

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE

UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE FELIX HOUPHOUËT-BOIGNY



UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année : 2015 – 2016

THESE

N°1759/16

Présentée en vue de l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

DINDJI N'DRIN GNANGBA FRANCK

**CONNAISSANCE, ATTITUDES ET PRATIQUES DES
PRESCRIPTEURS CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE
THERAPEUTIQUE DU PALUDISME SIMPLE ET GRAVE A
L'HOPITAL GENERAL DE TOUMODI**

Soutenue publiquement le 27 juillet 2016

Composition du jury

Président : Madame **AKE Michèle**, Professeur Titulaire
Directeur de thèse : Monsieur **MENAN EBY HERVE**, Professeur Titulaire
Asseseurs : Monsieur **ABROGOUA Danho Pascal**, Maître de Conférences Agrégé
: Madame **BARRO Kiki Pulchérie**, Maître Assistant



**ADMINISTRATION ET PERSONNEL
ENSEIGNANT DE L'UFR DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

I-HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André Professeur FOURASTE Isabelle Professeur BAMBA Moriféré Professeur YAPO Abbé † Professeur MALAN Kla Anglade Professeur KONE Moussa †
--------------------------------	---

II- ADMINISTRATION

Directeur	Professeur ATINDEHOU Eugène
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur Ag INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	Madame NADO-AKPRO Marie Josette
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

III- PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1- PROFESSEURS TITULAIRES

Mme AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
M ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mme ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie
Mme KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
MM KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
MALAN Kla Anglade	Chimie Analytique, Contrôle de Qualité
MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme SAWADOGO Duni	Hématologie
M YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM	ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
	AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie Analytique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie, Physique Générale
	INWOLEY Kokou André	Immunologie
	KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme	KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM	KOUASSI Dinard	Hématologie
	LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
	OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	OUATTARA Mahama	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	YAPI Ange Désiré	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
	YAVO William	Parasitologie - Mycologie
	ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3- MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M	DIAFOUKA François	Biochimie et Biologie de la Reproduction
---	-------------------	--

4-MAITRES ASSISTANTS

Mme	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Immunologie
M	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie

Mme	BARRO KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
MM	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
	DALLY Laba	Pharmacie Galénique
	DJOHAN Vincent	Parasitologie -Mycologie
Mmes	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
	IRIE N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
M	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mmes	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
M	MANDA Pierre	Toxicologie
Mmes	POLNEAU VALLEE Sandrine	Mathématiques-Statistiques
	SACKOU KOUAKOU Julie	Santé Publique
	SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
M	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie Moléculaire

5-ASSISTANTS

MM	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mme	AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
M	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes	ALLOUKOU-BOKA Paule-Mireille	Législation
	APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
	AYE YAYO Mireille	Hématologie
MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie Clinique

	CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie-Virologie
	COULIBALY Songuigama	Chimie Thérapeutique
Mme	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
Mme	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Santé Publique
MM	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KOFFI Kouamé	Santé Publique
	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
	N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
	N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme	N'GUESSAN-BLAO Amino Rebecca J.	Hématologie
M	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Thérapeutique
Mmes	N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Pharmacie Galénique
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
	SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mmes	TUO Awa	Pharmacie Galénique
	YAO ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale

6- ATTACHES DE RECHERCHE

Mme	ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
M	LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique

7- IN MEMORIUM

Feu	KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu	YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu	COMOE Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu	GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu	ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu	COULIBALY Sabali	Assistant
Feu	TRAORE Moussa	Assistant
Feu	YAPO Achou Pascal	Assistant

IV- ENSEIGNANTS VACATAIRES

1-PROFESSEURS

MM	ASSAMOI Assamoi Paul	Biophysique
	DIAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
	ZOUZOU Michel	Cryptogamie

2-MAITRES DE CONFERENCES

MM	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
	SAKO Aboubakar	Physique (Mécanique des fluides)
Mme	TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
M	YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3- MAITRE-ASSISTANT

M	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
---	---------------------	------------------------

4- NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie
	GOUEPO Evariste	Techniques officinales
Mme	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM	KOFFI ALEXIS	Anglais
	KOUA Amian	Hygiène
	KOUASSI Ambroise	Management
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

**COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE L'UFR DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

I- BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
Professeurs	ZINZENDORF Nanga Yessé OUASSA Timothée	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse CABLAN Mian N'Dédey Asher DOTIA Tiepordan Agathe LATHRO Joseph Serge APETE Yah Sandrine épouse TAHOU	Maître- Assistante Assistant Assistante Assistant Assistante

**II- BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA
REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE**

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	HAUHOLOT épouse ATTOUNGBRE M. L. AHIBOH Hugues AKE EDJEME N'Guessan Angèle DIAFOUKA François	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences
Docteurs	YAYO Sagou Eric KONAN Konan Jean Louis KONE Fatoumata KOFFI Akissi Joelle épouse SIBLI	Maître-Assistant Assistant Assistante Assistante

III- BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André	Maître de Conférences Agrégé

	KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
	DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	SANGARE Mahawa	Maitre-Assistante
	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Maître-Assistante
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Assistant
	AYE YAYO Mireille	Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Assistant
	KOUAME Denis Rodrigue	Assistant
	N'GUESSAN-BLAO R. S.	Assistante
	YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

**IV- CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE,
TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE**

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire
	AKE Michèle Dominique	Professeur Titulaire
	YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire
Professeurs	AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
	GBASSI K. Gildas	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BONY Nicaise François	Maître-Assistant
	BROU Amani Germain	Assistant
	KPAIBE Sawa André Philippe	Assistant
	TRE Eric Serge	Assistant

V- CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KACOU Alain	Assistant

N'GUESSAN Deto Jean-Paul	Assistant
COULIBALY Songuigama	Assistant

VI- PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeur	YAVO William	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BARRO KIKI Pulchérie	Maître-Assistant
	DJOHAN Vincent	Maître-Assistant
	KASSI Kondo Fulgence	Maître-Assistant
	VANGA ABO Henriette	Maître-Assistant
	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-Assistant
	KONATE Abibatou	Maître-Assistante

VII- PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef du Département
Professeur	AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	DALLY Laba Ismaël	Maître-Assistant
	AKA-ANY Grah Armelle A.S.	Assistante
	N'GUESSAN Alain	Assistant
	BOKA Paule Mireille épouse A.	Assistante
	N'GUESSAN Kakwopko C.	Assistante
	TUO Awa Nakognon	Assistante

VIII- PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOLOGAMIE

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire
------------	--------------------	----------------------

		Chef du Département
Docteurs	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-Assistant
	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Assistante
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Assistante

**IX- PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET
THERAPEUTIQUE, ET PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeur	KABLAN Brou Jérôme	Maître de Conférences Agrégé
		Chef du Département
Professeurs	ABROGOUA Danho Pascal	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU SIRANSY N'doua G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître-Assistante
	AMICHIA Attoumou M.	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	EFFO Kouakou Etienne	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant
	BROU N'GUESSAN Aimé	Assistant

**X- PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES,
STATISTIQUES ET INFORMATIQUE**

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire
		Chef du Département
Docteur	POLNEAU VALLEE Sandrine	Maître-Assistante

XI- SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	DANO Djédjé Sébastien OGA Agbaya Stéphane	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane MANDA Pierre SANGARE TIGORI B. SACKOU KOUAKOU J. DIAKITE Aïssata HOUNSA-ALLA Annita Emeline KOFFI Kouamé N'GBE Jean Verdier YAO ATTIA Akissi Régine	Maître-Assistant Maître-Assistant Maître-Assistante Maître-Assistante Assistante Assistante Assistante Assistant Assistant



**A NOS MAITRES
ET JUGES**

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Madame le Professeur AKE MICHELE

- *Docteur en pharmacie ;*
- *DESS en Nutrition, Diététique et Contrôle des Aliments Université Paris XI ;*
- *DEA option Sciences des aliments de l'université de Montpellier I, option sciences des aliments ;*
- *Doctorat de l'Université de Montpellier I, option Sciences des Aliments ;*
- *Professeur Titulaire en Chimie analytique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan ;*
- *Pharmacien chef de la pharmacie et du laboratoire de nutrition de l'INSP d'Abidjan ;*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie ;*
- *Membre de l'Association of Official Analytical Chemists (AOAC) ;*
- *Membre de la Société des Experts Chimistes de France.*

Cher Maître,

Nous sommes très honoré de vous voir présider le jury de notre thèse. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur MENAN EBY Ignace Hervé

- *Professeur Titulaire de Parasitologie et Mycologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan ;*
- *Chef du Département de Parasitologie – Mycologie – Zoologie – Biologie Animale ;*
- *Docteur ès Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université de Montpellier ; I*
- *Directeur du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les autres maladies infectieuses (CeDReS) ;*
- *Directeur Général de CESAM, laboratoire du Fonds de Prévoyance Militaire ;*
- *Officier supérieur des Forces Armées Terrestres de Côte d'Ivoire ;*
- *Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan (Lauréat du concours 1993) ;*
- *Lauréat du prix PASRES-CSRS des trois meilleurs chercheurs ivoiriens 2011 ;*
- *Président de la Société Ivoirienne de Parasitologie (SIPAM) ;*
- *Secrétaire Général adjoint de la Société Africaine de Parasitologie (SOAP) ;*
- *Vice-Président du Groupe scientifique d'Appui au PNLN ;*
- *Membre du groupe français des « Experts de Biologie du VIH » ESTHER ;*
- *Membre du Comité National des Experts Indépendants pour la vaccination et les vaccins de Côte d'Ivoire ;*
- *Membre du conseil scientifique de l'Université FHB.*

Cher Maître,

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Nous avons eu grand plaisir à travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Veillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur ABROGOUA Danho Pascal

- *Maître de Conférences Agrégé de Pharmacie Clinique et Thérapeutique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny ;*
- *Docteur en pharmacie diplômé de l'Université de Cocody ;*
- *Docteur de l'Université de Lyon en Pharmacie Clinique (France) ;*
- *Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan ;*
- *Pharmacien Hospitalier au CHU de Cocody ;*
- *Responsable de l'enseignement de Pharmacie clinique et thérapeutique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (Université Félix Houphouët-Boigny) ;*
- *Titulaire du Master en Pharmaco-économie de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lyon (France) ;*
- *Titulaire des DESS de Toxicologie et de Contrôle qualité des médicaments (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny) ;*
- *Membre du comité pédagogique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (Université Félix Houphouët-Boigny) ;*
- *Membre de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) ;*
- *Membre de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) ;*
- *Membre associé de l'Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique de France (ANEPC) ;*
- *Membre de la Société Ivoirienne de Toxicologie (SITOX).*

Cher Maître,

Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité de siéger parmi notre jury de thèse.

Veillez accepter ce travail, cher Maître, en gage de notre grand respect et notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Madame le BARRO Kiki Pulcherie

- *Ancien interne des hôpitaux de Côte d'Ivoire*
- *Docteur en pharmacie;*
- *Pharmacien-biologiste au laboratoire de parasitologie à l'INSP d'Adjamé ;*
- *Maître-assistante de Parasitologie-Mycologie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan au Département de Parasitologie-Mycologie ;*
- *Membre de la Société Ouest Africaine de Parasitologie ;*
- *Membre de la Société ivoirienne de Parasitologie*

Cher Maître,

*Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans ce jury.
Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous
avez accepté de juger notre travail.*

Veillez agréer, cher Maître, l'expression de notre respect et de notre reconnaissance.

SOMMAIRE

	Pages
Liste des abréviations-----	xxvii
Liste des figures-----	xxix
Liste des tableaux-----	xxx
INTRODUCTION-----	1
Première Partie : REVUE DE LA LITTERATURE -----	6
Chapitre I : GENERALITES SUR LE PALUDISME-----	7
I-DEFINITION-----	8
II-HISTORIQUE-----	8
III-EPIDEMIOLOGIE-----	13
IV-PHYSIOPATHOLOGIE-----	30
V-SIGNES CLINIQUES-----	31
VI-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE-----	35
Chapitre 2 : ASPECTS THERAPEUTIQUES DU PALUDISME-----	45
I- ANTIPALUDIQUES-----	46
II- CHIMIORESISTANCE-----	59
III- SCHEMA THERAPEUTIQUE DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME EN COTE D'IVOIRE : Recommandations du PNLP -----	 67
Deuxième partie : ETUDE EXPERIMENTALE -----	73
Chapitre 1 : PRESENTATION DE LA ZONE D'ETUDE-----	74
I- PRESENTATION DU DEPARTEMENT DE TOUMODI -----	75
II- PRESENTATION DU DISTRICT SANITAIRE DE TOUMODI -----	76
III- PRESENTATION DE L'HOPITAL GENERAL DE TOUMODI -----	78
Chapitre 2 : MATERIEL ET METHODES-----	82
I- MATERIEL-----	83
II- METHODES-----	84

Chapitre 3 : RESULTATS ET DISCUSSION-----	86
A- RESULTATS-----	87
B- DISCUSSION-----	123
CONCLUSION-----	145
RECOMMANDATIONS-----	148
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES-----	151
ANNEXES-----	163

LISTE DES ABREVIATIONS

°C	: degré Celsius
µmol/l	: micromole par litre
A	: Artéméther
ADN	: Acide désoxyribonucléique
CLHP	: Chromatographie Liquide Haute Performance
CPN	: Consultations prénatales
CS Conf	: Centre de Santé Confessionnel
CSR	: Centre de santé Rural
CSU	: Centre de Santé Urbain
CTA	: Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine
DHA	: Dihydroartémisinine
DR	: Dispensaire Rural
DU	: Dispensaire Urbain
ECT	: Echec Clinique Tardif
EDTA	: Acide éthylène diamine tétra-acétique
EPT	: Echec Parasitologique Tardif
ETP	: Echec Thérapeutique Précoce
ETT	: Echec Thérapeutique Tardif
F.S	: Frottis sanguin
IDE	: Infirmiers diplômés d'état
IDS	: Infirmiers diplômés spécialisés
G.E	: Goutte épaisse
HG	: Hôpital Général
HMA	: Hôpital Militaire d'Abidjan
IM	: Intramusculaire
IV	: Intraveineuse
LDH	: Lactate déshydrogénase

MGG	: May Grünwald Giemsa
mmol/l	: millimole par litre
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PCR	: Réaction de polymérisation en chaîne
PMI	: Centre de Protection Maternelle et infantile
PNLP	: Programme national de lutte contre le paludisme
PQ	: Pipéraquline phosphate
Q.B.C	: Quantitative Buffy Coat
RCPA	: Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate
SP	: Sulfadoxine-pyriméthamine
SSSU	: Service de Santé Scolaire et Universitaire
TNF	: Facteur de Nécrose Tumorale
TPI	: Traitement préventif intermittent
UV	: Ultraviolet

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Aspects morphologiques de <i>P. falciparum</i> , <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> et <i>P. malariae</i> à différents stades d'évolution-----	18
Figure 2 : Aspects morphologiques comparatifs de <i>P. knowlesi</i> avec <i>P. falciparum</i> et <i>P. malariae</i> -----	19
Figure 3 : Biotope favorable à la prolifération des anophèles-----	21
Figure 4 : Anophèle femelle au cours de son repas sanguin-----	22
Figure 5 : Cycle évolutif du <i>Plasmodium</i> chez l'homme et chez l'anophèle--	25
Figure 6 : Zone de distribution de la transmission du paludisme dans le monde en 2010 -----	28
Figure 7 : Schéma de la périodicité des fièvres au cours du paludisme-----	32
Figure 8 : Réalisation de la Goutte épaisse et du Frottis sanguin-----	38
Figure 9 : QBC au grossissement x 60 vu au microscope sous lumière UV---	39
Figure 10 : Principe d'un test de détection d'antigène-----	40
Figure 11 : Interprétation du résultat d'un TDR spécifique à <i>P. falciparum</i> ---	42
Figure 12 : Structures chimiques de l'Artémisinine et de ses dérivés-----	56
Figure 13 : Chimiorésistance à <i>P. falciparum</i> à partir d'études sur les sites sentinelles-----	62

