de nos jours 1 070 aires de santé pour 950 Associations de santé communautaire (ASACO) et autant de Centres de santé communautaires (CSCOM). Sur les 950 CSCOM, 850 centres sont fonctionnels dont 205 sont dirigés par un médecin et 53 se trouvent dans le seul district de Bamako [16]). Beaucoup de ces CSCOM ont été créés et sont dirigés par les communautés locales. Les secteurs public et privé travaillent indépendamment dans les mêmes régions.

Cependant, tous les secteurs ne sont pas très bien structurés et le déficit en équipement, en personnel (médecins, pharmaciens, infirmiers, sages-femmes), et en médicaments est crucial. Le système sanitaire requiert, d'une part, un support financier important, managérial et technique, et d'autre part, des ressources humaines pour manager les antipaludiques afin d'implémenter une politique viable. Possibilité qu'offrirait le contexte de décentralisation.

L'analyse du comportement du personnel sanitaire et des patients est essentielle dans le développement et dans l'implémentation de la politique rationnelle de l'utilisation des antipaludiques. Par exemple, les informations sur les facteurs qui influencent la reconnaissance et l'interprétation des fièvres chez les enfants par les parents et par les cliniciens, et leur choix des antipaludiques peuvent aider dans la formulation des lignes directrices pour améliorer l'adhésion des usagers et des patients et conduire à l'efficacité au traitement. Ceci à terme pourrait influencer le développement de la chimiorésistance.

Le rôle du PNLP au Mali est crucial pour assurer que le système de distribution des médicaments (dans les secteurs public et privé) reflète la politique de santé publique et que le traitement recommandé est disponible à travers tous les types de centres de santé à l'échelle nationale. L'usage au niveau communautaire et familial des antipaludiques est un important point d'entrée pour le contrôle du paludisme au Mali. [16].

De nos jours, il existe plus d'une vingtaine de médicaments (spécialités et génériques) contre le paludisme sur le marché malien. Dans beaucoup de villages maliens, les boutiques et les foires sont les principales sources d'achat des antipaludiques alors que dans les grandes villes, il existe toute une palette de médicaments antipaludiques dans les officines de pharmacie, sur les trottoirs et auprès des vendeurs ambulants. Cependant, le traitement proposé est le plus souvent inapproprié.

La multitude de schémas thérapeutiques utilisés engendre la survenue et l'expansion de la chimiorésistance. La clé du défi face au développement de la politique nationale des antipaludiques est d'avoir un équilibre entre deux principes essentiels, mais compétitifs : (i) assurer un traitement prompt et assurer une disponibilité des antipaludiques ayant une efficacité thérapeutique prouvée et, (ii) assurer une régulation adéquate et contrôlée de l'usage rationnel et équitable des antipaludiques.

Processus qui aura pour conséquence une réduction de la mortalité et en même temps un retardement de l'émergence de parasites résistants.

Le Mali fut engagé dans les activités de « Faire reculer le paludisme » depuis le sommet régional de consensus de Hararé en 1998. Comme la gestion effective des cas de paludisme demeure le socle du contrôle du paludisme dans plusieurs pays africains, la chimiorésistance est une importante barrière pour l'implémentation d'une véritable politique de contrôle du paludisme. En effet, le PNLP doit avoir, pour une efficacité d'action viable, un efficient système de surveillance qui doit être à mesure de produire des estimations sûres et actualisées sur la sévérité de la chimiorésistance. En absence de telles informations, il est impossible au département de la santé publique de concevoir et de promouvoir une politique rationnelle d'usage des antipaludiques de qualité [16]. Ce pour quoi, le PNLP a initié la gestion de ce système.

Les principales activités de contrôle du paludisme au Mali sont (i) la formation du personnel sanitaire (cliniciens, laborantins, infirmiers et sages-femmes) sur la gestion du paludisme simple et sévère (surtout chez les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes) avec un

protocole standard de surveillance de la chimiorésistance (par exemple le protocole OMS de 28 jours) ; (ii) la formation des techniciens sur le contrôle vectoriel ; (iii) la formation des responsables de santé communautaire sur l'imprégnation des rideaux et moustiquaires avec les insecticides et (iv) la formation des médecins en recherche opérationnelle. Depuis 1994, le PNLP a élaboré différents ordinogrammes sur le traitement du paludisme en fonction des niveaux sanitaires et du niveau de la chimiorésistance et des groupes à risque. En avril 2001, le gouvernement malien a annulé les taxes sur le matériel de contrôle du paludisme tel que les moustiquaires et les insecticides[31]. En janvier 2007, il a rendu gratuit le traitement du paludisme chez les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans. Le principal problème du PNLP est d'obtenir les informations épidémiologiques sur la chimiorésistance à travers le pays.

Un système de surveillance pour le monitoring de la chimiorésistance n'est réellement utile que s'il est soutenu dans le temps et s'il est représentatif des différents faciès éco-épidémiologiques, des caractéristiques démographiques du pays et des habitudes des personnes et des communautés en matière d'utilisation des antipaludiques. Ce système requiert une expertise en tests de chimio sensibilité, consomme suffisamment de temps et de ressources, et nécessite un personnel compétent et engagé pour coordonner les programmes opérationnels. Cependant, le PNLP en son sein ne dispose pas de l'expertise nécessaire (ressources humaines) et des ressources matérielles et financières de part son sous-équipement. La distribution des antipaludiques à travers le pays est très insuffisante et inégale. Aussi, le Mali manque de bons laboratoires structurés pour le diagnostic et le contrôle de qualité des antipaludiques. L'assurance de qualité est un important composant de la pré-régistration et de la surveillance du *post-marketing*. Une mauvaise qualité des antipaludiques diminue leur efficacité et affecte leur réputation en minant la politique de traitement. Pour qu'une politique de traitement antipaludique soit un succès, l'accessibilité à des médicaments essentiels de bonne qualité et à un service médical efficient sont essentiels.

5. Généralités sur la prescription et sur la dispensation des médicaments

L'ordonnance est une recommandation du médecin au patient. Elle concerne aussi bien la prescription de médicaments, les examens complémentaires, les règles hygiéno-diététiques, ou les soins paramédicaux. Chacune de ces rubriques doit faire l'objet d'une ordonnance particulière. L'examen du malade est obligatoire avant la rédaction d'une ordonnance. Le médecin est libre de ses prescriptions et doit les limiter à ce qui est nécessaire à la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins. Il existe quatre types d'ordonnances : l'ordonnance simple, l'ordonnance sécurisée, l'ordonnance bizona dans le cadre d'affections de longues durées et l'ordonnance des médicaments d'exception.

5.1. Rédaction de l'ordonnance

Les professionnels de la santé autorisés à rédiger une ordonnance sont les médecins, les chirurgiens dentistes, les sages-femmes et les vétérinaires.

Toute ordonnance doit être rédigée lisiblement et selon certaines règles afin d'être délivrée et correctement suivie. Elle doit comporter :

1/ Le nom et le prénom, la qualité du prescripteur, la signature du prescripteur immédiatement sous la dernière ligne, et la date du jour de la rédaction doivent être obligatoirement présents.

2/ Le malade doit être identifié par son nom, prénom, sexe, âge et si nécessaire, sa taille, son poids (important pour les enfants et sujets âgés).

3/ Le nom du produit prescrit (nom de spécialité ou nom de Dénomination Commune Internationale (DCI) du médicament, sa forme galénique (injectable, orale (comprimé, sachet, sirop), intradermique (patch, pommade), forme à libération immédiate ou prolongée, sa posologie, et son mode d'emploi).

4/ La posologie, la quantité de médicament à délivrer et/ou la durée du traitement et, éventuellement, le nombre de renouvellements. Il y a un problème de qualité pour plusieurs

CTA au Mali. Par exemple Coarinate est donné à la posologie de 1 comprimé d'Arinate et un comprimé de SP par jour pendant 3 jours. Alors que la SP doit être administrée en dose de 3 comprimés le premier jour et 1 comprimé d'Arinate pendant 3 jours.

Dans le cas de Coarsucam et d'Arsucam, il ya surdosage de l'amodiaquine administrée à la dose totale de 1836mg en 3 jours au lieu de 1500mg recommandée pour les Aminoquinoléines.

Si l'ordonnance est " incomplète ", les Caisses primaires d'assurance maladie peuvent refuser le remboursement des prescriptions.

Lorsque le médecin désire prescrire une posologie dépassant la posologie habituelle, il doit préciser " je dis " avec la posologie souhaitée inscrite en toutes lettres.

Si le médecin s'oppose à la substitution pharmaceutique par un générique, il doit préciser de façon manuscrite " non substituable " devant le nom de la spécialité.

La prescription s'intègre dans le devoir d'indépendance (technique comme morale) qui constitue la règle essentielle de la déontologie médicale.

Aspects législatifs de la prescription

Elle est à considérer :

5.1.1. Au regard du patient :

La loi prévoit la valeur législative au principe de la liberté de prescription du médecin. Il s'agit là d'une garantie fondamentale pour le patient. Le code de la déontologie médicale précise : « Dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance » en fonction de ce qui est nécessaire à la qualité, la sécurité, l'efficacité des soins, et en tenant compte des avantages, inconvénients et conséquences des thérapeutiques possibles. Le médecin a la tâche d'appliquer des données scientifiques ou consensuelles générales à un malade particulier. La liberté de prescription connaît donc des limites techniques, dans l'intérêt du malade.

5.1.2. Au regard de la collectivité

Le code de la déontologie médicale détermine pour le médecin une obligation d'observer, dans ses actes et prescriptions, la plus stricte économie, compatible avec la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins. Sans que cet intérêt collectif puisse prédominer sur l'intérêt du patient, il doit être pris en considération par le médecin.

5.1.3. Au regard de la responsabilité du prescripteur

La responsabilité du médecin, s'il est agent du service public de soin, est (sauf faute personnelle détachable du service) celle de l'établissement public, et répond aux règles un droit administratif. La responsabilité civile du médecin libéral du fait de la prescription découle du caractère contractuel de la relation de soins, défini par la jurisprudence : « Il se forme entre le médecin et son client un véritable contrat comportant pour le praticien l'engagement sinon de guérir le malade... du moins de lui donner des soins non pas quelconques... mais consciencieux, attentifs et réserve faite de circonstances exceptionnelles, conformes aux données acquises de la science ».

Lorsqu'un dommage survient au décours d'une thérapeutique, il conviendra de déterminer si celle-ci était constitutive d'une faute. Les conditions de la responsabilité fautive sont-elles remplies ? La thérapeutique est-elle en relation directe avec le dommage ? Est-elle constitutive d'une faute « au regard des données acquises de la science » ? Constitue-t-elle une inobservation d'une obligation de sécurité juridiquement déterminée ? Le fait d'avoir prescrit une spécialité en dehors des recommandations figurant dans la monographie de la spécialité, ou en dehors de l'énoncé d'une référence médicale opposable (RMO) n'est pas en soi un fait fautif. Il peut être légitimement dérogé à ces règles, (il doit même parfois y être nécessairement dérogé) dès lors que l'intérêt propre du patient le commande. Toutefois, ces écarts aux « normes » de caractère général seront considérés comme fautifs s'ils ont fait courir au patient un risque injustifié mais le fait d'avoir respecté ces « normes » de caractère général n'est pas absoluire s'il entraîne ou s'il a laissé passer un dommage ([32]).