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Critères de diagnostic du paludisme grave ou compliqué-----	33
Tableau II : Classification et modes d'action des antipaludiques-----	46
Tableau III : Historique de la résistance de <i>P. falciparum</i> aux antipaludiques -----	61
Tableau IV : Répartition des structures sanitaires du district sanitaire de Toumodi par Sous-préfecture-----	78
Tableau V : Plateau technique de l'Hôpital de Toumodi-----	79
Tableau VI : Répartition des agents par emplois-----	80
Tableau VII : Profil des affections de l'Hôpital général de Toumodi (2013)	81
Tableau VIII: Répartition des prescripteurs selon leur statut professionnel-	87
Tableau IX: Fréquence des symptômes évoqués par les prescripteurs pour diagnostiquer un paludisme simple-----	88
Tableau X: Fréquence des symptômes évoqués par les prescripteurs pour diagnostiquer un paludisme grave-----	89
Tableau XI: Prescription d'un examen parasitologique avant tout traitement médicamenteux selon le statut du prescripteur-----	90
Tableau XII: Examen parasitologique le plus prescrit selon le statut du prescripteur-----	91
Tableau XIII: Fréquence des antipaludiques habituellement prescrits dans paludisme simple-----	92
Tableau XIV: Raisons motivant le choix des antipaludiques par les Prescripteurs pour le traitement du paludisme simple-----	93
Tableau XV : Fréquence des formes galéniques rapportées par les prescripteurs pour le traitement du paludisme simple-----	93
Tableau XVI : Raisons motivant le choix des formes galéniques par les prescripteurs pour le traitement du paludisme simple-----	94
Tableau XVII: Antipaludiques les plus prescrits selon le statut des	

prescripteurs pour le traitement du paludisme simple-----	95
Tableau XVIII: Appréciation de la dose prescrite pour le traitement du paludisme simple-----	96
Tableau XIX: Appréciation de la posologie selon le statut des prescripteurs-----	96
Tableau XX: Fréquence des antipaludiques habituellement prescrits dans le paludisme grave-----	97
Tableau XXI: Raisons motivant le choix des antipaludiques par les prescripteurs pour le traitement du paludisme grave-----	98
Tableau XXII: Fréquence des formes galéniques habituellement utilisées pour le traitement du paludisme grave-----	98
Tableau XXIII: Raisons motivant le choix des formes galéniques par les prescripteurs pour le traitement du paludisme grave-----	99
Tableau XXIV: Antipaludiques les plus prescrits selon le statut des prescripteurs pour le traitement du paludisme grave -----	99
Tableau XXV: Appréciation de la dose prescrite pour le paludisme grave---	100
Tableau XXVI: Appréciation de la posologie selon le statut des prescripteurs pour le traitement du paludisme grave-----	100
Tableau XXVII: Fréquence des antipaludiques habituellement prescrits pour la chimioprophylaxie-----	101
Tableau XXVIII: Raisons motivant le choix des antipaludiques par les prescripteurs pour la chimioprophylaxie-----	102
Tableau XXIX: Raisons motivant le choix des formes galéniques par les prescripteurs pour la chimioprophylaxie-----	103
Tableau XXX: Répartition des sources d'informations des prescripteurs sur les antipaludiques-----	103
Tableau XXXI : Connaissances des prescripteurs sur le nouveau protocole thérapeutique du PNLP en cas de paludisme simple -----	104
Tableau XXXII: Connaissance du nouveau protocole thérapeutique du	

PNLP en cas de paludisme simple selon le statut des prescripteurs-----	105
Tableau XXXIII: Connaissances des prescripteurs sur le nouveau protocole thérapeutique du PNLN en cas de paludisme grave-----	106
Tableau XXXIV: Connaissance du nouveau protocole thérapeutique du PNLP en cas de paludisme grave selon le statut des prescripteurs-----	106
Tableau XXXV: Connaissances des prescripteurs sur le nouveau protocole thérapeutique du PNLN en cas de chimioprophylaxie-----	107
Tableau XXXVI: Connaissance du nouveau protocole thérapeutique du PNLP en cas de chimioprophylaxie selon le statut des prescripteurs-----	108
Tableau XXXVII : Répartition des patients selon le sexe et les différents services-----	109
Tableau XXXVIII: Répartition des patients selon la classe d'âge-----	110
Tableau XXXIX : Répartition des types de paludisme selon les différents services-----	110
Tableau XL: Répartition des patients selon le type de prescription antipaludique-----	111
Tableau XLI: Répartition des patients selon le type de prescription antipaludique en fonction du sexe et des services-----	111
Tableau XLII: Répartition des molécules enregistrées-----	112
Tableau XLIII : Molécules les plus prescrites selon le type de paludisme-	113
Tableau XLIV : Molécule les plus prescrites selon le service et le type de paludisme-----	114
Tableau XLV : Répartition des molécules selon le type de paludisme et le statut du prescripteur-----	115
Tableau XLVI : Répartition des formes galéniques selon le type de paludisme-----	116
 Tableau XLVII : Appréciation des doses d'antipaludiques prescrites selon	

le type de paludisme-----	117
Tableau XLVIII: Appréciation de la posologie selon la molécule prescrite-	118
Tableau XLIX: Appréciation de la posologie selon le statut des prescripteurs-----	119
Tableau L : Répartition des patients selon la réalisation des examens biologiques-----	119
Tableau LI : Examen biologique le plus prescrit-----	120
Tableau LII : Répartition des patients selon la réalisation des examens biologiques et selon le service de consultation-----	120
Tableau LIII : Examen biologique le plus prescrit selon le service de consultation-----	121
Tableau LIV : Répartition des patients selon la réalisation des examens biologiques et selon le statut du prescripteur-----	122

INTRODUCTION

Le paludisme, érythrocytopathie parasitaire, est très répandu dans les zones tropicales et subtropicales du monde où il demeure un véritable problème de santé publique. L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'en 2015, 3,2 milliards de personnes environ, soit près de la moitié de la population mondiale, étaient exposées au risque de contracter le paludisme [83].

Au niveau mondial, le nombre de cas de paludisme était estimé en 2015 à 214 millions et le nombre de décès associés à 438 000. L'Afrique sub-saharienne paye le plus lourd tribut en ce sens que 89% des cas de paludisme et 91% des décès dus à cette maladie sont survenus dans cette région. Cette endémie touche plus particulièrement les femmes enceintes et les enfants de moins de 5 ans. Plus des deux tiers (70%) des décès dus au paludisme surviennent dans cette tranche d'âge (0 – 5 ans). Bien vrai qu'entre 2000 et 2015, le taux de mortalité chez les enfants de moins de cinq ans a baissé de 65% à l'échelle mondiale, ce qui signifie que 5,9 millions d'enfants environ ont été sauvés, cette situation demeure critique. L'Afrique consacre au paludisme plus de 40% de ses dépenses de santé publique [81].

En Côte d'Ivoire, le paludisme constitue la première cause de consultation et d'hospitalisation [42] avec 43% des motifs de consultation et 62% des hospitalisations des moins de 5 ans [26]. De plus, cette endémie a de fortes répercussions socio-économiques. En effet, le paludisme est responsable d'environ 50% des pertes agricoles, 40% d'absentéisme scolaire [3] et 42% d'absentéisme professionnel [27] réduisant ainsi la capacité des ménages à contribuer à la productivité nationale. Ainsi, le paludisme contribue à l'appauvrissement des familles ivoiriennes qui lui consacrent chaque année 25 % de leurs revenus pour le traitement et la prévention [28].

La prise en charge de la maladie apparaît comme un élément fondamental et indispensable de la lutte antipaludique. Cette prise en charge nécessite une

approche intégrée comprenant la prévention, notamment la lutte vectorielle et le traitement par des antipaludiques efficaces.

La découverte de l'artémisinine et de ses dérivés, fournit une classe d'antipaludiques très efficace qui révolutionne le traitement du paludisme. Pour augmenter leur efficacité et retarder l'apparition des résistances, les dérivés de l'artémisinine sont administrés en association avec une autre molécule, donnant lieu aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA). Ces CTA sont désormais considérées comme le meilleur traitement dont on dispose actuellement contre le paludisme simple à *Plasmodium falciparum* [83]. Ce progrès scientifique a permis à l'OMS d'élaborer une nouvelle ligne directrice relative au traitement du paludisme avec pour objectifs d'atteindre d'une part une couverture de protection et de traitement adéquat par les moustiquaires imprégnées d'insecticide de 80% pour les personnes à risque jusqu'en 2010, et d'autre part les objectifs du millénaire pour le développement d'ici 2015. Ces objectifs ont été revus lors d'une assemblée mondiale de la santé en mai 2015 à savoir, réduire de 90% l'incidence du paludisme au plan mondial d'ici à 2030, réduire de 90% les taux de mortalité palustre au plan mondial d'ici à 2030, éliminer le paludisme dans au moins 35 pays d'ici à 2030 et empêcher la réapparition du paludisme dans tous les pays exempts. L'OMS a ainsi invité les dirigeants des pays d'endémie palustre à inclure ces directives dans leurs programmes nationaux de lutte contre le paludisme.

En Côte d'Ivoire, le ministère de la santé et de l'hygiène publique a adopté en avril 2005 un nouveau protocole de prise en charge du paludisme qui fut matérialisé par l'arrêté ministériel du 12 janvier 2007 modifié plus tard par l'arrêté du 23 septembre 2010 (**Annexe 1**). Ce protocole recommande l'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine dans le traitement du paludisme simple et la quinine dans le traitement du paludisme grave. Toutefois après notre étude, l'arrêté du 23 septembre 2010,

qui nous a servi de référence a lui-même été modifié par l'arrêté N°109/OAB/MSLS du 14 juillet 2014, portant institution d'un nouveau schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme en Côte d'ivoire.

Il est cependant important de souligner que certains cas de résistance aux CTA ont été recensés dans quatre pays de la sous-région du Grand-Mékong : le Cambodge, le Myanmar, la Thaïlande et le Viêtnam [83].

Une étude récente d'évaluation des projets de lutte antipaludique en République Démocratique du Congo (RDC) a montré, comme une des faiblesses majeures de cette lutte antipaludique, les écarts au protocole de prise en charge des patients [71].

Fort des tous les éléments sus-cités, le respect du protocole de prise en charge du paludisme apparait comme un moyen de protéger ces nouvelles molécules et surtout un élément important pour faire reculer cette pandémie, ce qui nous a conduit à mener une enquête sur les connaissances, attitudes et pratiques des praticiens de santé en ce qui concerne la prise en charge thérapeutique du paludisme simple et grave à l'hôpital général de Toumodi.

Notre objectif général était d'évaluer la prise en charge thérapeutique du paludisme simple et grave à l'Hôpital Général de Toumodi.

Les objectifs spécifiques étaient :

- déterminer les critères de choix qui orientent la prescription des antipaludiques ;
- Analyser la qualité des prescriptions en fonction des directives du programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) ;
- comparer le type de prescription (médicament, posologie, durée de traitement, forme galénique) selon le statut du prescripteur.

Afin de mener à bien notre étude, nous allons dans la première partie de notre travail faire une revue de la littérature sur le paludisme, et la seconde partie sera consacrée à l'étude expérimentale qui comprend : la méthodologie, les résultats, la discussion, la conclusion, à la suite de laquelle des recommandations seront faites.

Première Partie :
REVUE DE LA LITTERATURE

Chapitre I :
GENERALITES SUR LE
PALUDISME

I DEFINITION

Maladie infectieuse endémique, le paludisme (du latin *palus* = marais) ou malaria (de l'italien *mal'aria* = mauvais air) est une érythrocytopathie provoquée par des parasites du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par la piqûre des femelles de moustiques infestées, du genre *Anopheles* [32].

II HISTORIQUE

Le paludisme affecte les êtres humains depuis plus de 50 000 ans et aurait existé depuis le début de l'histoire de notre espèce [58]. En effet, les premières références connues sont des textes médicaux chinois rapportant des cas de paludisme qui remontent à 2700 ans avant notre ère et parlent de démons armés du marteau, du brasero et de la marmite d'eau froide, reflets des trois phases successives de l'accès palustre «Céphalées-frissons-fièvre » [93].

II.1 Au plan parasitologique

En 1717, commencent les véritables découvertes sur le paludisme avec **Giovanni Maria Lancisi**, le médecin du pape Clément XI, qui publia dans un ouvrage, édité en 1717, sur le paludisme *De noxiis paludum effluviis eorumque remediis*, la pigmentation post mortem au graphite de la rate et du cerveau où il y présente des preuves que la maladie est transmise par les moustiques. Lancisi introduit le mot *mal'aria*, « mauvais air ».

En 1848, **Johann Friedrich Meckel von Helmsbach** (surnommé Meckel le jeune) note un grand nombre de granules noir-bruns dans le sang et la rate d'un patient qui venait de mourir dans un hôpital psychiatrique. Meckel était probablement en train de voir des parasites de malaria sans le comprendre d'autant qu'il pensait que ces pigments étaient de la mélanine [99].

En 1880, le médecin militaire français **Charles Louis Alphonse Laveran** établit, en Algérie, la relation entre les observations faites par Meckel le jeune et le parasite qu'il observe pour la première fois dans les globules rouges de 44 personnes souffrant du paludisme. En voyant l'exflagellation se produire, il devient convaincu que les flagelles mobiles sont des micro-organismes parasites [99]. Il venait ainsi de découvrir l'agent pathogène du paludisme. C'était la première fois qu'un protozoaire était identifié comme étant la cause d'une maladie. Il l'appellera de par son aspect morphologique "*Oscillaria malariae*" (1881). Cette découverte lui vaut l'attribution du prix Nobel de médecine en 1907.

Au cours de cette même année (1880), **Ettore Marchiafava** et **Angelo Celli**, à la demande d'Alphonse Laveran, étudient le cycle de reproduction des protozoaires dans le sang humain, et observent que leurs divisions coïncident avec les attaques de fièvre.

En 1881, **Carlos Finlay**, un médecin à La Havane, affirme que ce sont les moustiques qui transmettent cette maladie aux humains.

En 1885, **Ettore Marchiafava** et **Angelo Celli** appellent l'agent pathogène de cette maladie *Plasmodium* et avec **Golgi**, décrivent les trois premières espèces d'hématozoaires parasitant l'homme :

- *Plasmodium vivax*,
- *Plasmodium falciparum*,
- *Plasmodium malariae*.

Entre 1895 et 1898, le britannique **Ronald Ross** se bat à démontrer que le paludisme est directement transmis par la piqûre d'un moustique. Après deux ans de dissection d'oiseaux paludéens qu'il fait lui-même piquer par des centaines de variété de moustique, il finit par découvrir qu'une espèce de

moustique qu'on ne voit que la nuit, du genre *Anopheles* est le vecteur du paludisme. Il continue alors ses recherches ; il récolte et élève les larves et retrouve des protozoaires de Laveran vers le septième jour dans l'estomac de l'anophèle. La preuve est établie : c'est bien cet insecte qui transmet le parasite vivant à ses dépens. Il venait de prouver que certaines espèces de moustiques transmettent le paludisme aux oiseaux, en isolant les parasites des glandes salivaires des moustiques qui se nourrissent des oiseaux affectés [45]. En 1902, le travail de Ross sera récompensé par le prix Nobel de Médecine.

En 1899, **Grassi** confirme les résultats des travaux de Ross et décrit le cycle de la transmission complet du parasite. Il prouva que tout comme chez les oiseaux, le paludisme observé chez l'homme est transmis d'un sujet malade à un sujet sain par la piqûre d'un moustique infesté du genre *Anopheles* [41].

Grassi, Giuseppe Bastianelli et Amico Bignami (1899) décrivent le cycle de développement de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* et *Plasmodium malariae* chez *Anopheles claviger*.

En 1922, **Stephens** décrit une quatrième espèce plasmodiale, *Plasmodium ovale*.

En 1932, **Knowles** décrit une cinquième espèce plasmodiale, *Plasmodium knowlesi* qui à l'origine est un parasite des singes d'Asie des genres *Presbytis* et *Macaca* [31]. Cependant, il faut attendre 2004 pour que *Plasmodium knowlesi* soit reconnu responsable d'infections humaines et qu'il soit recommandé de traiter comme *Plasmodium falciparum* [99].

En 1930, **Raffaele** décrit la schizogonie exo-erythrocytaire (chez l'homme).

En 1948, **Short et Garnham** découvrent l'étape intra-hépatique du développement du parasite dans l'organisme humain [48].

Au plan thérapeutique

Tandis que les connaissances sur la maladie s'accroissent notamment du fait de la pratique de la malariathérapie, un traitement aujourd'hui désuet, la mise au point de médicaments antipaludiques, et l'utilisation d'insecticides pour lutter contre le vecteur des parasites deviennent nécessaires.

En 1630, **Don Francisco Lopez** découvre auprès des indiens du Pérou (Amérique du sud), les vertus de l'écorce du quinquina « l'arbre à fièvre » [49].

En 1820, les pharmaciens **Pierre Joseph Pelletier** et **Bienaimé Caventou** isolent et identifient chimiquement l'alcaloïde actif du quinquina : la quinine [63].

En dépit de qualités exceptionnelles, la quinine, produit d'importation de pays éloignés, disponible en quantité limitée, présentait le désavantage d'occasionner parfois des effets secondaires ; en outre son administration se devait d'être quotidienne : autant d'incitations à adopter et à rechercher des substituts.

En 1891, **Erlich** et **Guttman** observent les propriétés antiplasmodiales du Bleu de Méthylène [2].

En 1926, le premier antipaludique de synthèse est obtenu : la Pamaquine ; une Amino-8-quinoléine. Cette substance, très active contre les *Plasmodium* aviaires, ne l'était pas contre les *Plasmodium* humains [17].

En 1934, **Hans Andersag** et ses collègues en Allemagne synthétisent la résochine, un substitut de la quinine et la sentoquine qui plus tard devient « chloroquine » qui est un dérivé Amino-4-quinoléine. Ce dernier est un puissant inhibiteur de la biocrystallisation des pigments et un des meilleurs antimicrobiens jamais créés [51].

En 1944, la synthèse de l'Amodiaquine constitue, avec la chloroquine, la base de la thérapeutique antipalustre [65].

Curd et al. [2] mettent en évidence l'activité antimalarique de certains biguanides ; la première molécule synthétisée est le proguanil.

Entre 1950 et 1952, le laboratoire Burroughs-Wellcome met au point la pyriméthamine.

En 1961, on note l'apparition simultanée de résistance des souches de *P. falciparum* à la chloroquine et des souches d'anophèles aux insecticides ; ce qui vient saper l'effort d'éradication du paludisme [64].

Dès 1963, les travaux s'orientent vers la mise au point de molécules actives sur les souches de *Plasmodium* chloroquinorésistantes.

En 1970, la pyriméthamine est associée à la sulfadoxine pour former le Fansidar.

En 1971, les recherches de nouvelles molécules actives sur les souches chloroquinorésistantes aboutissent à la naissance de la méfloquine et de l'halofantrine.

En 1972, les chercheurs de l'Institut de Shanghai, sous la direction de la pharmacologue **Youyou Tu**, mettent en évidence l'activité antiplasmodiale d'un extrait d'*Artemisia annua L.*, l'artémisinine ou qinghaosou [1], apparait dès lors une nouvelle classe d'antipaludiques très efficaces et une nouvelle approche de la prise en charge du paludisme.

En 1986, **Manuel Elkin Patarroyo** synthétise le premier vaccin antimalarique, le SPf66 [44]. Toutefois, son efficacité était assez faible voire nulle vis-à-vis de *P. falciparum*.

A partir de cette année plusieurs vaccins seront testés et aboutiront à des résultats très prometteurs.

III EPIDEMIOLOGIE

III.1 Agents pathogènes

III.1.1 Taxonomie

Les agents pathogènes du paludisme sont des parasites unicellulaires du genre *Plasmodium*. Au plan taxonomique, ils appartiennent [12] :

- au règne des Protistes ;
- à l'embranchement des *Protozoa* ;
- au phylum des *Apicomplexa* ;
- à la classe des *Sporozoa* ;
- à la sous-classe des *Coccidia* ;
- à l'ordre des *Eucoccidiidia* ;
- au sous-ordre des *Haemosporida* ;
- à la famille des *Plasmodiidae* ;
- au genre *Plasmodium* ;
- aux sous-genres *Plasmodium (Plasmodium)* et *Plasmodium (Laverania)*.

On dénombre plus de 140 espèces du genre *Plasmodium*, touchant diverses espèces animales, mais d'une façon générale, 5 espèces sont retrouvées en pathologie humaine. Elles diffèrent par des critères biologiques et cliniques, par leur répartition géographique et par leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques. Il s'agit de :

- *Plasmodium falciparum* : [19 ; 47 ; 97] : c'est l'espèce la plus répandue, notamment dans les régions tropicales et surtout la plus meurtrière. Elle est à l'origine d'une fièvre tierce maligne et responsable des formes graves. Son cycle exo-érythrocytaire dure 7 à 15 jours. La schizogonie érythrocytaire dure habituellement 48 heures, parfois moins et s'effectue presque exclusivement dans les capillaires viscéraux et principalement encéphaliques. Son évolution après inoculation se fait d'un seul tenant ce qui

fait qu'on n'observe pas de rechutes tardives. Sa transmission est interrompue lorsque la température tombe à 18°C ;

- *Plasmodium vivax* [19 ;97;98] : moins répandu que *Plasmodium falciparum*, il sévit en Amérique, en Asie et en Afrique du Nord. Il est plus rare en Afrique noire à cause du groupe sanguin DUFFY négatif observé chez la majorité des africains. *P. vivax* est responsable de fièvre tierce bénigne, il est à cet effet considéré comme bénin. Son cycle exo-érythrocytaire dure 10 à 20 jours et peut atteindre 9 à 10 mois. Sa schizogonie érythrocytaire dure 48 heures. Sa longévité est de 3 à 4 ans et est due aux hypnozoïtes. Sa transmission est interrompue à 15°C ;
- *Plasmodium ovale*, avec les sous-espèces *curtisi* et *walikeri* [19 ; 69 ; 97] : longtemps amalgamé à *P. vivax*, *P. ovale* sévit en Afrique intertropicale du centre et de l'ouest et est à l'origine de fièvre tierce bénigne. Son cycle exo-érythrocytaire dure 15 jours au minimum mais peut être beaucoup plus long jusqu'à 4 ans. Il est responsable de rechute tardive. Sa schizogonie érythrocytaire dure 48 heures. Sa longévité est d'environ 5 ans et ceci grâce aux hypnozoïtes ;
- *Plasmodium malariae* [19 ; 47] : cette espèce qui sévit en Afrique et en Asie est responsable de fièvre quarte bénigne à recrudescence tardive. Son cycle exo-érythrocytaire dure 18 à 40 jours. Sa schizogonie érythrocytaire dure 72 heures. Sa longévité est de 10 à 20 ans et est due à la réactivation de formes érythrocytaires latentes et s'exprimeraient à l'occasion d'une agression telle une intervention abdominale, en particulier une splénectomie ;
- *Plasmodium knowlesi* [23 ; 31 ; 90] espèce peu connue, elle se retrouve à Borneo (Malaisie et Indonésie) et en Asie du Sud Est (Thaïlande, Myanmar, Vietnam et Philippines). *P. knowlesi* entraîne un paludisme à cycle court, 24 heures et est responsable de fièvre quotidienne. On ne note pas de récurrence.

On a rapporté des cas d'infections humaines avec des espèces simiesques du paludisme, dont *P. knowlesi*, *P. inui*, *P. cynomolgi*, *P. simiovale*, *P. brazilianum*, *P. schwetzi* et *P. simium*. Cependant, à l'exception de *P. knowlesi*, ces infections restent limitées et sans importance en terme de santé publique.

En Côte d'Ivoire, le principal parasite présent dans 80 à 97% des cas est *P. falciparum*, puis *P. malariae* dans 3 à 10% des cas et *P. ovale* [29]. *P. ovale* a été également mis en cause dans des cas de paludisme d'importation déclarés dans les armées françaises après le premier mois de retour de la Côte d'Ivoire [57].

III.1.2 Morphologie

Le *Plasmodium* se présente sous la forme d'un très petit protozoaire polymorphe intra-érythrocytaire de 2 à 5 micromètres de diamètre [12]. Chez l'Homme, au cours de son développement au sein des globules rouges, le *Plasmodium* se présente sous plusieurs formes :

- trophozoïte,
- schizonte,
- gamétocyte.

Ainsi, selon les espèces, on va observer différents aspects morphologiques du parasite [56].

✓ *Plasmodium falciparum*

Il parasite tous les globules rouges quel que soit l'âge, la taille et la forme. L'hématie parasitée conserve sa forme et sa taille et présente parfois des taches de Maurer. Le polyparasitisme de l'hématie par les trophozoïtes est très fréquent. Selon son stade d'évolution, on aura après coloration au May Grünwald Giemsa (MGG) [19 ; 56] :

- le trophozoïte jeune d'aspect d'une bague à chaton apparait fin et gracile, avec une vacuole incolore (le noyau est rouge et le cytoplasme bleu) ;

- le trophozoïte âgé est de forme plus ou moins déformée. Certains trophozoïtes peuvent avoir deux noyaux ;
- le schizonte est une masse cytoplasmique bleue renfermant plusieurs noyaux rouges ;
- Le schizonte à maturité devient rosace et possède 8 à 24 noyaux entourés d'un fragment de cytoplasme (mérozoïtes). On le localise dans les capillaires profonds ;
- les gamétocytes sont en forme de banane ou de faucilles, d'où le nom de cette espèce plasmodiale.

✓ *Plasmodium vivax*

P. vivax parasite surtout les hématies jeunes (réticulocytes). Les hématies sont de grande taille, de forme ronde, ovoïde, parfois déformées par le parasite. Ces hématies renferment fréquemment des pigments noirs appelés granulations de Schüffner [56].

- Les trophozoïtes jeunes ont l'aspect de petits anneaux, avec une vacuole claire et ont tendance à présenter une forme amiboïde.
- Les trophozoïtes âgés occupent presque toute l'hématie et présentent un cytoplasme abondant.
- Les schizontes occupent généralement toute l'hématie agrandie. Les formes à maturité ont 12 à 24 mérozoïtes, généralement 14 ou 20.
- Les gamétocytes ont une forme globuleuse.

✓ *Plasmodium ovale*

Les hématies parasitées sont hypertrophiées, frangées et ovalisées contenant de nombreuses granulations de Schüffner d'apparition très précoce.

- Le trophozoïte jeune ressemble à celui de *P. vivax* ; il est de couleur bleu foncé, avec un gros noyau rouge. En vieillissant, il grossit et se

déforme sans toutefois prendre l'aspect amiboïde rencontré chez *P. vivax*.

- Le trophozoïte âgé ressemble plutôt à des trophozoïtes de *P. malariae*, mais est nettement plus grand.
- le schizonte est plus gros que celui de *P. malariae* et situé au centre de l'hématie. Les mérozoïtes sont de 6 à 12, généralement 10 et disposés de façon irrégulière.
- le gamétocyte est ovoïde, avec un gros noyau et présente un pigment malarique.

✓ *Plasmodium malariae*

Les hématies parasitées sont, en général, de vieilles hématies. Elles ont une petite taille et une forme normale présentant parfois de fines granulations de Ziemann. L'hématozoaire produit un pigment jaune-brun abondant et précoce : le pigment malarique.

- le trophozoïte est annulaire, avec du pigment malarique précoce les formes en bandes longitudinales caractérisent cette espèce ; on parle donc de trophozoïte en « bande équatoriale».
- les schizontes sont en marguerite, avec 6 à 8 noyaux disposés en périphérie, avec un pigment malarique au centre.
- les gamétocytes sont petits, ronds et parsemés d'un pigment malarique ne remplissant pas l'hématie.

✓ *Plasmodium knowlesi*

Au microscope, *P. knowlesi* ressemble à *P. malariae*, mais au plan clinique, contrairement à ce dernier, il peut être létal pour l'homme. Toutefois, il est, à ce jour, sensible à la chloroquine (qui constitue le traitement habituel de l'accès à *P. malariae*). Il se différencie de *P. malariae* du point de vue

génétique, d'où la nécessité de tests moléculaires pour le diagnostic différentiel [33 ; 75 ; 90].

Diagnostic du paludisme : *Plasmodium* à divers stades. Aspects sur frottis minces

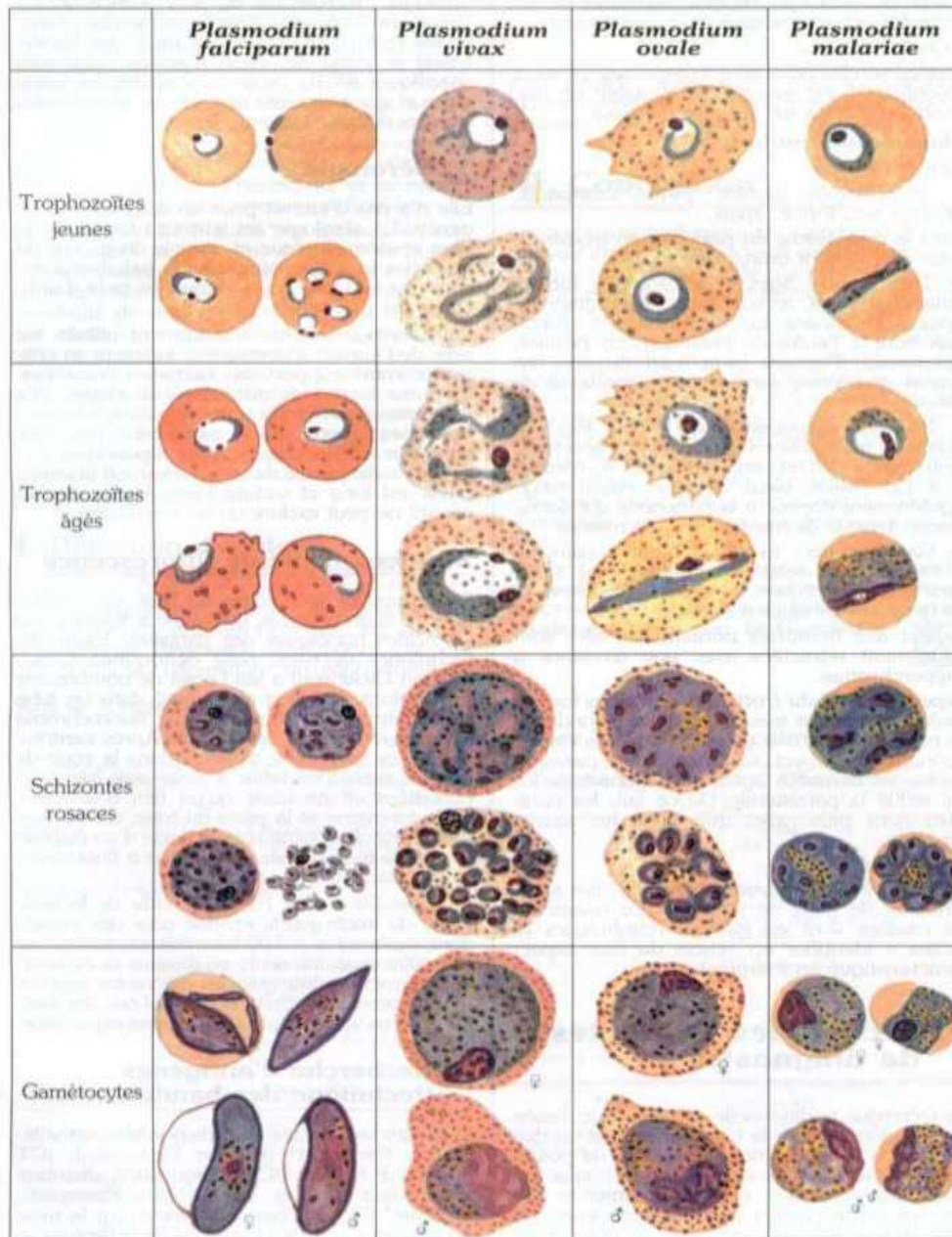


Figure 1 : Aspects morphologiques de *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae* à différents stades d'évolution [12]