La responsabilité disciplinaire du médecin peut être recherchée par les instances ordinales, par exemple « si le médecin a proposé comme salubre ou sans danger un remède illusoire ou insuffisamment éprouvé » ou si « dans les thérapeutiques qu'il prescrit, (il a fait) courir au patient un risque injustifié ».

Entre l'intérêt individuel de son patient et l'intérêt général résidant dans le bon emploi des ressources, il arrive que le médecin soit dans la nécessité de choisir. Même si les pouvoirs publics l'exhortent à privilégier l'intérêt général, l'intérêt de son patient doit prédominer, au besoin au détriment de son intérêt propre.

5.2. Règles de prescription des antipaludiques

D'une manière générale, les professionnels de santé autorisés à rédiger une ordonnance sont les médecins, les chirurgiens dentistes, les sages-femmes, les vétérinaires. Lorsque le médecin rédige une ordonnance, les notions de pharmacologie clinique accumulées au cours des années prennent soudain tout leur sens. Une prescription rationnelle vise au meilleur choix possible du médicament, de sa dose et de sa répartition dans le temps pour atteindre le but thérapeutique chez le malade envisagé. Pour y parvenir, il faut :

- i) avoir posé un diagnostic préliminaire exact, indispensable à toute approche rigoureuse de l'indication thérapeutique ;
- ii) éviter toute poly pharmacie injustifiée ;
- iii) bien connaître la pharmacologie, en particulier les effets indésirables et les interactions des médicaments ;
- iv) se rappeler que nos connaissances sur l'effet des médicaments sont loin d'être complètes, ce qui invite à une attitude ouverte, critique et attentive.

Deux notions jouent ici un rôle capital : celle du rapport risque/bénéfice et celle du rapport coût/bénéfice. La première est essentiellement médicale ; la seconde envisage en priorité des considérations d'ordre économique.

5.2.1. Rapport risque/bénéfice

Le médicament idéal devrait guérir le malade sans provoquer d'effets indésirables. Or, ce n'est presque jamais le cas. Un risque acceptable dépend dans une large mesure de la gravité de l'affection et de l'efficacité du traitement proposé. On peut admettre qu'un agent anti tumoral efficace provoque des vomissements, mais ce ne serait pas acceptable pour un médicament symptomatique contre le rhume ou les maux de tête. L'estimation du rapport risque/bénéfice prend toute son importance et sa difficulté lorsqu'il s'agit de traiter une femme enceinte. Il faut que l'indication soit exceptionnellement impérieuse pour se décider à prescrire un médicament grevé d'un risque tératogène, si minime fut-il. Il ne serait pas toujours aisé d'adopter une attitude rationnelle en présence de malades incurables. Dans ces conditions, la logique se subordonne au devoir primordial du médecin, qui est de soulager le malade, de lui apporter la paix et l'espérance.

5.2.2. Rapport coût/bénéfice

Il s'agit ici de quantifier le coût par rapport au bénéfice thérapeutique obtenu. Le bénéfice est envisagé ici comme un ensemble de notions médicales et économiques où interviennent le degré de restitution de la santé, les chances de survie, le raccourcissement de l'incapacité de travail, l'hospitalisation, la diminution des frais directes et indirectes liés à la maladie, etc. Toute chose qu'on aurait peut-être améliorée par un traitement plus coûteux.

Du côté des coûts, il faut tenir compte des dépenses entraînées par les mesures thérapeutiques proposées et cela par rapport à d'autres alternatives, par exemple, un traitement médical au lieu et en place d'une opération chirurgicale. Interviendront aussi les frais exécutifs aux effets indésirables de la thérapeutique. L'addition comportera enfin le prix des médicaments, souvent plus bas pour les substances livrées sous leur forme DCI que pour les marques déposées. Mais encore faut-il que leur efficacité soit équivalente). Bien entendu, ce type de comptabilité fondé sur le seul raisonnement économique ne saurait être admis sans réserve. Pour un médecin, le bien du malade est le premier souci. Mais avec l'inflation des budgets de santé, il apparaît toujours nécessaire de limiter les frais superflus pour permettre à chacun d'être mis au bénéfice du traitement que son état exige. Un compromis est nécessaire entre

une approche purement médicale et les considérations économiques. Cela touche à de nombreux problèmes éthiques.

5.2.3. Les références médicales opposables

L'objectif principal des références médicales opposables (RMO) vise à modifier les comportements de la prescription médicale dans le sens de la qualité. Il s'agit de références négatives qui possèdent la particularité d'être « opposable », c'est-à-dire obligatoires. En pratique, chaque fois qu'un médecin effectue un acte relevant de ces références, il doit coder l'ordonnance et la feuille de soins. Ainsi, afin de favoriser le suivi des RMO, les parties signataires de la convention médicale ont arrêté un signalement des différents actes, dont le principe repose sur 5 lettres :

R : chaque fois qu'une situation clinique est telle qu'une référence peut s'appliquer ; des lors que l'acte et/ou la prescription est (sont) réalisée(s) dans le champ d'application d'une référence, le praticien précise également au moyen d'une indication complémentaire si cet acte ou cette prescription est en relation avec :

B : la biologie

E : une exploration complémentaire comme l'endoscopie, ECG (Elctrocardiogramme), EMG (Electromyogramme), EEG (Electroencephalogramme)

T : une thérapeutique médicamenteuse

X : une imagerie médicale.

Par exemple :

HR : hors application des RMO.

RT : la prescription a été effectuée dans le champ concerne par une RMO.

Le code doit être inscrit sur l'ordonnance, au dessous du nom du malade, puis il est reporté sur la feuille de maladie (La délivrance des médicaments première partie, le pharmacien face aux médicaments).

5.3. Règles de dispensation des antipaludiques

Face à la prescription, le pharmacien doit constamment avoir un esprit d'analyse lui permettant : (i) de vérifier la validité de l'ordonnance (qualité du prescripteur, mention réglementaires, identification du malade), (ii) de reconnaître les symptômes et la pathologie consternée par la médication indiquée, (iii) de contrôler le dosage de la forme galénique choisie ainsi que les posologies, les contres indications absolues et les interactions médicamenteuses.

Face à la dispensation des médicaments, le pharmacien doit mettre en pratique les connaissances scientifiques acquises à l'université. Il devra aussi savoir renouveler après le médecin (voire compléter) les conseils hygiéno-diététiques afférents à une pathologie car ils sont fréquemment la première garantie de l'efficacité thérapeutique. Le pharmacien doit se souvenir que des contre-indications relatives peuvent devenir absolues lors d'une inobservance ou/et lors d'une automédication. Enfin, depuis le 22 mars 1994 en France, le pharmacien est, de manière indirecte, confronté aux références médicales opposables ; il ne doit pas ignorer certaines d'entre elles touchant à la prescription des médicaments [33].

5.4. Automédication

5.4.1. Définition

L'automédication est le fait de traiter une situation pathologique réelle ou imaginaire par des médicaments choisis sans avis médical ou en l'absence du conseil d'un professionnel de santé dans son domaine de compétence.

5.4.2. Médicaments

Ils sont mis sur le marché de l'automédication s'ils ont fait la preuve d'une large utilisation sans risque et si leur usage sans contrôle médical ne pose pas de problème de santé publique. Les médicaments conseil, ou « OTC » ou médicaments grand public répondent à trois critères : absence d'obligation de prescription médicale, non remboursement par l'assurance maladie, autorisation de publicité auprès du grand public.

5.4.3. Indications

Elles correspondent au traitement curatif ou préventif de maladies légères qui ne requièrent pas de consultation médicale, à l'amélioration de symptômes bénins aisément identifiables par le patient et ne nécessitant pas la réalisation d'examens complémentaires. Il s'agit le plus souvent d'affections de durée courte, bénignes, spontanément résolutive.

5.4.4. Risques

Retard du diagnostic – conséquence grave

Assimilation à tort de la nouvelle maladie à une pathologie bénigne que l'utilisateur croit reconnaître ou masquer par l'automédication de la symptomatologie, d'où une erreur de diagnostic retardant la mise en place d'un traitement efficace. La conséquence immédiate est l'évolution de la maladie vers les formes graves et compliquées.

Non respect des règles d'utilisation

Interruption trop rapide du traitement dès que les signes s'amendent, mauvaise compréhension ou absence de déchiffrement de l'ordonnance ou de la notice entraînent une mauvaise utilisation des médicaments.

Effets secondaires

Les effets indésirables sont à priori bénins, mais la banalisation est dangereuse (ex : aspirine). L'automédication doit être utilisée avec prudence chez le sujet âgé et le jeune enfant et proscrite chez la femme enceinte.

Interactions médicamenteuses

- association de plusieurs médicaments lors de l'automédication,
- crainte d'avouer au médecin une pratique d'automédication,
- non prise en compte des traitements chroniques (ex : hypolipémiants).

Mauvaise gestion de l'armoire à pharmacie familiale

Absence de vérification des dates de péremption, médicament déconditionné qui perd alors à la fois sa boîte et sa notice, conditions de stockage non respectées, accessibilité aux jeunes enfants.

5.4.5. Le suivi

Le pharmacien et le médecin ont un rôle fondamental à jouer auprès du patient tant en termes d'éducation en matière d'automédication qu'en termes de délivrance d'informations ponctuelles et répétées.

Après cette revue de la littérature, nous avons travaillé selon la méthodologie suivante

6. Matériel et méthodes

6.1. Cadre d'étude

L'étude a eu lieu dans le district de Bamako. Bamako situé au sud du Mali s'étend sur une superficie de 239 km², et est composé de six communes. De par sa position géographique en latitude (12° ; 40°), Bamako beigne dans un climat soudano - sahélien avec une saison sèche (saison sèche chaude et saison sèche froide) et une saison des pluies. La température moyenne y varie entre 16,5°C en saison froide et 39,2°C en saison chaude. Avec une pluviométrie de 1 100 mm d'eau par an, Bamako est entouré par la savane [34].

6.2. Type et Période d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale qui s'est étendue sur quatre mois. Elle s'est déroulée d'avril 2008 à juillet 2008. L'étude a consisté à l'interview des sujets.

6.3. Population d'étude

Les sujets enquêtés étaient essentiellement des patients (hommes et femmes) venus en consultation médicale ou les accompagnants de parents, le personnel des officines visitées, le personnel sanitaire des centres de santé visités.