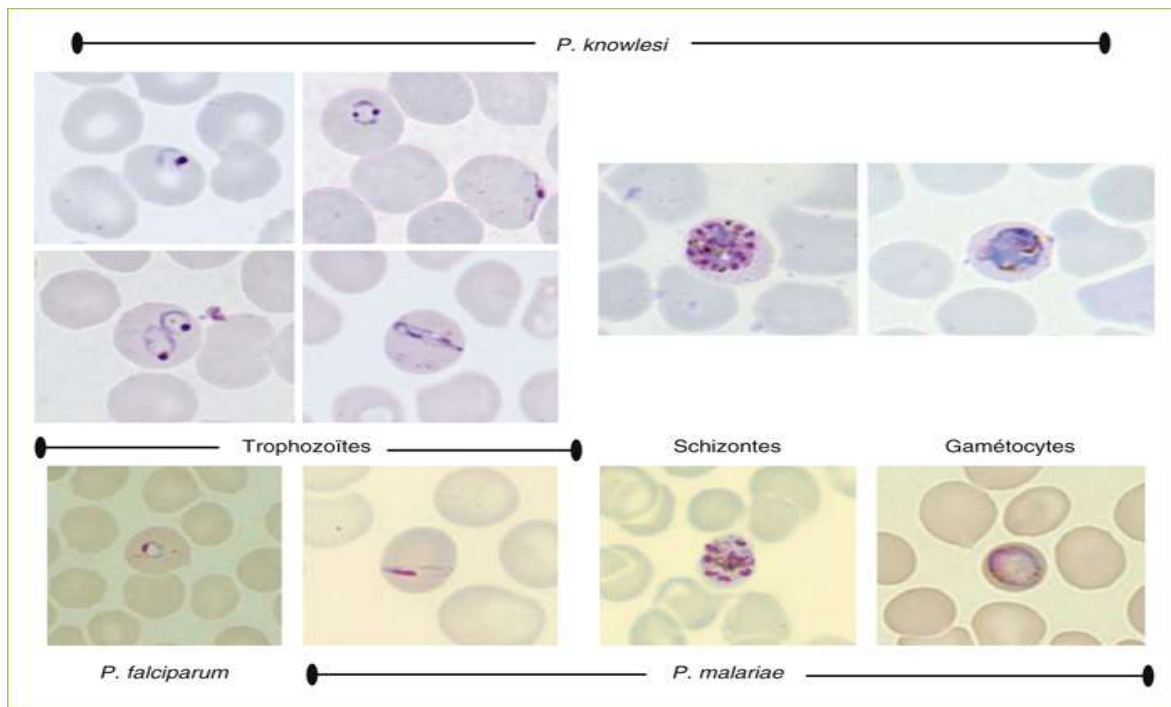


Figure 2 : Aspects morphologiques comparatifs de *P. knowlesi* avec *P. falciparum* et *P. malariae*

III.2 Vecteurs et mode de transmission

III.2.1 Taxonomie

Les vecteurs du paludisme sont des arthropodes de 5 à 10 mm de long appartenant: [46]

- au règne Animal ;
- au sous-règne des Métazoaires ;
- au Phylum des *Arthropoda* ;
- au sous-Phylum des *Tracheata* ;
- à la classe des *Insecta* ;
- à la sous-classe des Ptérygotes ;
- à l'ordre des Diptères ;
- au sous-ordre des Nématocères ;
- à la famille des *Culicidae* ;
- à la sous-famille des *Anophelinae* ;
- au genre *Anopheles*.

Sur les 400 espèces d'anophèles répandues dans le monde, seulement une soixantaine sont des vecteurs du paludisme et une vingtaine, à elles seules, sont à l'origine de la plupart des cas de transmission de la maladie.

En Afrique, les deux principaux complexes d'espèces vectrices sont [73] :

- *Anopheles funestus*,
- *Anopheles gambiae*.

A côté de ces deux principaux vecteurs on rencontre aussi en Afrique subsaharienne *Anopheles arabiensis* [22].

En Côte d'Ivoire, le principal vecteur est *Anopheles gambiae* [52].

III.2.2 Biologie et écologie des vecteurs

La reproduction des anophèles nécessite de l'eau, du sang et de la chaleur. Seule la femelle d'anophèle est hématophage. L'apport de matières organiques (sang) est indispensable à la maturation des ovules chez l'anophèle femelle qui prend son repas sanguin tous les 3 à 4 jours. Ces vecteurs concentrent leurs activités entre 20 heures et 03 heures du matin. Ce comportement du vecteur joue un rôle important dans la transmission. Ainsi, les espèces d'anophèles les plus dangereuses pour l'Homme sont anthropophiles, endophiles (qui affectionnent l'intérieur des maisons) et endophages (se nourrissent à l'intérieur des maisons et y restent après leur repas sanguin). Les larves d'anophèles se développent dans les collections d'eau. La nature des sols, le régime des pluies, la température et donc l'altitude, la végétation naturelle ou l'agriculture rendent les collections d'eau plus ou moins propices au développement des espèces vectrices. Selon les conditions climatiques, il s'écoule une à trois semaines entre le stade œuf et le stade adulte [31].



Figure 3 : Biotope favorable à la prolifération des anophèles [97]

Le principale mode de transmission du paludisme et le plus fréquent est la transmission par piqûre d'un anophèle femelle infesté. En dehors de ce mode de transmission, deux autres modes peuvent être observés, il s'agit de :

- la transmission par transfusion de sang infesté et,
- la transmission transplacentaire *in utero* de la mère à l'enfant.

Il a été également signalé des cas de transmission par transplantation d'organes, toxicomanie en partageant les seringues, accident de travail dans les hôpitaux chez les infirmiers qui venaient de faire le prélèvement sanguin et s'étaient piqués accidentellement avec les mêmes aiguilles [73].



Figure 4 : Anophèle femelle au cours de son repas sanguin [20]

III.3 Cycle biologique du *Plasmodium*

Le cycle évolutif du *Plasmodium* (**figure 4**) se déroule en deux phases :

- une phase asexuée ou schizogonique chez l'Homme qui comprend:
 - ✚ une étape hépatique ou schizogonie exo-érythrocytaire
 - ✚ une étape sanguine ou schizogonie endo-érythrocytaire
- une phase sexuée ou sporogonique chez le moustique.

III.3.1 Cycle asexué ou schizogonique

Au cours de son repas sanguin, l'anophèle infesté inocule à l'Homme, des sporozoïtes infestants contenus dans sa salive. Ce sont des éléments arqués filiformes de quelques μm de long qui gagnent rapidement (30 minutes environs) le foie où s'effectue le cycle exo-érythrocytaire.

✚ Phase tissulaire ou Schizogonie exo-érythrocytaire

Cette phase a lieu dans le foie et est asymptomatique. Au niveau du foie, les sporozoïtes pénètrent dans les cellules hépatiques où ils prennent le nom de cryptozoïtes. Ces cryptozoïtes se multiplient par division nucléaire pour donner

les schizontes exo-érythrocytaires. Le schizonte mûr prend le nom de « corps bleu » à l'intérieur duquel chaque noyau s'entoure d'un fragment de cytoplasme pour donner des mérozoïtes. A sa maturité, le corps bleu éclate et libère les mérozoïtes qui gagnent la circulation sanguine pour entamer la phase endo-érythrocytaire.

Lorsqu'il s'agit de *Plasmodium ovale* ou de *Plasmodium vivax*, une partie des cryptozoïtes se transforment en éléments quiescents (endormis) appelés hypnozoïtes. Ces hypnozoïtes restent à ce stade pendant un temps variable selon l'espèce plasmodiale et peuvent être à l'origine des rechutes à distance appelées « accès de reviviscence ».

P. falciparum et *P. malariae* ne possèdent pas ces formes. Chez *P. malariae*, les accès de reviviscence sont liés à la persistance d'une parasitémie résiduelle indécélable sur frottis sanguin et goutte épaisse. Lors d'un affaiblissement de l'immunité, cette parasitémie sera exacerbée.

Cette étape dure 7 à 15 jours en moyenne, voire plusieurs mois, avec *P. vivax* et *P. ovale*.

Phase sanguine ou schizogonie endo-érythrocytaire

Cette phase se déroule dans le sang. Chaque mérozoïte libéré pénètre par endocytose dans une hématie. Après sa pénétration dans l'hématie, le mérozoïte se transforme en un élément annulaire: le trophozoïte. Son noyau se divise pour donner naissance à un schizonte chargé de pigment malarique ou hémozoïne. Chaque noyau va s'entourer d'une plage cytoplasmique, donnant ainsi naissance à un schizonte mûr ou corps en rosace.

A ce stade, l'hématie fragilisée éclate pour libérer les mérozoïtes et l'hémozoïne. Cette hémozoïne est une substance pyrogène qui est à l'origine de la fièvre du paludisme. Cette fièvre est synchrone à l'éclatement des rosaces. Ces mérozoïtes ainsi libérés, vont parasiter des hématies saines et effectuer de nouveaux cycles

schizogoniques endo-érythrocytaires. La durée du cycle varie selon l'espèce plasmodiale. Elle est de 48 h pour *P. falciparum*, *P. ovale* et *P. vivax*. Pour *P. malariae*, elle est de 72 h. *P. knowlesi* a une durée de cycle plus courte, de 24 h [33]. Après plusieurs cycles schizogoniques, certains mérozoïtes se différencient en éléments à potentiel sexué, les gamétocytes mâles et femelles qui sont les seules formes plasmodiales intra-érythrocytaires capables de poursuivre leur évolution chez l'anophèle [15 ; 33; 47 ; 62].

III.3.2 Cycle sporogonique ou sexué chez l'anophèle femelle

En prenant son repas sanguin sur un hôte impaludé, l'anophèle femelle absorbe des trophozoïtes, des schizontes et des gamétocytes. Les trophozoïtes et les schizontes sont digérés, et seuls les gamétocytes ingérés assurent la poursuite du cycle. Le gamétocyte mâle, par un phénomène d'exflagellation, produit 8 microgamètes ou gamètes mâles. Le gamétocyte femelle mûrit et, par expulsion de corpuscules chromatiniens, donne un gamète femelle volumineux (macrogamète) et immobile. La fécondation du gamète femelle par le gamète mâle donne naissance à un zygote (immobile), qui devient un œuf mobile, l'ookinète. Ce dernier traverse la paroi gastrique de l'insecte et se fixe sur la surface externe de l'estomac. Dans les heures qui suivent sa formation, l'ookinète devient un oocyste immobile et arrondi. A l'intérieur de l'oocyste, surviennent des divisions successives qui aboutissent à la formation de milliers de sporozoïtes. L'oocyste mature est appelé sporocyste. Ce dernier va éclater et libérer les sporozoïtes. Ces derniers gagnent activement les glandes salivaires, deviennent matures (et infectants) et sont prêts à être injectés à l'Homme au prochain repas sanguin de l'anophèle.

La durée du cycle sporogonique est de 10 à 40 jours en moyenne selon la température ambiante et l'espèce plasmodiale (9-20 jours pour *P. falciparum* entre, respectivement 30°C et 20°C) [15;47;62].

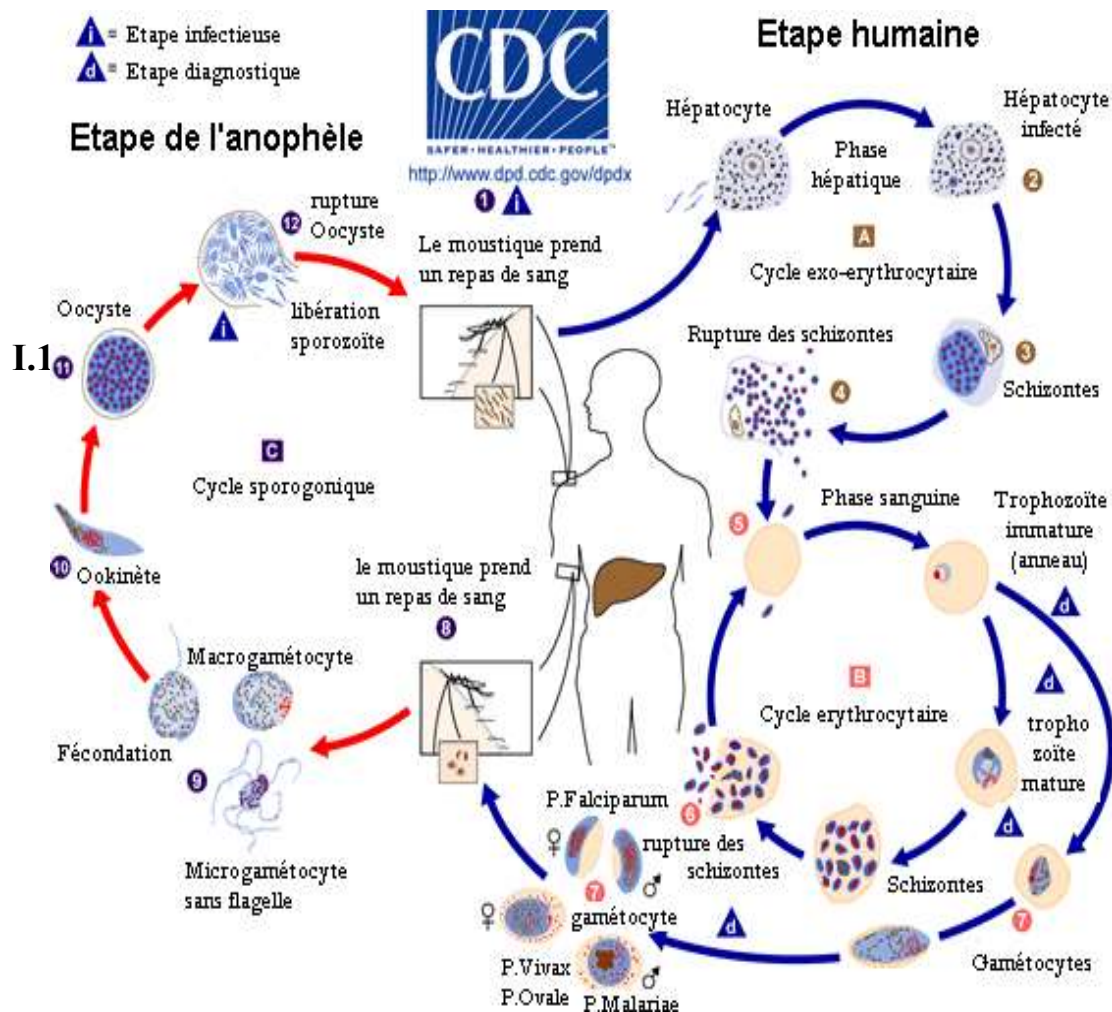


Figure 5 : Cycle évolutif du *Plasmodium* chez l'homme et chez l'anophèle [12]

III.4 Répartition géographique du paludisme

Le paludisme sévit actuellement dans la ceinture de pauvreté du monde et touche 109 pays dans le monde. Il est surtout redoutable en zone tropicale où existe *Plasmodium falciparum*, agent du paludisme grave. Toutefois il est important de souligner qu'en raison des facteurs influençant l'épidémiologie, c'est-à-dire la distribution des anophèles, la capacité vectorielle et les caractéristiques biologiques des différentes espèces de *Plasmodium*, la répartition géographique varie d'un continent à l'autre, d'un pays à l'autre, d'une région à l'autre, mais aussi d'une ville à l'autre.

➤ En Afrique

Le paludisme, à l'allure d'endémie, est très largement répandu dans toute l'Afrique subsaharienne où coexistent *P. falciparum*, espèce prédominante, *P. ovale*, et de manière plus sporadique, *P. malariae*. *P. vivax* peut être retrouvé en Afrique de l'Est.

En Afrique de Nord (Algérie), au Cap-Vert et à l'Ile Maurice, la transmission reste faible et est essentiellement due à *P. vivax*.

Le Maroc a éliminé le paludisme en 2010.

L'Ile de la Réunion est indemne. Par contre, la transmission est intense à Madagascar où coexistent 4 espèces [96].

En Côte d'Ivoire, le paludisme est endémique. La transmission se fait de manière permanente au cours de l'année, avec une recrudescence au cours des saisons de pluies. Le taux moyen d'incidence déclarée du paludisme dans la population générale est de 104 cas pour 1000 habitants [82].

➤ En Amérique

Le paludisme a été éradiqué en Amérique du Nord.

La transmission se poursuit en Amérique Centrale (essentiellement avec *P. vivax*) et en Amérique du Sud où elle est essentiellement due à *P. falciparum* et *P. vivax* [96].

➤ En Asie

L'Asie du sud-est est touchée par une transmission due à *P. falciparum* (avec présence dans certaines régions de souches multirésistantes) et à *P. vivax*. Les autres régions de la péninsule indienne sont atteintes par *P. vivax* et *P. falciparum*, mais ne sont pas concernées par les phénomènes de multirésistance. A la différence de l'Afrique où la transmission est beaucoup plus homogène, la transmission en Asie se fait sous forme de foyers disséminés en milieu rural dans les zones de collines boisées [96]. Toutes les grandes villes asiatiques sont indemnes (sauf les villes indiennes).

➤ En Europe

Le paludisme a été éradiqué en Europe, y compris dans les anciens foyers aux Açores, aux Canaries, à Chypre, dans les pays de l'Europe de l'Est et dans la partie européenne de la Turquie. Cependant, du fait des déplacements des populations entre les pays tropicaux et l'Europe, ce continent doit de plus en plus faire face à :

- un paludisme des aéroports, observé à proximité des ports et des aéroports internationaux, causé par les anophèles femelles infestés transportés depuis les pays tropicaux ;
- un paludisme d'importation ou paludisme des voyages, rencontré chez des personnes revenant de voyage en zone tropicale.

➤ En Océanie

La transmission est hétérogène. Certaines îles sont atteintes (Nouvelle-Guinée, Iles Salomon, Vanuatu). D'autres en sont totalement dépourvues : Polynésie française, Nouvelle-Calédonie. L'Australie et la Nouvelle Zélande sont indemnes [96].

➤ Proche et Moyen-Orient

Toutes les villes sont indemnes, ainsi que Bahreïn, Koweït, Qatar, Liban, Jordanie, Israël. Le risque est faible (*P. vivax*) dans les autres Etats (Syrie, Turquie, Emirats Arabes Unis et Oman) [96].

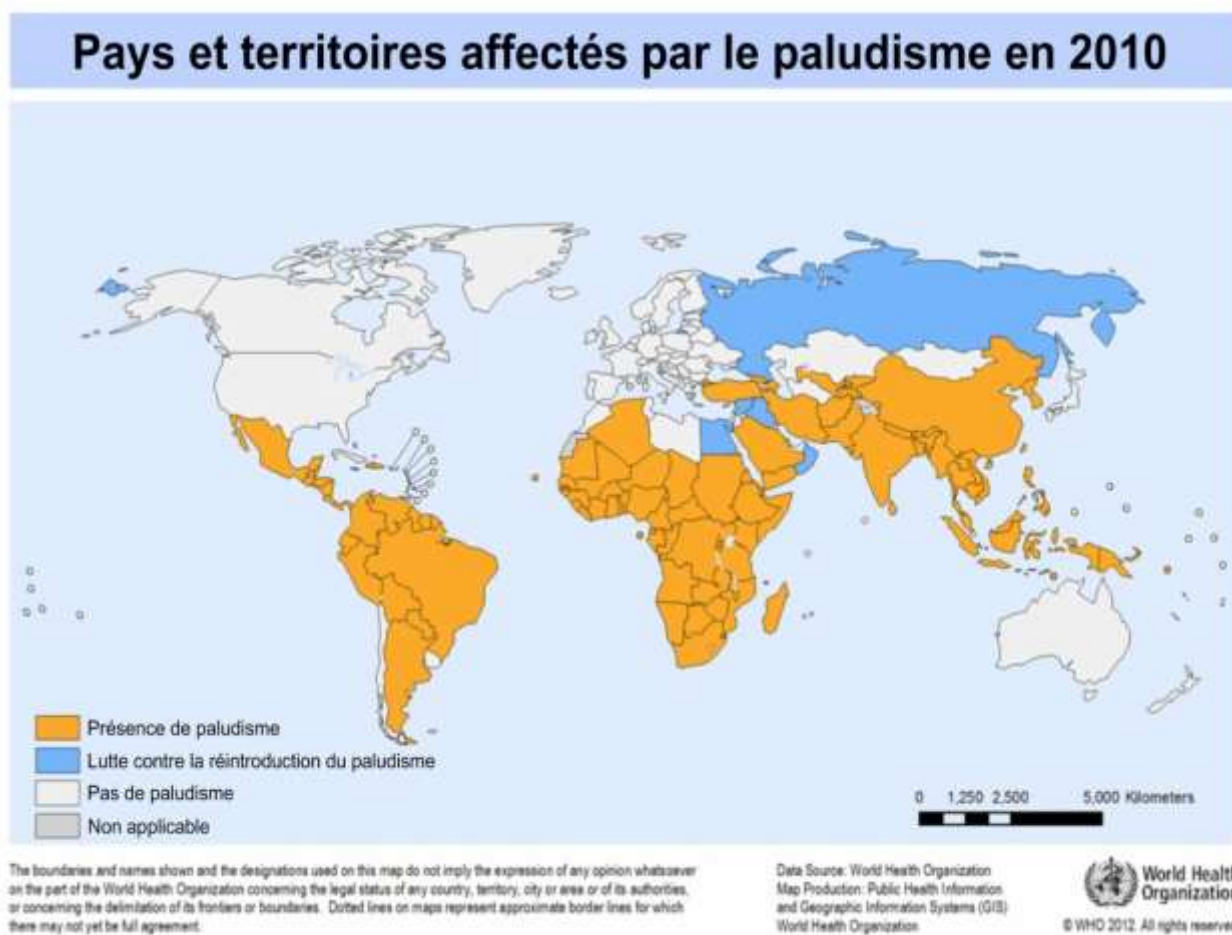


Figure 6 : Zone de distribution de la transmission du Paludisme dans le monde 2010 (OMS 2012) [86]

III.5 Immunité dans le Paludisme

III.5.1 Immunité naturelle

Bien qu'encore imparfaitement connus, très probablement des facteurs génétiques conférant à certains sujets une immunité naturelle, au moins partielle, existent. On évoque des facteurs érythrocytaires : trait drépanocytaire (sujet AS), groupe sanguin Duffy négatif et des facteurs non érythrocytaires : groupe HLA, polymorphisme de la réponse immune, etc. [97].

III.5.2 Immunité acquise

L'immunité acquise joue un rôle essentiel dans le paludisme. Elle s'acquiert progressivement en situation d'exposition continue. Elle n'est pas stérilisante, c'est-à-dire qu'elle n'empêche pas d'être de nouveau contaminé et ne permet pas de se débarrasser totalement du parasite mais en revanche, elle empêche progressivement la survenue de formes cliniques graves. Cela explique qu'en zone de transmission intense, les jeunes enfants payent le plus lourd tribut à la maladie (à partir de l'âge de 4 mois à 1 an lorsque la protection maternelle transmise s'amenuise). Progressivement, le risque d'accès grave diminue alors que le sujet tolère des parasitémiées de plus en plus importantes tout en restant cliniquement asymptomatique. Cette immunité « non stérilisante » est fonction de l'espèce et ne se développe qu'après une longue période d'exposition ininterrompue. Elle est transmissible (nouveau-nés).

Cette immunité n'est jamais totale et définitive. Un sujet immigré en zone tempérée pendant 2 ou 3 ans perd progressivement sa protection. Et lorsqu'il retourne dans son pays, il redevient vulnérable, au même titre qu'un sujet « neuf » récemment arrivé en zone d'endémie.

En raison des caractéristiques de cette protection, on utilise plus volontiers le terme d'état de prémunition plutôt que d'immunité. Bien évidemment, un sujet n'ayant jamais vécu en zone d'endémie (voyageur, expatrié récent) est totalement exposé au risque de paludisme grave, quel que soit son âge **[18]**.

IV PHYSIOPATHOLOGIE

IV.1 Accès Simple

A maturité les schizontes devenus des rosaces, éclatent et libèrent de l'hémozoïne, substance pyrogène, qui est responsable de la fièvre observée au cours du paludisme. Lorsque cet éclatement est asynchrone, il détermine une fièvre irrégulière ou apparemment continue. Par contre, s'il est synchrone, la fièvre est intermittente (tierce ou quarte).

L'anémie résulte de l'hémolyse intravasculaire due en grande partie à la libération des mérozoïtes. A celle-ci, s'ajoutent une séquestration et une destruction intraspléniques d'hématies parasitées.

Les érythrocytes ayant absorbé des antigènes parasitaires (*P. falciparum* surtout) sont aussi exposés à cette intervention de la rate.

La splénomégalie et l'hépatomégalie sont le reflet de l'hyperactivité et de la congestion de ces organes [62].

IV.2 Accès Pernicieux

Seul *P. falciparum* est responsable des formes graves du paludisme. La gravité des signes est liée à plusieurs mécanismes physiopathologiques, notamment :

- la multiplication rapide du parasite à l'origine d'une anémie hémolytique importante ;
- l'adhérence des érythrocytes contenant des formes parasitaires âgées sur l'endothélium des capillaires profonds et sur les hématies saines. Ce phénomène a pour conséquence, l'encombrement de la lumière du capillaire sanguin et le ralentissement de la microcirculation ;
- l'augmentation du taux plasmatique du TNF (Facteur de Nécrose Tumorale) dont l'un des rôles serait de favoriser la synthèse accrue de molécules d'adhérence par les cellules endothéliales, d'où la séquestration des hématies parasitées.

Tous ces mécanismes entraînent une anoxie tissulaire des organes nobles que sont le cerveau, les reins les poumons et le foie [21 ; 47].

V SIGNES CLINIQUES

Les manifestations cliniques du paludisme sont diverses dans leurs expressions. Elles sont exclusivement liées à la schizogonie endo-érythrocytaire. Leur gravité dépend à la fois du parasite (espèce plasmodiale et densité parasitaire) et de son hôte (réceptivité génétique et immunitaire).

V.1 Paludisme simple

C'est une forme de paludisme d'évolution bénigne dont les manifestations ne menacent pas d'emblée le pronostic vital du patient.

Les manifestations cliniques du paludisme simple sont polymorphes et variables selon l'âge, l'état immunitaire du sujet et l'intensité de l'infestation plasmodiale. Les signes cliniques fréquemment rencontrés sont :

 Chez l'enfant et l'adulte :

- fièvre, frissons, sueurs ;
- inappétence, insomnie, vertige ;
- troubles digestifs (goût amer, diarrhées, douleurs abdominales) ;
- céphalées, courbatures, arthralgies ;
- urines foncées, asthénie.

 Chez le jeune nourrisson :

- Refus de téter ;
- fièvre ou hypothermie.

Dans le paludisme simple, il n'y a pas de signes de gravité tels que troubles de la conscience, hypoglycémie, etc.

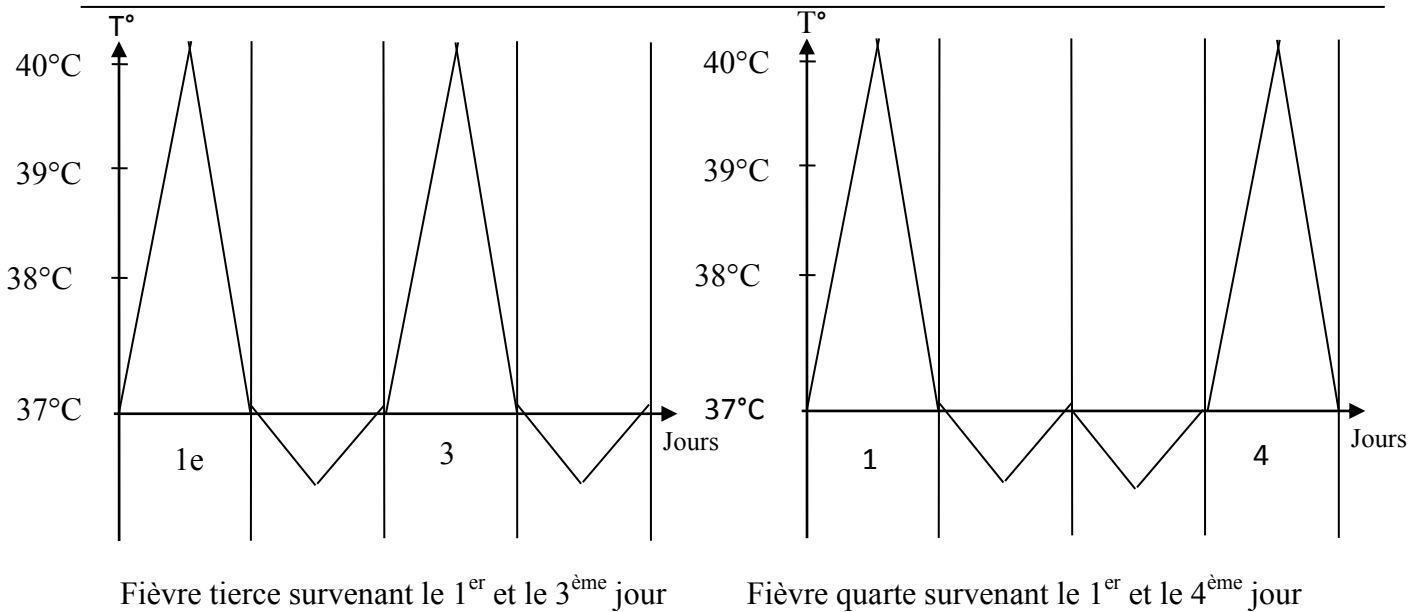


Figure 7 : Schéma de la périodicité des fièvres au cour du paludisme [47]

V.2 Paludisme grave

C'est le paludisme à *P. falciparum* du sujet non immun ou à faible niveau de prémunition (jeune enfant en zone d'endémie, femme enceinte, expatrié, voyageur). Il est potentiellement mortel. Le paludisme grave peut apparaître de façon brutale, parfois foudroyante avec une fièvre, des convulsions et un coma qui constituent la triade symptomatique caractéristique. L'évolution de cette forme dépend de la rapidité et de la qualité de la prise en charge. En l'absence de traitement, la mort survient en deux à trois jours. Le décès, quand il survient, est secondaire à la défaillance aiguë d'une ou de plusieurs grandes fonctions, et ce, parfois, même si la mise en place d'un traitement étiologique s'avère efficace. Seule l'instauration rapide d'une réanimation adaptée peut alors sauver le malade. Lorsqu'elle est obtenue, la guérison se fait généralement sans séquelle, sauf chez l'enfant (5 à 10 % de séquelles définitives). Le pronostic global repose essentiellement sur la rapidité du diagnostic [96].

L'OMS a défini des critères de gravité du paludisme (tableau I). La présence d'un seul de ces critères, clinique ou biologique, associé à celle de *P. falciparum* dans le sang, fait porter le diagnostic d'accès palustre grave.

Tableau I : Critères de diagnostic du paludisme grave ou compliqué [62]

Prostration : extrême faiblesse, ou chez l'enfant «impossibilité de tenir assis» pour un enfant en âge de le faire ou de boire pour un enfant trop jeune pour se tenir debout
Troubles de la conscience : score de Glasgow modifié < 10 chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans, score de Blantyre < 3 chez le petit enfant
Détresse respiratoire : définition clinique
Œdème pulmonaire : définition radiologique
Convulsions répétées : $\geq 2/24h$ malgré le traitement de l'hyperthermie
Collapsus circulatoire : PAS < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire, PA < 50 mmHg chez l'enfant
Saignement anormal : définition clinique
Ictère : définition clinique ou bilirubine totale > 50 $\mu\text{mol/l}$
Hémoglobinurie macroscopique : urines rouges, foncées ou noires
Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dl chez l'adulte ou hématocrite < 20% ; hémoglobine < 5 g/dl chez l'enfant ou hématocrite < 15%
Hypoglycémie : glycémie < 2 mmol/l
Acidose : pH < 7,35 ou bicarbonates < 15 mmol/l
Hyperlactémie : lactates plasmatiques > 5 mmol/l
Hyperparasitémie : notamment > 4% chez le non-immun
Insuffisance rénale : créatinémie > 265 $\mu\text{mol/l}$ après réhydratation ou diurèse < 400 ml/24 heures chez l'adulte (< 12 ml/kg/24h chez l'enfant)

V.3 Autres formes cliniques

V.3.1 Fièvre bilieuse hémoglobinurique

Devenue exceptionnelle, la fièvre bilieuse hémoglobinurique ne constitue pas à proprement parler une manifestation du paludisme mais seulement un syndrome d'étiologie immuno-allergique. Classiquement elle survient chez un ancien paludéen à *P. falciparum* soumis, plusieurs années auparavant, à une chimioprophylaxie, souvent irrégulière, par la quinine. Son mécanisme n'a jamais été clairement élucidé. Cependant, elle consisterait en une hémolyse intravasculaire.

Le début est brutal avec des lombalgies, une fièvre élevée, une pâleur, puis apparaissent un ictère, une chute tensionnelle, une oligurie avec des urines foncées. Ces symptômes correspondent à une hémolyse intravasculaire aiguë avec une hémoglobinurie, et leur gravité est fonction de la présence associée d'un état de choc, de la profondeur de l'anémie aiguë et de l'impact de l'insuffisance rénale aiguë souvent oligo-anurique. Des tableaux similaires ont été observés récemment avec l'halofantrine et la méfloquine [67 ;97].