6.4. Échantillonnage

Notre étude était transversale où tous les sujets disponibles et volontaires pendant notre passage ont été inclus. Le choix des centres de santé et des pharmacies était aléatoire. Au moins, un centre de santé et une pharmacie ont été visités dans chacune des 6 communes du district de Bamako. Dans toutes les structures visitées, nous avons obtenu l'autorisation des responsables des services avant d'initier notre enquête. Le responsable du centre de santé choisissait lui-même les prescripteurs et les dispensateurs de son centre et leurs remettait les fiches d'enquête. En accord avec le gérant du dépôt de médicament nous nous installions à l'écart pour recevoir les patients qu'il envoyait après les avoir servi. Dans les officines privées et les cliniques privées, nous remis les fiches d'enquêtes aux agents présents. Après lecture ils

choisissaient de remplir eux même ou demandaient que nous portion leurs réponses. C'est ainsi que j'ai interviewé 52 prescripteurs, 72 dispensateurs, 92 patients, dans 35 CSCOM, 26 officines, 1 CSREF, 3 cliniques privées et 4 cabinet médicales

6.5. Critères d'inclusion et de non-inclusion

6.5.1. Critères d'inclusion

Notre étude a concerné :

- tous les patients reçus en consultation pour le paludisme ayant librement accepté de participer à l'étude après leur information au sujet des objectifs de l'étude,
- toutes les personnes munies qui, d'une ordonnance ou/et de médicaments achetés comprenant des antipaludiques, dûment informées ont librement accepté de participer à l'étude,
- toutes les personnes travaillant dans une officine ou dans un dépôt de médicaments qui, dûment informé, ont librement accepté de participer à l'étude,
- tous les professionnels de la santé travaillant dans un centre de santé, volontaires après information sur les objectifs de l'étude, ayant accepté d'y participer.

6.5.2. Critères de non-inclusion

Nous n'avons pas inclus dans notre étude :

- tous les sujets n'ayant pas accepté de participer à l'étude.
- tous les sujets ayant une ordonnance qui n'incluait pas le traitement contre le paludisme

6.6. Méthodes de collecte des données

Les enquêtes ont été réalisées au sein des centres de santé et des pharmacies de Bamako. Les centres de santé visités étaient les CSCOM, les centres de références et les hôpitaux nationaux. Les pharmacies visitées étaient les établissements privés et les dépôts de médicament des CSCOM et des centres de santé de références.

Les enquêtes auprès des prescripteurs : les personnes enquêtées ont été définies par le chef de la structure spécifiquement dans les CSCOM et dans les centres de santé de références. Tous les enquêtés ont rempli personnellement leur fiche et au moment de la collecte, nous avons vérifié si des questions étaient répondues ou mal comprises par l'enquêté pour lui donner encore plus d'explications.

Les enquêtes auprès des patients : les personnes enquêtées étaient celles en possession d'une ordonnance achetée et contenant un traitement antipaludique. Nous leur avons posé les questions en bambara et vérifié leur ordonnance pour recopier les produits qui s'y trouvaient dessus. Pour avoir le maximum de personnes, nous avons pris place à côté de la pharmacie du centre de santé.

Les enquêtes auprès des dispensateurs : Les personnes enquêtées étaient celles qui exerçaient dans une officine et/ou dans un dépôt de médicaments d'un centre de santé. Les fiches d'enquête étaient remises aux agents présents. Certains ont rempli eux-mêmes les fiches d'enquêtes et certains ont préféré que nous leur administrions nous-mêmes le questionnaire en portant leurs réponses sur les fiches.

6.7. Variables mesurées

Elles ont été, essentiellement, les fréquences de prescription et de dispensation des CTA; l'avis sur les directives de la politique nationale de lutte contre le paludisme ; le niveau de connaissance des prescripteurs et des dispensateurs sur les CTA ; le coût moyen d'une ordonnance antipaludique; la prescription des CTA en DCI et/ou en spécialité ; le niveau de compréhension de la posologie des CTA par les patients.

6.8. Définition des termes

Nous avons considéré comme patients, tous les sujets venus en consultation dans un centre de santé de référence, un hôpital ou un CSCOM et ayant à leur possession une ordonnance qui traite du paludisme. Nous avons aussi considéré comme dispensateurs, tous les sujets officiant dans une pharmacie que ce soit une pharmacie d'un CSCOM, d'un centre de santé de référence, d'un hôpital et d'une officine de pharmacie. Enfin, nous avons considéré comme

prescripteurs, tous les sujets habilités à prescrire une ordonnance au Mali (médecins, sages-femmes, infirmiers) que ce soit dans un CSCOM, dans un centre de santé de référence, dans un hôpital ou dans une clinique privée.

6.9. Considérations éthiques et déontologiques

Tous les sujets de l'enquête ont accepté volontairement et sans contrainte de participer à l'étude. Nos fiches d'enquête ne comportaient pas l'identité de la personne interviewée donc complètement anonymes où l'identification du sujet n'était pas possible. Nos données ont été tenues en toute confidentialité.

7. Résultats

7.1. Résultats globaux

Nous avons interviewé 52 prescripteurs, 72 dispensateurs et 92 patients. Au total, nous avons examinés 52 ordonnances.

Tableau 1 : Répartition par sexe des prescripteurs et des dispensateurs

	Sexe		Total
	Masculin	Féminin	
Prescripteur	29 (55,77%)	23 (44,23%)	52 (100%)
Dispensateur	37 (51,39%)	35 (48,61%)	72 (100%)

Le sexe ratio était en faveur des hommes et était de 1,27 chez les prescripteurs et 1,04 chez les dispensateurs.

Tableau 2: Répartition des prescripteurs enquêtés selon l'établissement

Etablissement	Prescripteur enquête
hôpital	5 (9,6%)
cabinet médical prive	9 (17,3%)
clinique médical prive	4 (7,7%)
centre de santé de référence	1 (1,9%)
centre de santé communautaire	33 (63,5%)
Total	52 (100%)

La majorité des prescripteurs provenait des centres de santé communautaires (63,5% ; n=52).

Tableau 3 : Répartition des dispensateurs enquêtés selon l'établissement

Etablissement	dispensateur enquêté
Officine	52 (72,2%)
Hôpital	1 (1,4%)
Centre de santé de référence	15 (20,8%)
Centre de santé communautaire	2 (2,8%)
Clinique/Cabinet	2 (2,8%)
Total	72 (100%)

La plupart des dispensateurs provenaient des officines (72,2% n=72) et seulement une petite minorité provenait des hôpitaux (1,4%).

Tableau 4 : Répartition des dispensateurs selon la qualification

Niveau de formation	Fréquence %
Pharmacien	21 (29,2)
Sage femme	10 (13,9)
Infirmier	25 (34,7)
vendeur	10 (13,9)
Autre	6 (8,3)
Total	72 (100)

Les infirmiers étaient les plus nombreux des dispensateurs (34,7% ; n=72) suivi des pharmaciens (29,2% ; n=72).

Tableau 5 : Répartition des prescripteurs suivant la qualification

Niveau	prescripteur
médecin	22 (42,3%)
sage femme	10 (19,2%)
infirmier	20 (38,5%)
Total	52 (100%)

Dans le groupe des prescripteurs les médecins étaient majoritaires (42.3% ; n=52) suivi des infirmiers (38,5% ; n=52).

7.2. Résultats descriptifs

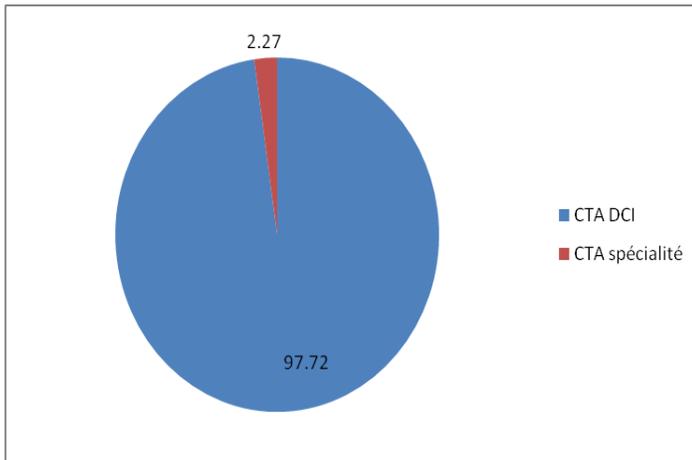


Figure 9 : Répartition de la prescription des CTA en DCI

La majorité des prescripteurs et des dispensateurs disaient qu'ils prescrivaient les CTA en DCI. Soit 88,46% (n=52) des prescripteurs et 88,89% (n=72) des dispensateurs.

Tableau 6: Fréquence de prescription et de dispensation des CTA en DCI ou en spécialité selon les ordonnances des patients

	Prescripteur	Dispensateur
Réponse	Fréquence	Fréquence
DCI	46 (88,46%)	64 (88,89%)
Spécialité	6 (11,54%)	8 (11,11%)
Total	52 (100%)	72 (100%)

Presque toutes les ordonnances contenant des CTA étaient prescrites en DCI (97,72 ; n=44).

Tableau 7: Fréquence de prescription des CTA selon les ordonnances des patients

Réponse	Fréquence %
CTA	42,39
Autre antipaludique	57,61
Total	100%

Il y avait 42,39% (n = 92) des ordonnances antipaludiques qui contenaient les CTA.

Tableau 8: Fréquence de prescription des antipaludiques selon les ordonnances des patients

Nom des médicaments	Fréquence %
Amodiaquine	7 (7,61)
CTA	36 (39,13)
CTA, Artémether	1 (1,09)
quinine	37 (40,22)
quinine, Amodiaquine	5 (5,43)
quinine, CTA	6 (6,52)
Total	92 (100)

Les CTA et la quinine étaient les plus prescrites avec respectivement une fréquence de 39,13 % et 40,22 % chacun. Elles étaient suivies par l'Amodiaquine et l'association quinine + CTA (7,61% chacun).

Tableau 9: Avis des dispensateurs et des prescripteurs sur les lignes directrices pour le contrôle du paludisme

Réponse	Prescripteur	Dispensateur
	Fréquence (%)	Fréquence (%)
Bonnes	37 (71,15)	58 (80,56)
Insuffisantes	9 (17,31)	11 (15,28)
Mauvaises	6 (11,54)	3 (4,17)
Total	52 (100)	72 (100)

La majorité des dispensateurs 80,56% et des prescripteurs 71,15% pensaient que les lignes directrices pour le contrôle du paludisme étaient bonnes

Tableau 10: Répartition des prescripteurs et des dispensateurs selon la formation suivie avant le déploiement des CTA

Réponses	dispensateur	prescripteur
	Fréquence	Fréquence
oui	5 (9,62%)	3 (4,17%)
non	47 (90,38%)	69 (95,83%)
Total	52 (100%)	72 (100%)

Les professionnels de la santé n’avaient presque pas reçu de formation avant le déploiement des CTA. Seulement, 9,62% des prescripteurs et 4,17% des dispensateurs avaient reçus une formation sur les CTA avant leur implémentation.