Biologiquement, on retrouve une anémie, une insuffisance rénale et une hémoglobinurie.

La parasitémie est nulle ou modérée, ce qui permet de faire la différence avec un accès pernicieux.

L'évolution dépend de la rapidité de la prise en charge (réanimation, dialyse).

V.3.2 Paludisme viscéral évolutif

Autrefois appelé cachexie palustre, le paludisme viscéral évolutif survient en zone d'endémie chez les sujets soumis à des infestations palustres massives et répétées, ne se soumettant pas à une prophylaxie ou à un traitement efficace et se situant au début de la période d'acquisition de l'immunité. Il s'agit le plus souvent d'enfant vivant en zone d'endémie ou d'adulte non prémuni [67 ; 97].

La symptomatologie du paludisme viscéral évolutif associe :

- anémie (souvent importante pouvant être responsable d'une pâleur, d'une asthénie et d'une anorexie),
- parfois dyspnée,
- œdèmes des membres inférieurs,
- souffle systolique anorganique,
- splénomégalie volumineuse et sensible,
- dyspepsie avec nausées et parfois diarrhées,
- fièvre est modérée à 37,5°C, avec des poussées intermittentes à 38 ou 38,5°C.

En l'absence de traitement, le paludisme viscéral évolutif peut se compliquer d'accidents spléniques (ruptures spontanées ou traumatiques, infarctus), peut évoluer vers un accès pernicieux (s'il est lié à *P. falciparum*), ou guérir lentement lors de l'acquisition de l'immunité, avec parfois une splénomégalie modérée. Sous traitement, son évolution est lente, mais très favorable.

VI DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic du paludisme est fondé, non seulement sur un examen clinique rigoureusement mené, mais aussi et surtout sur des examens de laboratoire. Ce diagnostic est une urgence médicale majeure. Seul le diagnostic biologique direct nous fournit la certitude de cette maladie.

VI.1 Signes biologiques d'orientation

Ces signes sont essentiellement révélés par l'hémogramme. Il s'agit de:

- ***Thrombopénie*** : définie comme un taux de plaquettes sanguines inférieur à $150.000/\text{mm}^3$ de sang, elle est une anomalie fréquente au cours du paludisme, indépendamment de l'espèce plasmodiale en cause et du tableau clinique. Elle est d'intensité variable, mais parfois sévère ($<$ à $50.000/\text{mm}^3$). C'est un très bon signe d'orientation, mais sa valeur pronostique est encore controversée [96] ;
- ***Anémie*** : une anémie hémolytique est un bon signe d'orientation, mais elle peut manquer, surtout au début d'un accès de primo invasion. L'anémie sera plus souvent présente chez un sujet présentant des accès de reviviscence [96] ;
- ***Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et à monocytes*** dans l'accès palustre grave à *P. falciparum* chez l'enfant ;
- ***Leucopénie*** dans les accès de reviviscence et au cours du paludisme viscéral évolutif.

A côté de ces signes, on peut aussi citer :

- ***une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie*** à la phase aiguë des accès palustres ;
- ***une élévation du lactate déshydrogénase (LDH)*** traduisant une atteinte hépatique ;
- ***une baisse du rapport albumine / globuline.***

VI.2 Diagnostic direct

Il repose sur la recherche des plasmodies ou l'antigène plasmodial dans le sang [4].

Ce diagnostic permet:

- la mise en évidence du parasite ;
- l'identification des formes parasitaires ;
- l'identification de l'espèce parasitaire en cause.

Cette recherche peut être réalisée par plusieurs techniques :

- la goutte épaisse ;
- le frottis sanguin ;
- le QBC test ;
- le test immunochromatographique ou test rapide ;
- la réaction de polymérisation en chaîne ou PCR.

VI.2.1 La goutte épaisse

Elle consiste à concentrer sur une petite surface une grande quantité de plasmodies (permettant ainsi de déceler de faibles infestations). Sur une lame porte-objet dégraissée à l'aide d'un mélange à part égale d'alcool éthylique et d'éther, on dépose une goutte de sang d'environ 50 microlitres. Le sang est prélevé à la pulpe du doigt du patient à l'aide d'un vaccinostyle ou obtenu par ponction veineuse sur un anticoagulant, l'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA) ou Citrate de sodium [78]. Après défibrination et séchage à l'air libre, on procède à la coloration par une solution de GIEMSA diluée à 10%, préparée de façon extemporanée. Par la suite, la lame est examinée au microscope au grossissement $\times 100$ (à l'immersion).

Couramment utilisée, elle permet de réaliser le diagnostic du genre, mais pas de l'espèce et de déterminer de façon quantitative la parasitémie.

VI.2.2 Le frottis sanguin

C'est une technique par étalement mince du sang sur une lame. Sur une lame porte-objet propre, déposer une petite goutte sang. Reposer la lame sur une surface plane et dure, mettre une deuxième lame propre en contact avec la goutte de sang de façon à avoir une inclinaison de 45° par rapport à la première lame. Laisser le sang se répartir le long du bord de la deuxième lame, puis d'un geste rapide et précis (d'un seul trait) la faire glisser vers l'extrémité de la première lame. L'examen se fait à l'aide d'un microscope au grossissement $\times 100$ (à l'immersion) après fixation au méthanol et coloration au Giemsa dilué au $1/10^e$.

Elle permet de réaliser le diagnostic de l'espèce, mais ne permet pas de dépister des parasitemies faibles.

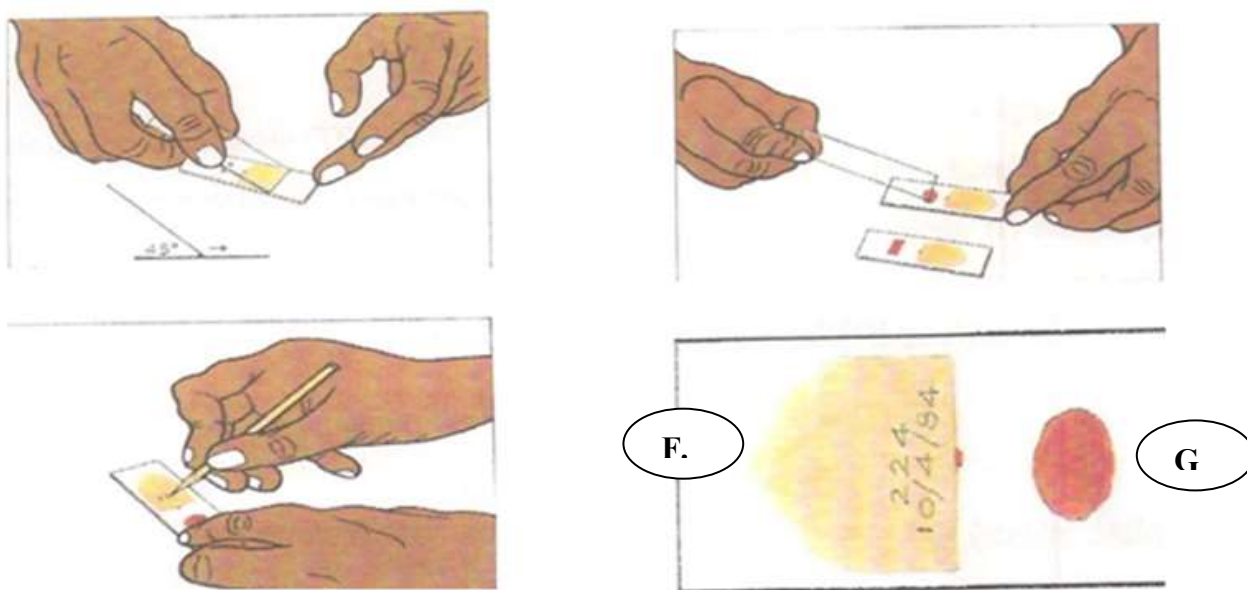


Figure 8 : Réalisation de la Goutte épaisse et du Frottis sanguin [78]

VI.2.3 Quantitative Buffy Coat (Q.B.C.)

Le QBC est une technique de concentration parasitaire par centrifugation en tube à hématoците basée sur la coloration de l'ADN des parasites par un fluorochrome, l'acridine orange. C'est une technique sensible permettant de déceler de très faibles parasitémies. Le QBC n'est cependant pas indiqué dans le diagnostic d'espèce des plasmodies [46].

La lecture se fait au microscope à fluorescence (G × 60 sous lumière UV).

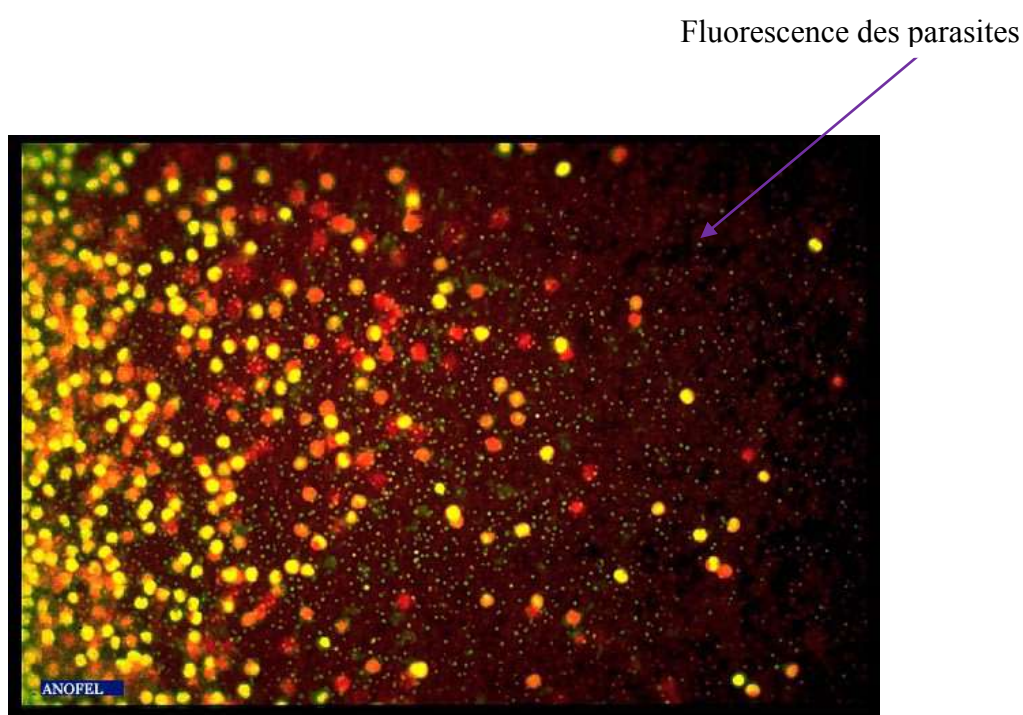


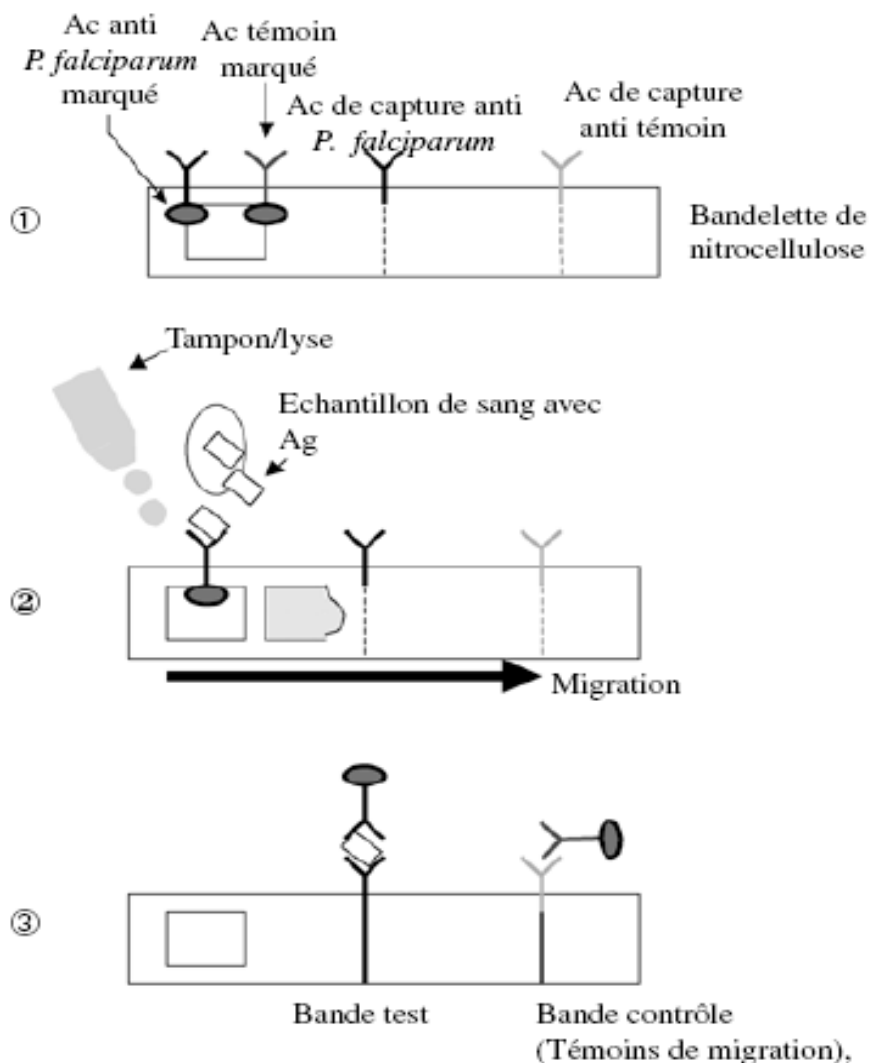
Figure 9 : QBC au grossissement x 60 vu au microscope sous lumière UV [97]

VI.2.4 Test de Diagnostic Rapide (TDR)

➤ Principe

Le principe de ces tests est la détection de protéines spécifiques de *Plasmodium* (antigènes HRP-2 ou enzymes pLDH, aldolase), en chromatographie sur un support solide. Certains de ces tests permettent maintenant d'affirmer un diagnostic positif (présence de *Plasmodium*) et d'orienter le diagnostic d'espèce : *P. falciparum* et/ou autre espèce. Ces tests rapides, très simples d'utilisation et conditionnés en emballages unitaires, sont

très pratiques et ont une bonne sensibilité (surtout pour *P. falciparum* s'ils détectent l'antigène HRP-2) mais ne permettent pas de mesurer la parasitémie et restent positifs, pour certains, plusieurs jours après la disparition des plasmodies du sang [7].



Légende :

- ① Présentation de la bandelette réactive.
- ② Dépôt de l'échantillon sanguin, de la solution de tampon/lyse puis migration.
- ③ Capture du complexe conjugué-or colloïdal/antigène par l'anticorps de capture fixé et capture de l'anticorps témoin par un anticorps anti-témoin immobilisé.

Figure 10: Principe d'un test de détection d'antigène [50]

Plusieurs techniques sont utilisées actuellement. Nous pouvons citer :

- Le parasigh F

Il consiste en la recherche d'un antigène spécifique de *P. falciparum* : l'HRP II (Histidine Rich Protein II sécrété par les formes asexuées de *P. falciparum*).

- OptiMal®

Il consiste en la recherche de l'antigène PLDH (Plasmodium lactate déshydrogénase) enzyme glycolytique produite par les 4 espèces

➤ Mode opératoire

- Vérifiez la date de péremption sur le sachet du test ;
- Enfilez les gants (enfilez une nouvelle paire de gants pour chaque patient);
- Ouvrez le sachet du test et le retirez ;
- Inscrivez le nom du patient sur le test (identification du test) ;
- Prenez fermement le 4^{ème} doigt de la main gauche du patient, désinfectez le doigt au moyen du tampon imbibé d'alcool puis laissez sécher le doigt avant de piquer ;
- Sortez la lancette de son sachet, piquez le doigt du patient pour obtenir une goutte de sang ;
- Jetez la lancette dans la boîte à aiguilles immédiatement après avoir piqué le doigt, ne posez pas la lancette avant de la jeter ;
- Utilisez le tube capillaire pour recueillir la goutte de sang ;
- Utilisez le tube capillaire pour mettre la goutte de sang dans l'alvéole carrée marquée « A » ;
- Jetez le tube capillaire dans la boîte à aiguilles ;
- Ajoutez la solution tampon dans l'alvéole ronde marquée « B » ;
- Attendez 15 minutes après avoir ajouté la solution tampon ;

- Lisez les résultats du test. (REMARQUE : Pour lire le test, vous devez attendre 15 minutes après avoir ajouté la solution tampon. Sinon, vous risquez d'obtenir de FAUX résultats.)[25].