Tableau 11: Répartition des prescripteurs et des dispensateurs selon la connaissance des CTA recommandées par le PNLP

Réponse	Dispensateurs	Prescripteur
	Fréquence (%)	Fréquence (%)
Oui	43 (59,7)	38 (73,1)
Non	29 (40,3)	14 (26,9)
Total	72 (100)	52 (100)

Les CTA recommandées par le PNLP étaient connues par 59,70% des dispensateurs et 73,10% des prescripteurs.

Tableau 12: Répartition des prescripteurs et des dispensateurs selon l’inclusion des CTA parmi les trois premiers choix d’antipaludiques

Réponses	Dispensateur	Prescripteur
	Fréquence (%)	Fréquence (%)
Oui	54 (75)	41 (78,8)
Non	18 (25)	11 (21,2)
Total	72 (100)	52 (100)

Les CTA constituaient le premier choix aussi bien des dispensateurs (75%) que des prescripteurs (78,8%) parmi les antipaludiques.

Tableau 13: Répartition des prescripteurs et des dispensateurs selon la prescription des CTA recommandées par le PNLP du Mali

Réponse	Dispensateur	Prescripteur
	Fréquence (%)	Fréquence (%)
Oui	45 (62,50)	38 (73,08)
Non	27 (37,50)	14 (26,92)
Total	72 (100)	52 (100)

Les CTA recommandées par le PNLP étaient prescrites par 62,50% des dispensateurs et 73,08% des prescripteurs.

Tableau 14: Répartition des patients selon le niveau de compréhension de la posologie des CTA

Réponses	Fréquence (%)
Compris	43 (46,74)
Pas bien compris	11 (11,96)
Pas du tout compris	38 (41,3)
Total	92 (100)

Le pourcentage de patient affirmant avoir compris la posologie des CTA était de 46,74% alors que 41,30% affirmaient n'avoir pas du tout compris la posologie des CTA.

Tableau 15: Répartition des prescripteurs selon les raisons du choix des CTA

Raisons	Fréquence (%)
Respecter la politique sanitaire	2 (3,8)
Efficace	29 (55,8)
Coût	3 (5,8)
Efficace + coût + disponible	7 (13,5)
Efficace et disponible	2 (3,8)
Efficace et tolérant	5 (9,6)
Préférence	2 (3,8)
Efficace + coût + tolérance	1(1,9)
Autres	1 (1,9)
Total	52 (100)

L'efficacité (55,8%) était le plus souvent la raison de la prescription des CTA.

Tableau 16 : Répartition des dispensateurs selon les raisons du choix des CTA

Raisons	Fréquence (%)
Efficacité	58 (80,6)
Coût	2 (2,8)
Disponible et efficaces	4 (5,6)
Pas de raison	2 (2,8)
Efficace et moins coûteux	5 (6,9)
Administration facile pour les illettrés et moins d'effets secondaires	1 (1,4)
Total	72 (100)

L'efficacité (80,6%) était le plus souvent la raison de la dispensation des CTA.

Tableau 17: Répartition des prescripteurs selon les suggestions pour améliorer le traitement du paludisme

Suggestions	Fréquence (%)
Trouver un vaccin	5 (9,6)
Utiliser les moustiquaires imprégnées	3 (5,8)
Hygiène	5 (9,6)
Utiliser les moustiquaires + hygiène + gratuité des antipaludiques	6 (11,5)
Moustiquaire imprégnée et l'hygiène	10 (19,2)
Gratuité des antipaludiques	4 (7,7)
Prise en charge précoce du patient	8 (15,4)
Eviter une résistance aux CTA	4 (7,7)
Aucun	7 (13,5)
Total	52 (100)

L'utilisation des moustiquaires imprégnées associée à l'hygiène avaient été la suggestion la plus évoquée (19,2%) suivie de la prise en charge précoce des cas (15,4%) par les prescripteurs.

Tableau 18: Répartition des dispensateurs selon les suggestions pour améliorer le traitement du paludisme

Suggestions	Fréquence (%)
Moustiquaires imprégnées d'insecticides	13 (18,1)
Hygiène	10 (13,9)
Gratuite des antipaludiques	5 (6,9)
Hygiène et moustiquaire imprégnée	16 (22,2)
Lutte vectorielle	2 (2,8)
Vaccin antipaludique	4 (5,6)
Eviter une autre résistance	8 (11,1)
Prise en charge précoce des malades	4 (5,6)
Aucun	8 (11,1)
Autres	2 (2,8)
Total	72 (100)

L'utilisation des moustiquaires imprégnées associée à l'hygiène avait été la suggestion la plus évoquée par les dispensateurs (22,2%).

Tableau 19: Répartition des prescripteurs selon les facteurs limitant la prescription des antipaludiques

Limites	Fréquence (%)
Coût	4 (7,7)
Etat général du patient	3 (5,8)
Pauvreté	16 (30,8)
Coût + pauvreté	1 (1,9)
Disponibilité des tests Diagnostics	1 (1,9)
Aucun	27 (51,9)
Total	52 (100)

Selon 51,9% des prescripteurs aucun facteur ne pouvait limiter la prescription des antipaludiques alors que 30,8% affirmaient que la pauvreté était un facteur limitant leur prescription.

Tableau 20: Répartition des dispensateurs selon les facteurs limitant la délivrance des antipaludiques

Limites	Fréquence (%)
Pauvreté	37 (51,4)
Pas de limite	23 (31,9)
Coût et les effets secondaires	5 (6,9)
Automédication	1 (1,4)
Effets secondaires	3 (4,2)
Ne sais pas	3 (4,2)
Total	72 (100)

La pauvreté (51,4%) a été évoquée comme le facteur principal qui limitait la prescription des antipaludiques selon les dispensateurs.

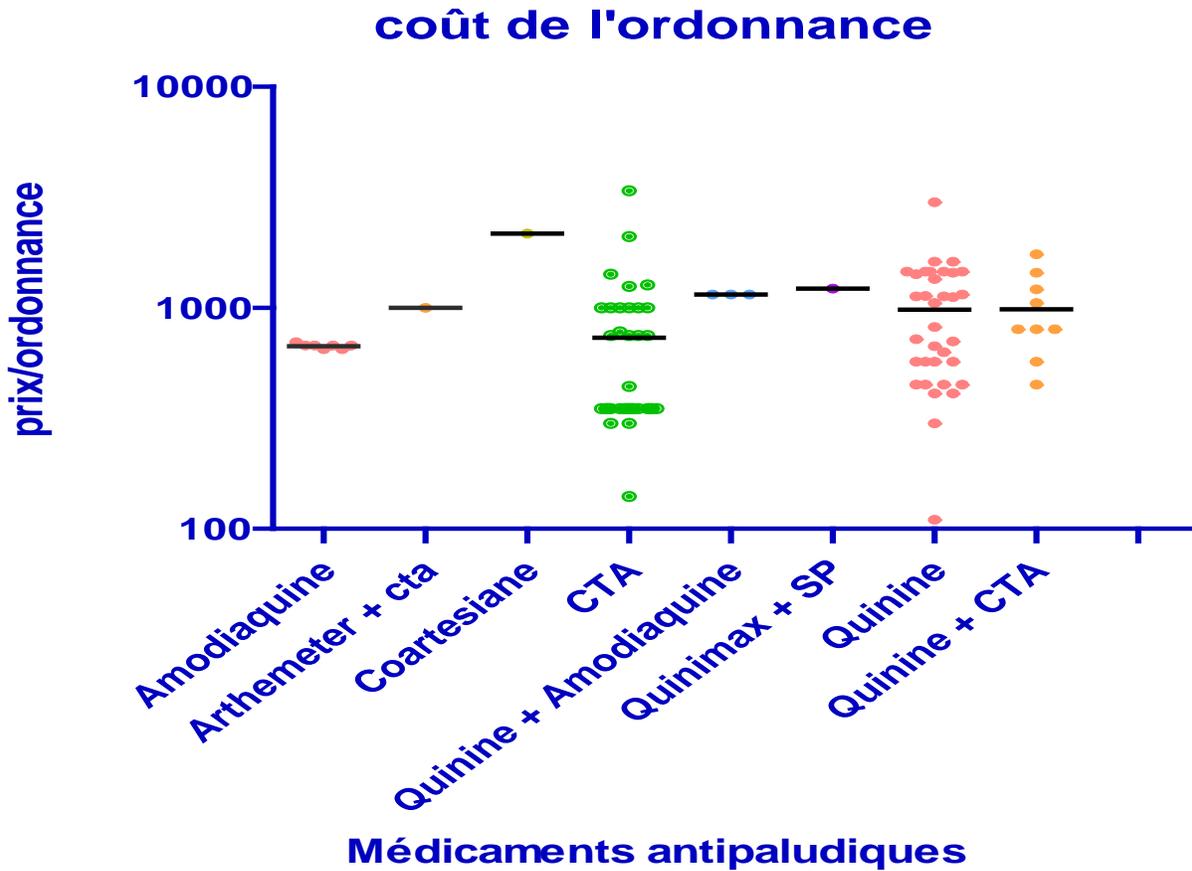


Figure 10 : Répartition du coût moyen d'une ordonnance selon les antipaludiques

Le coût moyen d'une ordonnance contenant les CTA était 750FCFA. L'ordonnance de CTA la moins chère était de 140FCFA et la plus chère était de 3380FCFA.

Après la présentation de nos résultats, nous allons maintenant les commenter et les discuter en fonction des travaux réalisés au Mali ou ailleurs sur le même sujet.

8. Commentaires et discussion

Notre travail avait pour but de décrire les caractéristiques de prescription et de dispensations des CTA dans le district de Bamako ainsi que la connaissance des CTA par les patients.

8.1. Au plan méthodologique

La population de notre étude était constituée de prescripteurs (n=52), de dispensateurs (n=72), de patients (n=92) volontaires travaillant ou utilisant les services sanitaires visités. Nous avons enquêté dans toutes les six communes de Bamako sur un échantillon relativement faible mais sociologiquement suffisant pour donner une indication sur les variables que nous voulons mesurer.

8.2. Au plan des résultats

La majorité des prescripteurs et des patients enquêtés provenait des CSCOM (63,5%, N=52) et la majorité des dispensateurs enquêtés provenait des officines privées (72,2%, N=72). Le fait d'obtenir la majorité des prescripteurs et des patients dans les CSCOM s'expliquerait par leur grand nombre (58 CSCOM dans le seul district de Bamako), leur facilité d'accès et aussi leur enthousiasme à participer à l'étude. Le fait également d'obtenir la majorité des dispensateurs dans les officines privées (72,2%, n=72) s'expliquerait par le nombre élevé de sujets employés dans une officine comparée à un dépôt de pharmacie d'un CSCOM.

Dans les hôpitaux et les centres de santé de référence, il fallait passer par plusieurs chefs hiérarchiques qui devaient donner leur accord avant l'enquête ; ceci a constitué un handicap car les responsables n'étaient pas toujours disponibles pour nous recevoir. En plus, le nombre d'hôpitaux et de centres de santé de référence est faible à Bamako comparés aux CSCOM.

Les prescripteurs étaient constitués en majorité de médecins (42,3%), suivis par les infirmiers (38,5%) et les sages-femmes (9,2%). Les pharmaciens constituaient 29,2% des dispensateurs précédés par les infirmiers (34,7%).

Le résultat d'une étude en Gambie démontrait que les patients âgés étaient plus susceptibles d'opter pour l'automédication ou sans traitement alors que la durée de la maladie ou la sévérité de la fièvre étaient les facteurs clés pour aller dans un centre de santé [35].

Entre 2004 et 2008 avec un taux de couverture des ménages par deux fois de pulvérisation intra-domiciliaire (PID ; 80% des ménages tous les 6 mois), l'introduction des CTA, l'utilisation du traitement intermittent chez les femmes enceintes (artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine) et l'utilisation à grande échelle de supports imprégnés d'insecticides distribués de maison à maison (moustiquaires, rideaux ; taux d'utilisation de 73% et non juste leur possession), une formation à tous les stades des professionnels de santé (médecins et infirmiers), le diagnostic et le traitement gratuits pour tous les sujets de moins de 15 ans. Ils ont réalisé un grand impact sur l'infection palustre, les accès fébriles palustres et la mortalité dans la population [36]. Si le TPI a touché seulement 19 des femmes enceintes avec le régime recommandé de 2 doses, en général, leur prévention avec la PID (pulvérisation intra-domiciliaire) et les moustiquaires imprégnées a touché plus de 80% de la population en 2005 et 95% en 2008.

Les conséquences n'ont pas été aussi moins remarquables. En d'autres termes, leur taux élevé d'intervention a réduit l'abondance des anophèles de plus de 90% et réduit le taux de sporozoïtes chez les anophèles restants de plus de 90%. La prévalence de l'infection chez les enfants de 2-5 ans a diminué de 57% à 18% ; la prévalence de la fièvre des 4 dernières semaines était diminuée de ~56% à 6,3% ; le traitement avec les CTA a diminué de ~62% ; le taux d'anémie (taux hémoglobine < 8 mg/dl) chez les enfants de 2-5 ans a diminué de ~87% à juste 2%. Ce progrès semble avoir contribué substantiellement à la réduction de toutes les causes de mortalités de 152 à 55 décès pour 1 000 naissances vivantes (soit une diminution de ~64%) et la diminution survenait rapidement parallèlement à l'implémentation de l'intervention. Cette intervention a été soutenue suffisamment par les compagnies privées pétrolières qui ont investi plus de 15,8 millions de dollars américain [37].

De telles interventions démontrent clairement que l'intégration de diverses méthodes de lutttes contre le paludisme associée à une meilleure formation du personnel médical peut avoir un

grand impact sur les indicateurs de morbidité et de mortalité liées à l'infection palustre. Elle réduit la population vectorielle et leur potentiel de transmission, diminue le taux d'infection et de maladie et sauve des vies humaines. Ceci est consistant avec les essais contrôlés dans certaines interventions et avec des rapports croissants d'autres [38]. Peut-être remarquable mais non surprenant en rétrospectif, ces bénéfices semblent augmenter presque immédiatement après l'introduction de l'intervention à grande couverture.

Une meilleure utilisation des CTA a le potentiel de réduire considérablement la mortalité et la morbidité palustre. Le défi majeur maintenant est que ces médicaments puissent être disponibles pour les groupes cibles (enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes). L'évidence actuelle suggère que la plupart de ceux qui ont besoin des antipaludiques ne les reçoivent pas. Simultanément, une grande proportion des individus qui n'avaient pas le paludisme sont traités avec les CTA [39]. Les contraintes financières et autres signifient que dans plusieurs pays, la majorité de ceux infectés par le Plasmodium, particulièrement les pauvres, n'ont pas accès aux structures formelles sanitaires, donc, la fourniture d'un traitement gratuit via ce secteur n'aura qu'un impact limité. Le coût élevé des CTA entraîne aussi la présence sur le marché de faux médicaments peu chers mais dont la conséquence immédiate est la progression de la maladie vers les formes graves et compliquées et probablement la mort [40].

L'introduction du traitement gratuit avec les CTA dans le secteur public malien et dans d'autres pays africain a eu un impact majeur sur le plan de santé publique (1). Mais cela ne pourrait se réaliser que si les pratiques de prescription sont conformes aux recommandations des directives officielles sur le traitement antipalustre. Il est essentiel que la prescription, la fourniture, la délivrance et la supervision des CTA soient coordonnées ensemble pour assurer une gestion appropriée des cas de paludisme ([32,41].

Les CTA étaient prescrites à égale importance que la quinine soit 34% (35/92 ; tableau I). Quand nous considérons toutes les ordonnances contenant des CTA en association ou pas avec autres antipaludiques, leur fréquence de prescription serait de 42,39% (39/92). Ce qui nous fait dire que dans la pratique les CTA ne constituaient pas l'antipaludique de premier

choix des prescripteurs. Tous les autres antipaludiques ont été prescrits sauf la chloroquine. La fréquence de prescription des CTA au Mali restent beaucoup plus élevée que celle observée au Nigeria en 2003 par Martin Meremikwu qui trouvait 3% (n=665). Au Kenya, une étude trouvait que la non-adhésion à la prescription des CTA était liée à l'insuffisance d'approvisionnement et au coût [42].

Une récente étude ghanéenne a démontré que l'utilisation des CTA dans le traitement du paludisme ne dépasse pas 50% des cas [43]. Ce phénomène semble être expliqué par le rapport initial des perceptions néfastes sur la sécurité associée à l'utilisation de l'artésunate plus amodiaquine et la disponibilité d'un large éventail de traitement alternatif en plus du fait que les patients doivent payer la consultation pour avoir des médicaments gratuits [44]. Cependant, 33,1% des patients recevaient les dérivés de l'artémisinine en monothérapie, un régime non recommandé ni par l'OMS depuis janvier 2006, ni par le gouvernement ghanéen suite à la possible survenue de résistance à cette classe d'antipaludiques à cause de leur demi-vie courte. Les raisons peuvent inclure le manque de disponibilité des CTA ou les réserves sur sa sécurité d'emploi par le personnel médical après les couvertures par les media d'effets secondaires graves liés à l'amodiaquine (Dodoo, Fogg et al. 2009). Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de cas de monothérapie à un dérivé de l'artémisinine conformément aux recommandations du PLNP au Mali.

Le besoin d'éduquer le personnel sanitaire d'arrêter la monothérapie avec les dérivés de l'artémisinine est évident et urgent [45]. Seulement, 3/52 prescripteurs et 5/72 dispensateurs avaient reçu une formation sur les CTA. Malgré cet état de fait, 73,1% (38/52) des prescripteurs et 59,7% (43/72) des dispensateurs avaient une bonne connaissance des CTA recommandées par le PNLN. De façon générale, nous nous sommes rendus compte (quand les dispensateurs et prescripteurs ont cités les CTA) que réellement 73,1% (38/52) des prescripteurs les connaissaient mais 62,5% (45/72) contre au préalable 59,7% (43/72) les connaissaient. Notre étude a démontré que 57,61% des ordonnances sur le traitement du paludisme ne contenaient pas de CTA. En revanche, les CTA prescrits étaient libellés en DCI soit 97,7% (43/44) en exception d'une seule prescription de spécialité. Ceci nous fait dire que

les ordonnances antipaludiques livrées dans nos centres de santé sont presque toutes en DCI et par conséquent rendra abordable le coût d'achat de ces médicaments.

Le coût moyen d'une ordonnance antipaludique contenant les CTA était de 750 FCFA avec des extrêmes allant de 140 à 3 380 FCFA (figure 21). Landais et coll. (2006) trouvaient au Niger un coût moyen de 1977,32 FCFA avec des extrêmes variant de 65 à 9685 FCFA [46]. La pauvreté a été évoquée comme le facteur principal qui limitait en fait la prescription des antipaludiques 51,4% (27/52) des prescripteurs et 51,4% (37/72) des dispensateurs. Cependant, 31,9% (23/72) des dispensateurs et 30,4% (16/52) des prescripteurs ne trouvaient pas de facteurs limitant à la prescription des antipaludiques parce qu'il y a beaucoup d'antipaludiques et, pour toutes les bourses. Cette situation peut-être différente en milieu rural où il y a moins de choix d'antipaludiques et o les CTA disponibles dans les centres de santé publique sont celles recommandées par le PNLP (artéméther-luméfantrine et artésunate-amodiaquine [47].

Au vu de ces résultats, nous avons constaté que certains dispensateurs avouaient ne pas connaître les CTA du PNLP mais ils les utilisaient dans les trois premiers choix d'antipaludique. Au Mali ou seulement 5/52 prescripteurs ont été formés comparer au Kenya [32] ou tous les prescripteurs enquêtés étaient formés (n= 36) la prescription ne répondait pas au manuel de traitement recommandé et que ceci serait du au message fourni lors de leur formation. La majorité des patients n'avaient soit bien compris ou pas du tout compris la posologie des CTA. La confusion dans la compréhension des posologies étaient surtout remarquable quand le sujet avait plus de 2 médicaments sur l'ordonnance, malgré les signes utilisés par les dispensateurs pour les aider.

La diversité des régimes utilisés pour traiter le paludisme a des implications pour le suivi post-thérapeutique (pharmacovigilance) ou la détermination correcte d'une exposition est nécessaire pour l'attribution potentielle d'un effet indésirable à un médicament spécifique suspect ([48]. Ainsi, nous avons relevé quelques réalités du diagnostic et le traitement quotidien du paludisme simple à Bamako.

Premièrement, le taux élevé du diagnostic présomptif du paludisme, basé sur les directives spécifiques ou non du pays (PNLP, 2006), semble être le facteur limitant la prescription des CTA. Un patient avec un diagnostic parasitologique du paludisme a 9 fois plus de chance qu'un patient ayant le diagnostic présomptif d'une prescription des CTA comme premier traitement, suggérant que la confiance du personnel sanitaire en adhérant aux nouvelles thérapies est améliorée par l'accès aux tests de confirmation. Des résultats similaires en Zambie ou le traitement de première intention, l'artéméther-luméfantrine était prescrit plus fréquemment aux patients ayant un examen positif de *Plasmodium* au frottis sanguins ou aux tests rapides de diagnostic comparés à ceux ayant un test négatif pourrait supporter ce fait [49]. En général, le taux d'utilisation du diagnostic biologique du paludisme était faible.