NB : De façon générale, il faut se référer au mode d'emploi qui figure sur la notice du fabricant.

➤ Interprétation des résultats

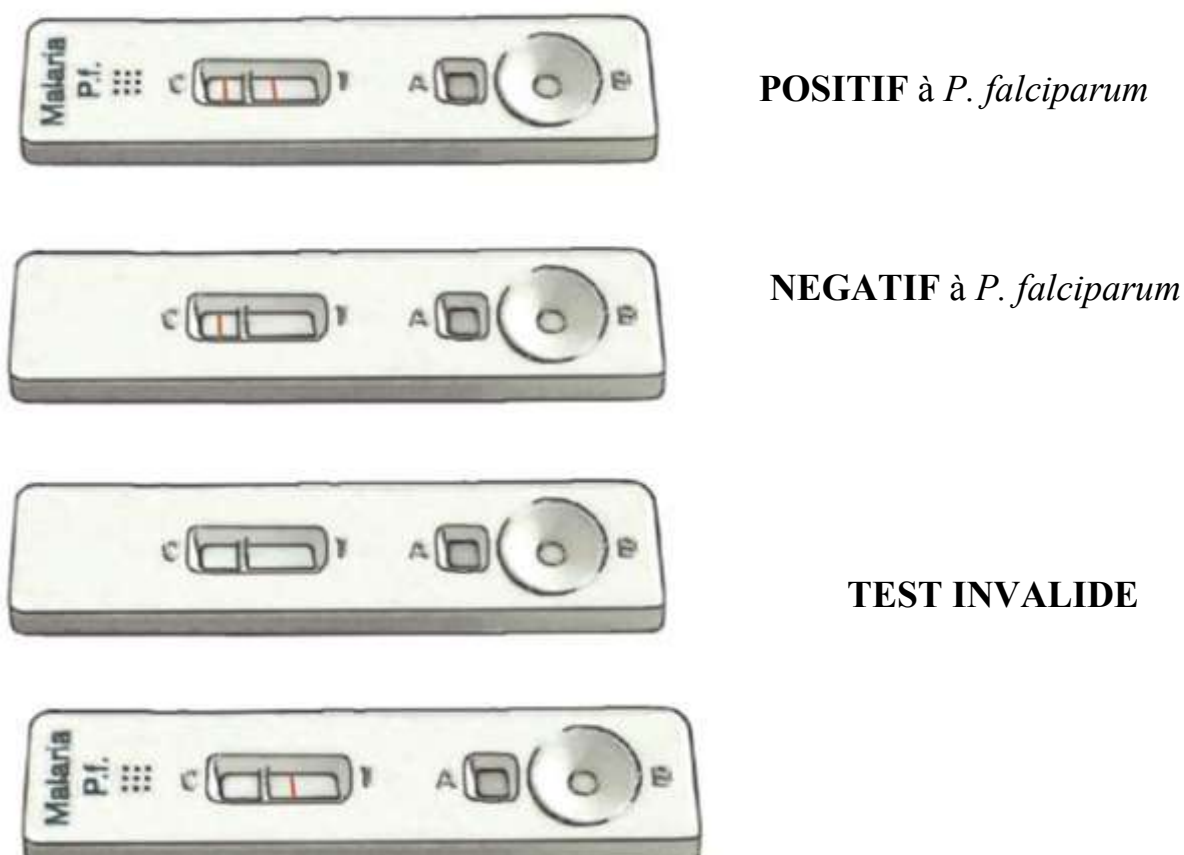


Figure 11 : Interprétation du résultat d'un TDR spécifique à *P. falciparum* [25]

VI.2.5 Réaction de polymérisation en chaîne (PCR)

La réaction de polymérisation en chaîne (PCR) est une technique basée sur la capacité de l'ADN polymérase à synthétiser le brin complémentaire d'un ADN servant de matrice. Elle est également utilisée pour la détection de la

résistance, par la mise en évidence des mutations spécifiques aux gènes responsables du transport (*Pfmdr1*, *Pfcr1*) et du métabolisme du médicament (*dhfr*, *dhps*).

La PCR est certainement la technique la plus sensible, mais elle ne convient pas au diagnostic d'urgence car très coûteuse et nécessitant un équipement de pointe et une compétence particulière [14].

VI.3 Diagnostic indirect

C'est la détection d'anticorps antipalustres [89].

Elle fait appel à des tests immunologiques, notamment :

- la technique d'Immunofluorescence indirecte (IFI) ;
- la technique ELISA (*Enzym-Linked ImmunoSorbent Assay*) ;
- la technique d'Héماغلutation passive.

La sérologie n'a pas sa place dans le diagnostic des accès palustres aigus, en raison de l'apparition tardive des anticorps anti-plasmodiaux par rapport à l'émergence des parasites dans le sang. Le diagnostic sérologique se heurte également à des difficultés d'interprétation. En effet, la présence d'anticorps anti-plasmodiaux spécifiques peut témoigner, soit d'une infection palustre évolutive, soit d'un paludisme antérieur dans la mesure où les anticorps peuvent persister 2 à 3 ans après l'infection. Par contre, le diagnostic immunologique sera très utile dans certaines formes cliniques chroniques telles que le paludisme viscéral évolutif et la splénomégalie palustre hyper-immune au cours desquelles les anticorps anti-plasmodiaux sont à des taux élevés alors que les recherches parasitologiques sont négatives. La sérologie est aussi utile en rétrospectif en cas de traitement présomptif ou d'automédication.

Elle reste, par ailleurs, très utilisée dans le dépistage des donneurs de sang dans le cadre de la prévention du paludisme post-transfusionnel et dans les enquêtes épidémiologiques [89].

La réalisation d'un bon diagnostic biologique du paludisme revêt une importance capitale. En effet, une étude réalisée à Abidjan a montré que seulement un patient sur trois déclarés cliniquement souffrant de paludisme était porteur de *Plasmodium* [70]. Ces erreurs de diagnostic sont à l'origine de l'augmentation du coût de la prise en charge du malade par la prescription inutile d'antipaludiques accentuant ainsi la pression médicamenteuse.

Chapitre 2 :
ASPECTS
THERAPEUTIQUES DU
PALUDISME

I ANTIPALUDIQUES

Ce sont des médicaments actifs vis-à-vis de l'infestation de l'organisme par *Plasmodium falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae* et *P. knowlesi*.

Selon la phase du cycle parasitaire où se situe l'action du médicament, on distingue deux catégories de substances :

- Les schizontocides ou schizonticides : ils agissent sur les formes schizontes exo-érythrocytaire ou endo-érythrocytaire du *Plasmodium* ;
- Les gamétocytocides ou gamétocides : ils agissent sur les gamétocytes mâles et femelles du *Plasmodium* limitant ainsi la transmission du paludisme.

Tableau II : Classification et modes d'action des antipaludiques [55]

Classes	Molécules (exemples)	Sites et Modes d'action
Antipaludiques naturels ou d'hémisynthèse	<ul style="list-style-type: none"> • Quinine • Artémisinine et dérivés 	Schizontocides actifs sur les trophozoïtes de <i>P. falciparum</i> (+ gamétocytocide pour l'artémisinine)
Antipaludiques de synthèse	<ul style="list-style-type: none"> • Amodiaquine • Chloroquine • Pipéraquline 	Schizontocides sur les formes érythrocytaires du <i>Plasmodium</i>
<ul style="list-style-type: none"> • 4-aminoquinoléines • 8-aminoquinoléines 	<ul style="list-style-type: none"> • Primaquine • Tafénoquine 	Gamétocytocides, Schizontocides sur les formes intrahépatiques et endo-érythrocytaires
<ul style="list-style-type: none"> • Arylamino-alcools 	<ul style="list-style-type: none"> • Halofantrine • Luméfantrine • Méfloquine 	Schizontocides sur les formes endo-érythrocytaires du <i>Plasmodium</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Sulfonamides 	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfamides+Diaminopyrimidines (Sulfadoxine/Sulfamétho-pyrazine + Pyriméthamine) • Sulfones (Dapsone) 	Schizontocides endo-érythrocytaires par inhibition de la dihydroptéroate synthétase
<ul style="list-style-type: none"> • Diaminopyrimidines • Biguanides 	<ul style="list-style-type: none"> • Pyriméthamine • Proguanil 	Schizontocides endo-érythrocytaires par inhibition de la dihydrofolate réductase
<ul style="list-style-type: none"> • Hydroxy-naphtoquinones 	<ul style="list-style-type: none"> • Atovaquone 	Inhibe le transport des électrons dans la mitochondrie, et donc la synthèse de l'ATP
Antibiotiques	<ul style="list-style-type: none"> • Tétracyclines • Doxycycline 	Schizontocides
<ul style="list-style-type: none"> • Cyclines • Macrolides 	<ul style="list-style-type: none"> • Clindamycine • Spiramicyne • Azithromycine 	Schizontocides

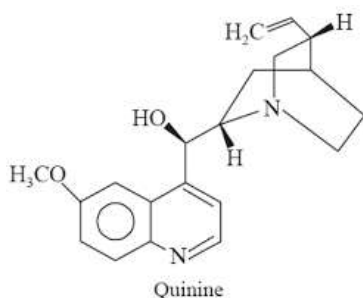
I-1- Schizonticides

I-1-1- La quinine

➤ Nature

La quinine est un alcaloïde extrait [34] du quinquina (Pelletier et Caventou, 1820). Les principaux sels de quinine sont le chlorhydrate et le formiate de quinine.

➤ Structure



➤ Données pharmacocinétiques

- L'absorption de la quinine par voie orale est rapide et presque complète (95%) ;
- Le pic de concentration sanguine survient 2 heures après la prise orale, avec un bon passage intra-érythrocytaire ; après une dose unique, le produit disparaît du sang en 8 heures. Il est lié à 70% aux protéines sériques ;
- Son élimination, essentiellement urinaire, est complète en 24 heures ; elle ne donne pas lieu à des phénomènes cumulatifs dans l'organisme.

➤ Indication

La quinine et ses sels sont utilisés à titre curatif dans le paludisme grave et dans les accès palustres résistant aux autres antipaludiques.

➤ Effets secondaires

- Réactions d'hypersensibilité (éruption cutanée, thrombopénie) ;
- Réactions d'intolérance digestive (gastralgies, vomissements, diarrhées) ;
- Réactions de toxicité ou cinchonisme et atteinte de la VIII^{ème} paire de nerfs crâniens (bourdonnement d'oreille, hypoacousie, vertiges) ;

- Réactions locales lors d'une administration parentérale (nécroses suppuratives par injection intramusculaire et endophlébite veineuse après perfusion intraveineuse) ;
- Choc quininique, se traduisant par une vasodilatation périphérique, des troubles sensoriels, un allongement de l'espace QT et une hypoglycémie chez l'enfant [68].

➤ **Spécialités et présentations**

➤ **Posologie**

8 mg/kg de quinine base, toutes les 8 heures pendant 5 à 7 jours.

I-1-2- Amino-4-quinoléine

Ce sont des schizonticides de la phase endo-érythrocytaire, sans action sur les formes exo-érythrocytaires, tissulaires [34 ; 36].

On distingue deux principes actifs dans ce groupe :

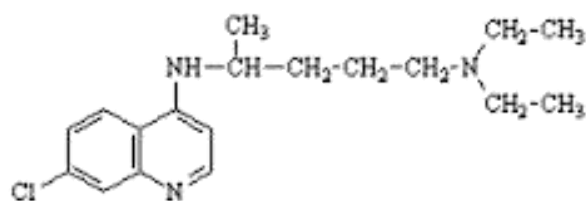
- la chloroquine ;
- l'amodiaquine.

I-1-2-1- La chloroquine

➤ **Nature**

La chloroquine est un antipaludique de synthèse de structure amino-4-quinoléine, résultant de la pharmacomodulation de l'acridine. La chloroquine a été employée à grande échelle pour le traitement et la prévention du paludisme. Une résistance largement répandue l'a désormais rendue pratiquement inutilisable contre les infestations à *P. falciparum* dans la plupart des régions du monde.

➤ **Structure**



Chloroquine

➤ **Données pharmacologiques**

- Bonne absorption par voie orale (90%) ;
- Le pic de concentration plasmatique apparaît entre 3 à 4 heure après la prise du médicament ;
- La liaison aux protéines plasmatiques se fait à plus de 50% ;
- Large diffusion tissulaire
- Bonne fixation aux protéines tissulaires ;
- Concentration importante dans les hématies, spécialement les hématies parasitées, dans les reins, le foie et la rate ;
- La chloroquine traverse la barrière placentaire et se trouve dans le lait maternel ;
- Elle est catabolisée dans le foie, le métabolite principal est actif sur l'hématozoaire.
- L'élimination se fait par la voie rénale. Elle est lente (demi-vie d'élimination 10 à 30 jours) et dépend du pH urinaire. Elle augmente quand le pH diminue [50].

➤ **Mécanisme d'action**

La chloroquine inhibe la polymérase de l'ADN chez le plasmodium, empêchant sa réplication entraînant ainsi la destruction des schizontes en 2 à 4 jours.

➤ **Effets indésirables**

Les signes les plus fréquents [38] sont :

- Prurits ;
- Eruptions cutanées ;
- Pigmentation ardoisée en particulier des ongles et des muqueuses ;
- Troubles digestifs.

Aux doses élevées, lors des traitements prolongés (affections rhumatismales), on observe :

- des troubles transitoires de l'accommodation ;

- une opacification de la cornée régressant à l'arrêt du traitement ;
- parfois des rétinopathies irréversibles ;
- rarement une neuromyopathie.

I-1-2-2- Amodiaquine

Les propriétés de l'amodiaquine sont identiques à celles de la chloroquine, cependant l'amodiaquine conserve son activité *in vivo* sur un certain nombre de souches de *P. falciparum* chloroquinorésistantes. Elle possède une toxicité hépatique et hématologique empêchant son utilisation en chimioprophylaxie. Son utilisation en monothérapie est interdite, elle est utilisée en combinaison avec les CTA.

I-1-3- Arylamino-alcools

I-1-3-1- 4-quinoléine-méthanol : la méfloquine

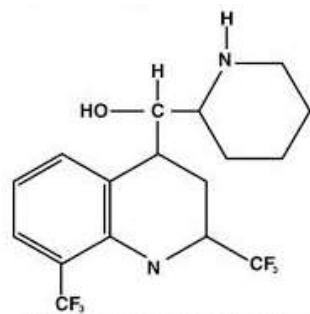
La méfloquine a une demi-vie longue, variable d'un sujet à l'autre (7 à 30 jours). Elle se fixe fortement aux protéines plasmatiques, exposant au risque d'interaction médicamenteuse, notamment avec la quinine.

Elle est commercialisée sous forme de comprimés dosés à 250 mg et 50 mg.

La méfloquine est essentiellement réservée au traitement et à la prophylaxie du paludisme à *P. falciparum* chloroquinorésistant ou non et polychimiorésistant.

Sa tolérance clinique varie. Un gramme de méfloquine en une prise entraîne souvent vertiges, nausées, vomissements et douleurs épigastriques. En revanche, 1,50 g en 3 prises sur 24 heures est mieux toléré. Elle est contre-indiquée chez la femme enceinte et chez l'enfant de moins de 15 kg.

➤ Structure



➤ **Posologie**

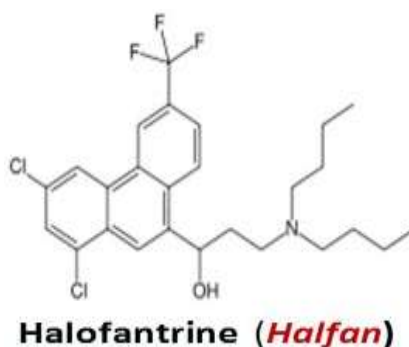
Adulte : 1,25 à 1,50 g (en 2 à 3 prises sur 24 heures)

Enfant : 25 mg/kg /J.