Ceci suggère la nécessité d'introduire les tests de diagnostic du paludisme dans la pratique de routine en conjonction avec le changement de la politique du traitement du paludisme de la chloroquine aux CTA comme traitement de première intention et de limiter la sur-utilisation des CTA, comme c'était le cas avec la chloroquine, un médicament beaucoup moins cher que les CTA.

Deuxièmement, il y avait un taux élevé de co-prescription des antibiotiques (39 % des patients recevaient au moins la prescription d'un antibiotique), laquelle est favorisée par différentes stratégies de gestion des maladies fébriles [50]. Dans notre étude, nous n'avons pas spécifiquement mesuré la part des antibiotiques dans le traitement du paludisme. L'utilisation large des antibiotiques a des implications pour leur potentiel élevé dans les interactions médicamenteuses et aussi pour la pharmacovigilance, En effet, les antibiotiques ont une incidence élevée d'effets secondaires tels que le rash cutané et le prurit. Lesquels peuvent être attribués aux antipaludiques par les patients ou le personnel sanitaire. Le fait que la monothérapie non-CTA était significativement plus susceptible d'être prescrits avec les antibiotiques pourrait aussi suggérer que ces patients sont ceux où le prescripteur est moins confiant dans le diagnostic réel du paludisme. De ce fait, la prescription des antipaludiques renvoie à une « couverture » d'une infection potentielle ou pour prévenir les infections latentes avant leurs manifestations cliniques. Ceci corrobore avec les résultats de la Tanzanie où les patients ayant un antécédent de toux dans les 48 dernières heures et un frottis sanguin

négatif n'étaient prédictifs d'aucun traitement antipalustre (opposé à la théorie de prescription d'antipaludiques même en cas de frottis sanguin négatif [51]. La décision du risque/bénéfice du clinicien s'il faut ou non coprescrire peut dépendre des facteurs tels que la présence d'une fièvre mesurable, la capacité du patient à prendre de nombreux médicaments. La probabilité du patient d'être capable de retourner si sa maladie s'aggrave et les traitements antérieurs que le patient a reçus.

8.3. Limites de notre étude

Le fait qu'une bonne partie de notre population d'étude notamment les prescripteurs et les dispensateurs étaient des personnes instruites, ils comprenaient le sens de notre étude pouvant apporter un biais systématique dans les réponses données. La majorité des questions de l'enquête était rédactionnelle ce qui a rendu difficile l'interprétation des réponses. L'enquête a été difficile dans les hôpitaux et les centres de santé de référence parce qu'il était très difficile de rencontrer les chefs hiérarchiques. De plus, le personnel attendait que ces derniers les autorisent à participer à l'étude. Néanmoins nous avons pu, grâce à certaines connaissances, remplir quelques fiches au centre hospitalier universitaire (CHU) du Point G et au centre de santé de référence du Quartier -Mali.

Il existe plusieurs facteurs limitant pour ce travail. Nous n'avons pu avoir l'âge des patients et mesurer la probabilité que le groupe d'âge cible de 0-5 ans reçoit le régime correct des CTA recommandés. Une étude au Ghana, a démontré que ce groupe recevait toujours la chloroquine et une prescription élevée des antibiotiques [43].

Le recrutement des personnes interviewées peut être probablement favorisé par la facilité d'avoir recruté, par exemple, beaucoup de personnes dans les CSCOM. Cependant, ce recrutement élevé dans les CSCOM reflète l'organigramme des services de santé au Mali où le patient souffrant de paludisme simple doit être consulté en premier lieu au niveau des CSCOM et des dispensaires. Ceci est alors le reflet de l'échantillon représentatif de la population souffrant de paludisme suspect à Bamako. L'utilisation des services sanitaires privés de type CSCOM surpasse de loin les services de santé publique, dont la plupart sont spécialisés dans la prise en charge des maladies graves et compliquées.

D'autres informations de base n'ont pas été collectées. Elles auraient pu être très utiles dans la compréhension des régimes thérapeutiques du paludisme, par exemple, la présence de fièvre à l'examen, infection suspecte concomitante et la prise antérieure des antipaludiques. La disponibilité des antipaludiques dans les services n'a pas été aussi inventoriée, mais la rupture de stock est peu probable due à la multiplicité des médicaments disponibles dans les officines de pharmacie ou dépôts de médicaments, à la fois publiques ou privées. Cette étude non interventionnelle ne nous a pas permis d'explorer si la prescription était appropriée à l'âge et/ou au poids. Il n'y a pas eu de collecte de données sur les facilités de diagnostic du paludisme. Ce qui peut s'expliquer par la faible utilisation, bien que ceci est plus probable d'être dû au nombre de patients élevé dans les services de santé surtout durant les périodes de pic du paludisme et le manque de temps d'attente pour le résultat. Finalement, le niveau de formation des équipes où la familiarité avec les directives n'étaient pas évaluée comme facteur potentiel contribuant à la variance de prescription, mais comme la majorité des services étaient CSCOM ou services publiques dans le seul district de Bamako et de ces équipes pourront avoir une probabilité d'accès à la formation et aux ressources.

Enfin, cette étude n'était pas aussi axée sur la qualité des CTA. La sécurité, la qualité et l'efficacité des médicaments sont les trois critères majeurs utilisés par les gouvernements pour réguler le marché pharmaceutique [50]. La qualité des antipaludiques est spécialement importante et constitue l'un des premiers éléments examinés par les organes de régulation publique [52]. En Angleterre, par exemple, bien que l'adultération fût bannie dès 1316[53], l'efficacité et la sécurité sont devenues un problème en Angleterre et dans d'autres pays développés après la tragédie de la thalidomide à la fin de 1950. Il y a un besoin urgent de renforcer la surveillance post-marketing des CTA et le système de santé même en Afrique afin d'assurer que les populations ont accès à des antipaludiques sûrs, efficaces, et de grande qualité et maintenir leur intégrité à travers la chaîne de distribution et à travers le renforcement de la législation actuelle et décréter de nouvelles si nécessaire et en fournissant les ressources nécessaires pour assurer cette qualité.

Le 20^{ème} siècle a été marqué par de grandes avancées en matière de santé notamment du développement des sciences biologiques et médicales, de l'industrie chimique et des

innovations thérapeutiques. Ces avancées ont favorisé le développement d'une multitude de médicaments avec leurs corollaires, à savoir le développement et la production de nouveaux produits, la résistance ou la mutation des germes nécessitant l'utilisation de nouvelles combinaisons thérapeutiques comme dans le cas du paludisme et également la contrefaçon qui prend de l'ampleur sur le plan mondial [7,54]. Selon l'arrêté ministériel N° 08- 0224/MS-SG du 30 janvier 2008 dans son article 3, la pharmacovigilance a pour objet, la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits à usage humain titulaires d'une autorisation de mise sur le marché au Mali.

Le ministère de la santé du Mali vient de tenir un atelier sur l'implémentation de la pharmacovigilance qui comporte (i) le signalement des effets indésirables inattendus et le recueil des informations les concernant, (ii) l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention, (iii) la réalisation de toutes les études et travaux concernant la sécurité d'emploi des médicaments.

9. Conclusion et recommandations

Au vu de nos résultats, nous pouvons tirer la conclusion suivante.

9.1. Conclusion

D'après les réponses des prescripteurs et des dispensateurs, les CTA constituaient leur premier choix (75% des prescripteurs et 78,8% des dispensateurs). Cependant, 57,61% des ordonnances contre le paludisme ne contenait pas de CTA. Les CTA recommandées par le programme national de lutte contre le paludisme étaient connues par 59,7% des dispensateurs et 73,1% des prescripteurs. La majorité des prescripteurs (71,15%) et des dispensateurs (84,72%) sont favorables aux recommandations du PNLN.

Le pourcentage de patient ayant compris (46,74%) la posologie des CTA est presque équivalent au pourcentage de ceux qui n'ont rien compris (41,30%). Les CTA en DCI étaient prescrites par 88,46% des prescripteurs et conseillées par 88,89% des dispensateurs. Une minorité des prescripteurs (11,54%) ne les prescrivaient pas parce qu'ils voulaient satisfaire leurs patients ou jugeaient que les DCI ne contenaient pas assez de principes actifs, alors que 11,11% des dispensateurs qui ne les conseillaient pas ne donnaient aucune autre raison.

Le coût moyen des ordonnances contenant les CTA était 750 FCFA avec des extrêmes allant de 140 à 3680 FCFA.

9.2. Recommandations

Au terme de cette étude et au vu de nos résultats, nous formulons les recommandations suivantes :

- Aux autorités

Assurer la formation continue des professionnels de santé sur la gestion du paludisme et de son traitement pour une meilleure prise en charge des cas de maladie (palustre) ;

Doter chaque CSCOM et CSREF d'un laboratoire équipé afin d'assurer le diagnostic biologique correct du paludisme ;

Assurer la disponibilité économique et géographique des CTA au Mali.

- Aux professionnels de la santé

Adhérer aux recommandations officielles du PNLP dans la prise en charge du paludisme simple afin d'assurer une harmonisation des régimes thérapeutiques et la pharmacovigilance dans le cadre de l'implémentation des CTA ;

Faire le diagnostic biologique du paludisme devant tout cas suspect ;

Assurer une meilleure collaboration entre les différents acteurs intervenant dans le circuit d'utilisation des CTA.

- A la population

Fréquenter les services sanitaires en cas de maladies afin d'assurer une meilleure utilisation des CTA et retarder ou prévenir la survenue des cas de résistance du *Plasmodium* aux CTA ;

Eviter l'automédication pour assurer non seulement une longue vie d'utilisation des CTA mais aussi éviter la survenue de la résistance à ces médicaments efficaces contre toutes les formes cliniques du paludisme ;

Respecter et suivre la prescription médicale pour une utilisation efficiente des antipaludiques.

10. Références Bibliographiques

1. Pichard E, J. B, J. D, B. M (2002) Malintrop Afrique.
2. WHO (2006) Directives pour le traitement du paludisme (WHO/HTM/MAL/2006_1108); WHO, editor. Geneva: World Health Organization. 282 p.
3. Barnes KI, Durrheim DN, Little F, Jackson A, Mehta U, et al. (2005) Effect of artemether-lumefantrine policy and improved vector control on malaria burden in KwaZulu-Natal, South Africa. *PLoS Med* 2: e330.
4. WHO/UNICEF/UNU (2001) Macro International demographic and health surveys.
5. White NJ (1996) Can amodiaquine be resurrected? *Lancet* 348: 1184-1185.
6. Olliaro P, Mussano P (2003) Amodiaquine for treating malaria. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000016.
7. Noedl H, Se Y, Schaecher K, Smith BL, Socheat D, et al. (2008) Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. *N Engl J Med* 359: 2619-2620.
8. WHO (2003) Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. Geneva: World Health Organisation. 68 p.
9. Diakité M (2008) Paludisme Uptodate
10. Ebrahim GJ (2002) Resistance to antimalarials. *J Trop Pediatr* 48: 192-193.
11. Olliaro P (2001) Mode of action and mechanisms of resistance for antimalarial drugs. *Pharmacol Ther* 89: 207-219.
12. Morey ER, Sharma VR, Mills A (2003) Willingness to pay and determinants of choice for improved malaria treatment in rural Nepal. *Soc Sci Med* 57: 155-165.
13. Amin AA, Zurovac D, Kangwana BB, Greenfield J, Otieno DN, et al. (2007) The challenges of changing national malaria drug policy to artemisinin-based combinations in Kenya. *Malar J* 6: 72.
14. Modiano D, Petrarca V, Sirima BS, Nebie I, Diallo D, et al. (1996) Different response to *Plasmodium falciparum* malaria in west African sympatric ethnic groups. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 13206-13211.
15. Dolo A, Modiano D, Maiga B, Daou M, Dolo G, et al. (2005) Difference in susceptibility to malaria between two sympatric ethnic groups in Mali. *Am J Trop Med Hyg* 72: 243-248.
16. Diakite M (2008) Paludisme uptodate. Bamako, Mali: MRTC/FMPOS. 385 p.

17. WHO (2003) Africa malaria report 2003.
18. Klayman DL (1985) Qinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China. *Science* 228: 1049-1055.
19. Chekem L, Wierucki S (2008) Extraction de l'artémisinine et synthèse de ses dérivés: artésunate et artéméther. www.propharex.com: 1-12.
20. Grace JM, Aguilar AJ, Trotman KM, Peggins JO, Brewer TG (1998) Metabolism of beta-artether to dihydroqinghaosu by human liver microsomes and recombinant cytochrome P450. *Drug Metab Dispos* 26: 313-317.
21. Dellicour S, Hall S, Chandramohan D, Greenwood B (2007) The safety of artemisinins during pregnancy: a pressing question. *Malar J* 6: 15.
22. Christen P, Veuthey JL (2001) New trends in extraction, identification and quantification of artemisinin and its derivatives. *Curr Med Chem* 8: 1827-1839.
23. Dellicour S, ter Kuile FO, Stergachis A (2008) Pregnancy exposure registries for assessing antimalarial drug safety in pregnancy in malaria-endemic countries. *PLoS Med* 5: e187.
24. Efferth T, Sauerbrey A, Olbrich A, Gebhart E, Rauch P, et al. (2003) Molecular modes of action of artesunate in tumor cell lines. *Mol Pharmacol* 64: 382-394.
25. Efferth T, Giaisi M, Merling A, Krammer PH, Li-Weber M (2007) Artesunate induces ROS-mediated apoptosis in doxorubicin-resistant T leukemia cells. *PLoS ONE* 2: e693.
26. Tran TH, Dolecek C, Pham PM, Nguyen TD, Nguyen TT, et al. (2004) Dihydroartemisinin-piperaquine against multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Vietnam: randomised clinical trial. *Lancet* 363: 18-22.
27. Dondorp AM, Day NP (2007) The treatment of severe malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 101: 633-634.
28. Watkins WM, Sibley CH, Hastings IM (2005) The search for effective and sustainable treatments for *Plasmodium falciparum* malaria in Africa: a model of the selection of resistance by antifolate drugs and their combinations. *Am J Trop Med Hyg* 72: 163-173.
29. Price RN, Nosten F, Luxemburger C, ter Kuile FO, Paiphun L, et al. (1996) Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility. *Lancet* 347: 1654-1658.
30. Price RN, Nosten F (2001) Drug resistant *falciparum* malaria: clinical consequences and strategies for prevention. *Drug Resist Updat* 4: 187-196.
31. WHO (2004) A strategic framework for malaria prevention and control during pregnancy in the African region. AFR/MAL/04/01, available at

http://www.cdc.gov/malaria/pdf/strategic_framework_mip_04.pdf . Brazzaville). Geneva, Switzerland: World Health Organization.

32. Wasunna B, Zurovac D, Goodman CA, Snow RW (2008) Why don't health workers prescribe ACT? A qualitative study of factors affecting the prescription of artemether-lumefantrine. *Malar J* 7: 29.
33. Keller DR, O'Dell DV, Skochelak SE, Cochran GL, Shull SJ, et al. (2004) Teaching the basics of clinical pharmaceutical care: innovative pharmacy workshops at the University of Wisconsin and the University of Nebraska. *Fam Med* 36 Suppl: S89-92.
34. DIALLO M (2003) Géographie 5eme année, district de Bamako.
35. Wiseman V, Scott A, Conteh L, McElroy B, Stevens W (2008) Determinants of provider choice for malaria treatment: experiences from The Gambia. *Soc Sci Med* 67: 487-496.
36. Kleinschmidt I, Schwabe C, Benavente L, Torrez M, Ridl FC, et al. (2009) Marked increase in child survival after four years of intensive malaria control. *Am J Trop Med Hyg* 80: 882-888.
37. Steketee RW (2009) Good news in malaria control... now what? *Am J Trop Med Hyg* 80: 879-880.
38. Bhattarai A, Ali AS, Kachur SP, Martensson A, Abbas AK, et al. (2007) Impact of artemisinin-based combination therapy and insecticide-treated nets on malaria burden in Zanzibar. *PLoS Med* 4: e309.
39. Whitty CJ, Chandler C, Ansah E, Leslie T, Staedke SG (2008) Deployment of ACT antimalarials for treatment of malaria: challenges and opportunities. *Malar J* 7 Suppl 1: S7.
40. Amin AA, Kokwaro GO (2007) Antimalarial drug quality in Africa. *J Clin Pharm Ther* 32: 429-440.
41. Kangwana BB, Njogu J, Wasunna B, Kedenge SV, Memusi DN, et al. (2009) Malaria drug shortages in Kenya: a major failure to provide access to effective treatment. *Am J Trop Med Hyg* 80: 737-738.
42. Abuya TO, Mutemi W, Karisa B, Ochola SA, Fegan G, et al. (2007) Use of over-the-counter malaria medicines in children and adults in three districts in Kenya: implications for private medicine retailer interventions. *Malar J* 6: 57.
43. Doodoo AN, Fogg C, Asiiimwe A, Nartey ET, Kodua A, et al. (2009) Pattern of drug utilization for treatment of uncomplicated malaria in urban Ghana following national treatment policy change to artemisinin-combination therapy. *Malar J* 8: 2.
44. Ansah EK, Narh-Bana S, Asiamah S, Dzordzordzi V, Biantey K, et al. (2009) Effect of removing direct payment for health care on utilisation and health outcomes in Ghanaian children: a randomised controlled trial. *PLoS Med* 6: e1000007.

45. Ouma PO, Van Eijk AM, Hamel MJ, Sikuku E, Odhiambo F, et al. (2007) The effect of health care worker training on the use of intermittent preventive treatment for malaria in pregnancy in rural western Kenya. *Trop Med Int Health* 12: 953-961.
46. Landais E, Poisson C, Condamine JL (2007) [Analysis of 1697 cases of childhood malaria treated using intra-rectal Quinimax (QIR) in the Tilaberi health district in Niger]. *Med Trop (Mars)* 67: 471-476.
47. Staedke SG, Mwebaza N, Kanya MR, Clark TD, Dorsey G, et al. (2009) Home management of malaria with artemether-lumefantrine compared with standard care in urban Ugandan children: a randomised controlled trial. *Lancet* 373: 1623-1631.
48. Barnes KI, Little F, Mabuza A, Mngomezulu N, Govere J, et al. (2008) Increased gametocytemia after treatment: an early parasitological indicator of emerging sulfadoxine-pyrimethamine resistance in falciparum malaria. *J Infect Dis* 197: 1605-1613.
49. Hamer DH, Ndhlovu M, Zurovac D, Fox M, Yeboah-Antwi K, et al. (2007) Improved diagnostic testing and malaria treatment practices in Zambia. *Jama* 297: 2227-2231.
50. WHO (1999) Effective drug regulation: what can countries do? Geneva: World Health Organization. 1-53 p.
51. Reyburn H, Mbatia R, Drakeley C, Carneiro I, Mwakasungula E, et al. (2004) Overdiagnosis of malaria in patients with severe febrile illness in Tanzania: a prospective study. *Bmj* 329: 1212.
52. MCA (1997) Towards safe medicines. A guide to the control of safety, quality and efficacy of human medicines in the United Kingdom. Revised edition. London: Medicines Control Agency (MCA). 1-93 p.
53. Penn RG (1979) The state control of medicines: the first 3000 years. *Br J Clin Pharmacol* 8: 293-305.
54. Bukirwa H, Nayiga S, Lubanga R, Mwebaza N, Chandler C, et al. (2008) Pharmacovigilance of antimalarial treatment in Uganda: community perceptions and suggestions for reporting adverse events. *Trop Med Int Health* 13: 1143-1152.

11. Annexes

11.1. Fiches d'enquête pour les prescripteurs

Evaluation de la qualité de la prescription et de la dispensation des CTA dans le district de Bamako, Mali

Questionnaire / Fiche Prescripteur

Bonjour Madame, Monsieur,

Je suis étudiant(e) à la faculté de médecine et de pharmacie travaillant sur ma thèse de doctorat en pharmacie et je souhaiterais m'entretenir avec vous sur les CTA. Cette étude est totalement anonyme (vous n'aurez pas à décliner votre identité !) et confidentielle (aucun lien ne sera établi entre vous et vos propos !). Elle ne vous prendra pas beaucoup de temps si vous acceptez d'y participer à cette étude. Je vous remercie beaucoup !

1. Fiche /...../ ; 2. Saisie : /...../ 3. Date /...../...../ 2008 ;

4. Sexe : /.../ 1=homme ; 2=femme ;

5. Etablissement professionnel :

Hôpital /...../ 1=oui ; 2=non ; 3 : Cabinet médical privé /...../ 1=oui ; 2=non

CSREF /...../ 1=oui ; 2=non ; 5. CSCOM /...../ 1=oui ; 2=non

Clinique médicale privée /...../ 1=oui ; 2=non

Autres (à préciser) :.....

6. Quel est votre niveau de formation /.../ 1=médecin, 2=sage-femme ; 3=infirmier

4. autres (à préciser).....

7. En quelle année avez-vous reçu votre diplôme ? /...../

8. Que pensez-vous des lignes directrices actuelles liées au contrôle du paludisme ?

9. Depuis l'obtention de votre diplôme, avez-vous reçu une formation sur le paludisme ?

/___/ 1= Oui ; 2 = Non

10. En cas de paludisme, citez par ordre d'importance les trois premiers antipaludiques que vous prescrivez à vos malades 1.....2.....3.....

11. Quel est l'antipaludique que vous prescrivez le plus souvent ?

12. Pourquoi avez-vous choisi ces médicaments ?

13. Connaissez-vous le traitement combiné à base d'artésunate (CTA) ?

/___/ 1= Oui ; 2 = Non

14. Connaissez-vous les CTA recommandées par le programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) ?

/___/ 1= Oui ; 2 = Non

15. Si oui, voudriez-vous bien celles que vous connaissez ?

1.....2.....3.....

16. Quelles sont vos suggestions pour améliorer le traitement du paludisme ?

17. Selon votre propre expérience, quels sont les facteurs qui limitent la prescription des antipaludiques ?

18. Prescrivez-vous les antipaludiques sous forme de dénomination commune internationale (DCI) ?

/ ___ / 1= Oui ; 2 = Non

19. Si non, pouvez-vous nous en donner les raisons ?

20. Quels sont les effets secondaires les plus importants que vous avez rencontrés avec les CTA ?

21. Que pensez-vous de la disponibilité des CTA dans le district de Bamako ?

22. Avant l'implémentation des CTA au Mali, avez-vous reçu une formation spéciale sur la prescription des CTA ?

/ ___ / 1= Oui ; 2 = Non

23. Tenez-vous compte de l'avis du patient avant de lui prescrire un médicament ?

/ ___ / 1= Oui ; 2 = Non

24. Quelle est la base de votre prescription ?

1. Diagnostic biologique /...../ ; 2. Fièvre seule /...../ ; 3. Douleurs abdominales /...../

4. Diagnost. biologique + fièvre /...../ ; 5. Diagnostic biologique + dx abdominales /...../;

6. Fièvre + dx. Abdominales /...../ 7. Diagnostic biologique + fièvre + dx. Abd. /...../

8. Altération de l'état général du patient /...../ ; 9. Céphalées /...../ ; 11. Froid /...../ ;

12. Asthénie /...../ ; 13. Vomissements /...../ ;

14. Autres (à préciser) :.....

C'est la fin de notre entretien, je vous remercie infiniment !

11.2. Fiches d'enquête pour les dispensateurs

Evaluation de la qualité de la prescription et de la dispensation des CTA dans le district de Bamako, Mali

Questionnaire / Fiche Pharmacien

Bonjour Madame, Monsieur,

Je suis étudiant(e) à la faculté de médecine et de pharmacie travaillant sur ma thèse de doctorat en pharmacie et je souhaiterais m'entretenir avec vous sur les CTA. Cette étude est totalement anonyme (vous n'aurez pas à décliner votre identité !) et confidentielle (aucun lien ne sera établi entre vous et vos propos !). Elle ne vous prendra pas beaucoup de temps si vous acceptez d'y participer à cette étude. Je vous remercie beaucoup !

1. Fiche /...../ ; 2.Saisie :/...../ 3. Date /.../.../ 2008 ; 4.Sexe :/.../ 1=homme ; 2=femme

5. Quel est votre niveau de formation /.../ 1=pharmacien ; 2. médecin, 3=sage-femme ; 4=infirmier ; 5. Autres (à préciser).....

6. Quel est votre niveau de formation /.../ 1=médecin, 2=sage-femme ; 3=infirmier
4. autres (à préciser).....

7. En quelle année avez-vous reçu votre diplôme ? /...../

8. Que pensez-vous des lignes directrices actuelles liées au contrôle du paludisme ?

9. Depuis l'obtention de votre diplôme, avez-vous reçu une formation sur le paludisme ?

10. En cas de paludisme, citez par ordre d'importance les trois premiers antipaludiques que vous recommandez à vos clients. 1.....2.....3.....

11. Quel antipaludique recommandez-vous le plus souvent à vos clients ?
12. Pourquoi avez-vous choisi ces médicaments ?
13. Connaissez-vous le traitement combiné à base d'artésunate (CTA) ?
14. Connaissez-vous les CTA recommandées par le programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) ?
/___/ 1= Oui ; 2 = Non
15. Si oui, voudriez-vous bien celles que vous connaissez ? 1.....2.....3.....
16. Quelles sont vos suggestions pour améliorer le traitement du paludisme ?
17. Selon votre propre expérience, quels sont les facteurs qui limitent la prescription des antipaludiques ?
18. Prescrivez-vous les antipaludiques sous forme de dénomination commune internationale (DCI) ?
/___/ 1= Oui ; 2 = Non
19. Si non, pouvez-vous nous en donner les raisons ?
20. Quels sont les effets secondaires les plus importants que vous avez rencontrés avec les CTA ?
21. Que pensez-vous de la disponibilité des CTA dans le district de Bamako ?
22. Avant le déploiement des CTA au Mali, avez-vous reçu une formation spéciale sur la prescription des CTA ? /___/ 1= Oui ; 2 = Non

23. Tenez-vous compte de l'avis du client avant de lui prescrire un médicament ?

24. Quelle est la base de votre recommandation ? /.../

1. Diagnostic biologique /...../ ; 2. Fièvre seule /..../ ; 3. Douleurs abdominales /..../
4. Diagnost. Biologique + fièvre /...../ ; 5. Diagnostic biologique + dx bdominales /...../;
6. Fièvre + dx. Abdominales /...../ 7. Diagnostic biologique + fièvre + dx. Abd. /..../
8. Altération de l'état général du patient /...../ ; 9. Céphalées /...../ ; 11. Froid /...../ ;
12. Asthénie /...../ ; 13. Vomissements /...../ ; 14. Autres (à préciser) :.....

C'est la fin de notre entretien, je vous remercie infiniment !

11.3. Fiches d'enquête pour les patients

Evaluation de la qualité de la prescription et de la dispensation des CTA dans le district de Bamako, Mali

Guide d'entretien / Fiche patients / clients

Bonjour Madame, Monsieur,

Je suis étudiant(e) à la faculté de médecine et de pharmacie travaillant sur ma thèse de doctorat en pharmacie et je souhaiterais m'entretenir avec vous sur votre ordonnance. Cette étude est totalement anonyme (vous n'aurez pas à décliner votre identité !) et confidentielle (aucun lien ne sera établi entre vous et vos propos !). Elle ne vous prendra pas beaucoup de temps si vous acceptez d'y participer à cette étude. Je vous remercie beaucoup !

1. Voudriez-vous nous montrer l'ordonnance ou votre carnet de santé ? (Je vous remercie !)

Analyse de la prescription (éventuellement) (nombre de médicaments, génériques, spécialités, antibiotiques, injections, médicaments essentiels)

2. Voudriez-vous nous montrer les médicaments que vous avez achetés ? (Je vous remercie !)

Vérifiez l'étiquetage de chaque médicament ! (Nom et dosage, Date de péremption, Nombre d'unités)

3. Voudriez-vous me dire comment allez-vous prendre ces médicaments ? Si oui ou non (je vous remercie !). Si oui, combien de comprimés ou de cuillerées par prise ?

4. Combien de comprimés ou de cuillerées par jour ?

5. Pendant combien de jours ? *Attention répétez pour chaque médicament !*

Ne jamais critiquer l'étiquetage, la prescription (du médecin) ou la recommandation (du pharmacien), etc.

6. Voudriez-vous nous dire ce que vous n'avez pas compris dans votre ordonnance ?
Souhaiterez-vous que je vous explique votre ordonnance ?

7. Vous a-t-on dit (le médecin ou le pharmacien) de quoi vous ou votre malade souffrait-il ?
(Je vous remercie de votre disponibilité !)

Nom médicament prescrit et posologie (1) (recopier l'ordonnance)	Quantité (2)	Posologie (3)	Durée du traitement (jours) (4)	Prix unitaire (4)	Prix total médica ments (6)	Forme galénique (7)	Dans Médicaments essentiels (7)

FICHE SIGNALETIQUE

Français

Nom : Sangaré

Prénom : Eve épouse Dembéle

Section : Pharmacie

Titre : « Evaluation de la qualité de la prescription et de la dispensation des CTA dans le district de Bamako. »

Année : 2008-2009

Pays : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et Odontostomatologie (FMPOS).

E-mail : evesangare a yahoo.fr

Résumé

Depuis quelques années la résistance de plus en plus croissante des parasites du paludisme à la chloroquine a poussé presque tous les pays africains à adopter les CTA comme traitement de première intention du paludisme simple. Cependant, une bonne utilisation des CTA s'avère impératif pour garantir leur efficacité et retarder voire éviter l'émergence d'une résistance des parasites du paludisme à ces molécules jusque là très efficaces. C'est dans ce contexte, qu'il nous est parût nécessaire d'entreprendre une enquête prospective afin d'évaluer la qualité de la prescription et de la dispensation des CTA dans le district de Bamako. Au total, 52 prescripteurs, 72 dispensateurs et 92 patients ont été inclus.

L'enquête a révélé que les CTA constituaient le traitement de première intention du paludisme chez les prescripteurs (75%) et des dispensateurs (78,8%). Cependant, 57,61% des ordonnances contre le paludisme ne contenait pas de CTA. Les CTA recommandées par le programme national de lutte contre le paludisme étaient connues par 59,7% des dispensateurs et 73,1% des prescripteurs. La majorité des prescripteurs (71,15%) et des dispensateurs (84,72%) sont favorable aux recommandations du PNLP. Beaucoup de patients (41,30%) ne comprenaient pas du tout la posologie des CTA prescrites. Presque toutes les ordonnances contenant des CTA était prescrite en DCI (97,72% ; n=44). Les prix des CTA ont varié entre 140 et 3380FCFA avec une moyenne

nne de 750FCFA.

Mots clefs : Résistance, malaria, CTA, dispensateur, prescripteur, patient.

English

Name: Sangaré

First name: Eve Dembélé

Section: Pharmacy

Title: “study of quality of prescription and dispensation of CTA in Bamako district.”

Year: 2008-2009

Country: Mali

Discharge point: Library of Faculty of Medicine, Pharmacy and Odontostomatology

Summary:

For a few years the increasingly increasing resistance of the parasites of malaria to chloroquine has pushed all the African countries almost to adopt the artémisinine based combination therapy (ACT) like treatment of first intention of uncomplicated malaria. However, correct use of the ACT proves to be imperative to guarantee their effectiveness and to delay to see avoiding the emergence of a resistance of the parasites of malaria to these molecules until there very effective. It is in this context, that we appeared necessary to undertake a prospective investigation in order to evaluate the quality of the prescription and dispensation of the ACT in the district of Bamako.

On the whole, 52 prescribers, 72 dispensers and 92 patients were rolled up. The investigation revealed that the ACT constituted the treatment of first intention of malaria of the prescribers (75%) and of the dispensers (78.8%). However, 57.61% of the prescriptions against malaria did not contain an ACT. The ACT recommended by the national program of fight against malaria were known by 59.7% of the dispensers and 73.1% of the prescribers. The majority of the prescribers (71.15%) and the dispensers (84.72%) are favorable to the recommendations of the PNL. Many patients (41.30%) did not understand at all the dose of the prescribed ACT. Almost all the prescriptions containing of the ACT was prescribed in generic form (97.72%; n=44). The prices of the ACT varied between 140 and 3380FCFA with an average of 750FCFA.

Key words: resistance, malaria, ATC, dispenser, prescriber, patient.

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!