I-1-3-2- 9- Phénanthrène-méthanol : l'halofantrine (Halfan®)

Elle a une demi-vie proche de 3 jours et son élimination se fait par voie biliaire. L'halofantrine est bien tolérée dans l'organisme. Elle s'utilisait uniquement à titre curatif. En effet, cette molécule a été retirée du marché du fait de l'interdiction de la monothérapie dans le traitement du paludisme.

➤ **Structure**



➤ **Posologie**

Adulte : 1,50 g/j en trois prises toutes les 6 heures, soit trois prises de 8 mg/kg à intervalle de 6 heures.

Enfant : 2,4 mg/kg en trois prises toutes les 6 heures.

➤ **Avantage**

L'halofantrine est active sur les souches de *Plasmodium* résistantes aux amino-4-quinoléines.

➤ **Effets secondaires**

- troubles digestifs ;
- allongement de l'onde QT ;

Contre-indication : Ne pas utiliser chez la femme enceinte.

I-1-4- Antifoliniques

Proguanil (Paludrine®)

C'est un antagoniste de la dihydrofolate réductase des protozoaires, agissant lentement, sur les formes endoglobulaires âgées. Il est peu toxique et s'élimine rapidement. Il est utilisé à titre prophylactique seul ou en association avec la chloroquine [34].

Pyriméthamine (Malocide ®)

C'est aussi un inhibiteur de la dihydrofolate réductase de l'hématozoaire. Il est utilisé à titre prophylactique. Son élimination est retardée avec risque d'accumulation. Il peut entraîner une toxicité médullaire (anémie mégaloblastique) [34].

I-1-5- Antifoliques

Ils empêchent la transformation de l'acide para-amino benzoïque en acide folique dont l'hématozoaire a besoin pour sa croissance en bloquant l'activité de la synthétase de l'acide dihydrofolique [34].

Sulfamides

- Sulfadoxine (**Fanasil®**) ;
- Sulfaméthopyrazine (**Sulfalène®**) ;
- Sulfaméthoxazole (**Bactrim®**).

Sulfones

Ils sont essentiellement représentés par la diaminodiphénylsulfone (**Dapsone®**).

I-1-6- Associations antifoliniques/antifoliques

Ces associations permettent une action synergique des deux catégories de produits et permettent de réduire les posologies de chacun d'eux. A titre curatif : en prise unique l'efficacité antiparasitaire dure 15 jours. En cas d'accès pernicieux, la quinine peut être administrée conjointement sans inconvénient. Cette association est surtout utilisée en présence de souches résistantes aux amino-4-quinoléines. Des risques particuliers existent en cas d'anémie par carence en acide folique, et l'association avec deux ou trois médicaments à action antifolique est à éviter.

L'utilisation prophylactique étendue de l'association Sulfadoxine/pyriméthamine est déconseillée en raison de l'apparition de résistances en Asie, en Afrique et en Amérique du sud.

➤ Spécialités

- **Fansidar®** cp: Pyriméthamine (25 mg) + Sulfadoxine (500 mg)
- **Metakelfin®** cp: Pyriméthamine (25 mg) + Sulfalène (500 mg)
- **Maloprim®** cp: Pyriméthamine (12,5 mg) + Dapsone (100 mg)
- **Coarinate®** cp: Artesunate (200 mg) + Pyriméthamine (25 mg) + Sulfamethoxypyrazine (500 mg)
- **Fansimef®** cp: Pyriméthamine (25 mg) + Sulfadoxine (500 mg) + Mefloquine (250mg)
- **Savarine®** cp: Chloroquine (100 mg) + Chlorhydrate de Proguanil (200 mg)

I-1-7- Autres antipaludiques

Antibiotiques

Les antibiotiques à activité antipaludique appartiennent à la famille des cyclines, macrolides [47].

Il s'agit de :

- la tétracycline ;
- la doxycycline ;
- la clindamycine ;
- l'érythromycine et la spiramycine.

Ces antibiotiques ont une activité schizontocide faible et lente. Ils sont utilisés dans les zones de polychimiorésistance en association avec les sels de quinine.

Le G25

Le G25 est une nouvelle molécule antipaludique qui perturbe le métabolisme phospholipidique du *Plasmodium* pendant son cycle érythrocytaire [10; 35].

I-1-8- Quighaosu ou Artémisinine

L'artémisinine, extrait de l'herbe chinoise *Artemisia annua L.*, est une substance dotée d'un effet antipaludique connu depuis plus de 2000 ans. En 1972, partant du constat que les extraits de quighao ou *Artemisia annua L.* soignaient le paludisme, de nombreux travaux entrepris par les chercheurs chinois sur cette plante ont conduit à l'isolement de la substance active qui est le quighaosu ou artémisinine. Il s'agit d'une lactone sesquiterpénique à chaîne endopéroxyde indispensable à l'activité antiplasmodiale de la molécule [34].

➤ **Propriétés pharmacologiques**

L'artémisinine est active sur diverses espèces de *Plasmodium*, aussi bien *in vivo* que *in vitro*, y compris sur celles qui résistent habituellement autres antipaludiques. C'est un schizonticide curatif non prophylactique, agissant sur la phase endo-érythrocytaire. Le mécanisme d'action qui reste à démontrer est peut-être lié à la structure péroxydique : génération de radicaux nocifs à l'égard du parasite dont les structures membranaires sont rapidement altérées [34].

Les travaux effectués sur l'artémisinine ont conduit à des dérivés hémisynthétiques plus actifs sur les différentes espèces de *Plasmodium*. Parmi ces dérivés, les plus utilisés sont : l'artéméther et l'artésunate sodique, respectivement dérivés éther et ester de la dihydro-artémisinine, elle-même obtenue par l'hydrogénation de l'artémisinine.

➤ **Indication**

Traitement curatif du paludisme causé par toutes les espèces de *Plasmodium* y compris les souches pharmaco-résistantes de *Plasmodium falciparum*.

➤ **Effets secondaires**

- Baisse du taux de réticulocytes et éventuellement des leucocytes ;
- des cas de nausées, de vomissements et de douleurs abdominales ont été rapportés ;
- des bradycardies et des blocs auriculo-ventriculaires ont été signalés.

NB : Toutes ces trois molécules (artéméther, artésunate, dihydro-artémisinine) sont utilisées en CTA pour le traitement du paludisme simple. Cependant, l'artésunate et l'artéméther sont également utilisées en monothérapie par voie parentérale pour le traitement du paludisme grave.

Structures

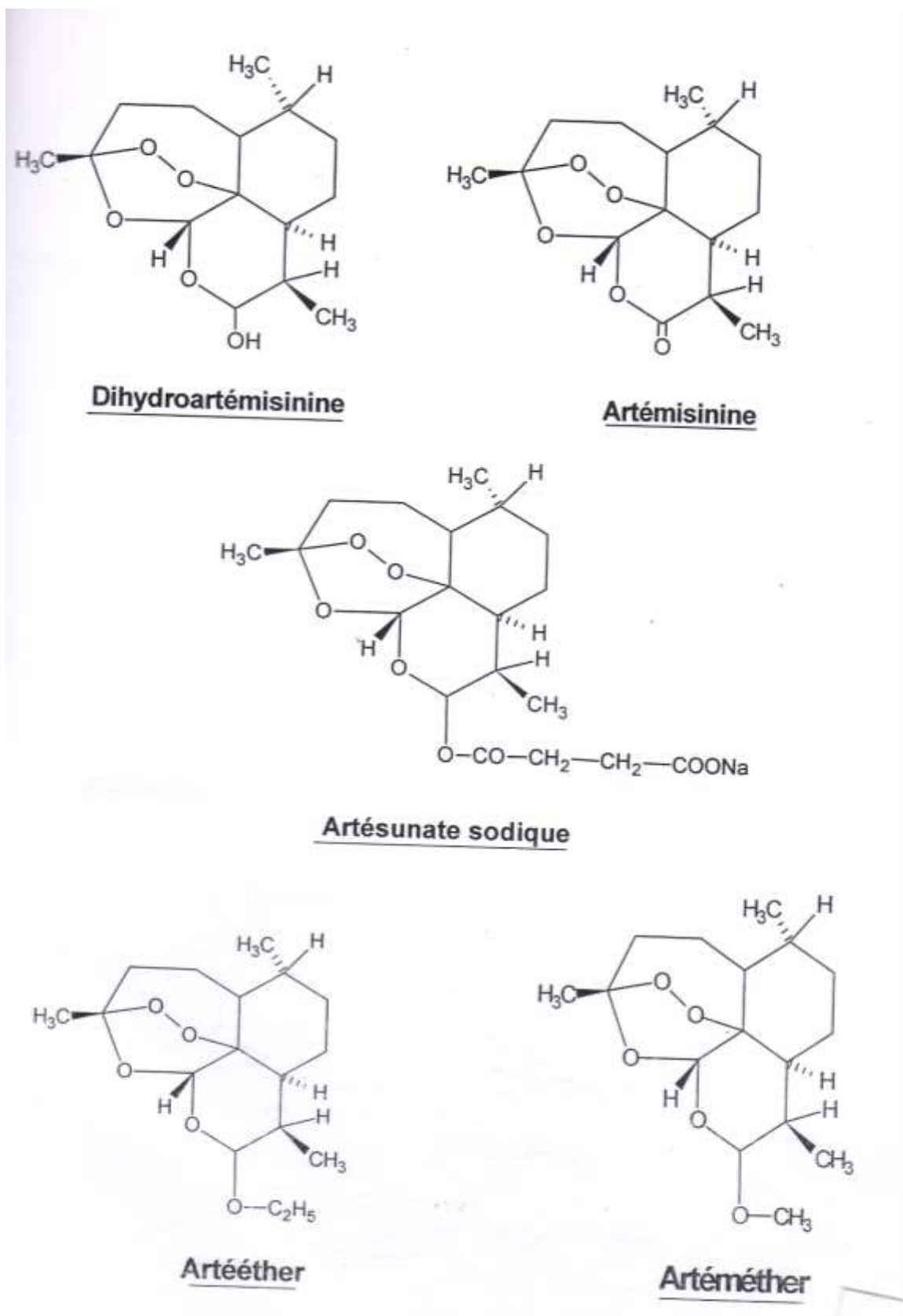


Figure 12 : Structures chimiques de l'Artémisinine et ses dérivés [17]

I-1-9- Combinaisons thérapeutiques antipaludiques

Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques correspondent à l'usage simultané d'au moins deux médicaments schizontocides sanguins avec des modes d'action différents et sites d'action différents au niveau du parasite. Les combinaisons ont pour but l'amélioration de l'efficacité thérapeutique et la protection des antipaludiques contre le développement de la résistance [83].

❖ Les raisons des combinaisons thérapeutiques antipaludiques

On utilise les antipaludiques d'actions différentes car elles sont souvent efficaces, et il y a une protection mutuelle destinée à prévenir ou à retarder l'émergence de résistance. Pour ce faire, les différents médicaments doivent être efficaces indépendamment.

❖ Combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA)

L'artémisinine et ses dérivés (artésunate, artéméther, dihydroartémisinine) vont entraîner une élimination rapide des parasites, provoquant ainsi une rémission des signes cliniques. Ils réduisent le nombre de parasites par un facteur approximatif de 10.000 à chaque cycle asexué, à la différence des autres antipaludiques qui, eux, réduisent le nombre de parasites de 100 à 1.000 par cycle. Lorsque les molécules associées aux dérivés de l'artémisinine sont éliminées lentement, une durée courte de trois jours est nécessaire. Cette exposition de trois jours réduit le nombre de parasites par un facteur approximativement de 100 millions (10.000×10.000). L'élimination des parasites dépend de l'efficacité et de la concentration parasiticide sanguine persistante jusqu'à disparition des parasites. L'artémisinine est actif sur les cinq espèces de *Plasmodium*.

Les CTA recommandées actuellement par l'OMS sont les suivantes:

- artéméther + luméfantrine ;
- artésunate + amodiaquine ;
- artésunate + méfloquine ;
- artésunate + sulfadoxine–pyriméthamine ;
- dihydroartémisinine + pipéraquline phosphate.

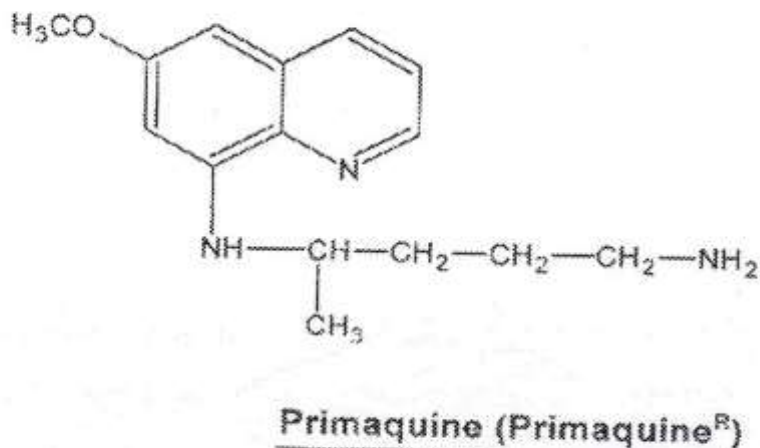
I-2- Gamétocytocides

Le seul médicament dans ce groupe est la primaquine, une amino-8-quinoléine. Elle possède une bonne et rapide absorption digestive, le pic plasmatique étant atteint en une heure après administration. Sa demi-vie est d'environ six heures et son élimination est urinaire.

La primaquine agit spécifiquement sur les gamétocytes des 4 espèces plasmodiales en cause et aussi sur les schizontes hépatiques de *Plasmodium ovale* et *Plasmodium vivax* [16], évitant ainsi tout risque d'accès de reviviscence.

L'administration de la primaquine provoque des malaises, des douleurs gastriques et des troubles digestifs à type de nausées et de vomissements. Elle peut également induire une anémie hémolytique chez les sujets déficitaires en glucose-6 phosphate déshydrogénase (G6PD). Tous ces inconvénients en limitent l'usage et exigent une surveillance médicale étroite.

➤ Structure



II- CHIMIORESISTANCE

II-1- Définition

La chimiorésistance constitue l'un des obstacles majeurs qui entravent l'action des programmes nationaux de lutte contre le paludisme depuis des décennies.

En 1973, l'OMS définit la chimiorésistance comme « l'aptitude d'une souche de parasite à survivre ou à se reproduire malgré l'administration et l'absorption d'un médicament employé à des doses égales ou supérieures aux doses ordinaires recommandées, mais comprises dans les limites de tolérance du sujet » [79].

Sur le plan individuel, les échecs thérapeutiques qu'elle génère augmentent la mortalité liée au paludisme [94].

Sur le plan collectif, les résistances augmentent le niveau de transmission du paludisme, lequel élève le nombre d'accès palustres. Avec le développement

de la médecine humaine, ces cinquante dernières années, la pression médicamenteuse, engendrée par l'utilisation massive des antipaludiques de synthèse, a sélectionné des parasites résistant à la plupart des molécules en circulation [74].

II-2- Chimiorésistance et antipaludiques

La découverte de la chloroquine dans les années 1940 a constitué une réelle avancée dans la prise en charge du paludisme. En effet, très vite, elle devient le traitement de choix de cette maladie contribuant fortement à l'amélioration de la santé au plan mondial. Cependant, cette lueur d'espoir d'éradication de cette pandémie fut anéantie par l'apparition de résistance observée dans quelques foyers isolés. Ce phénomène de résistance, au départ isolé, s'est largement répandu dans les 20 années qui suivirent à travers l'Amérique du Sud, l'Asie du sud-est, arrivant en Afrique de l'Est plus tard, dans les années 70. Dès lors, la résistance à la chloroquine s'est propagée dans toute la région de l'Afrique subsaharienne. En Côte d'Ivoire, les cas de résistance ont été signalés pour la première fois à Adzopé, en 1986, et confirmés, en 1987, par les travaux de Nicoulet et *al.* [76]. Dans la plupart des zones endémiques, le taux de résistance à la chloroquine a dépassé le seuil critique de 25% [30 ; 40 ; 53].

Au fil du temps, cette perte d'activité s'est manifestée avec plusieurs autres antipaludiques rendant difficile la lutte contre cette pathologie. Ainsi, aujourd'hui, on note une résistance à la plupart des antipaludiques dont les dérivés de l'artémisinine en Asie du sud-est [83].

Tableau III: Historique de la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques
[62]

Médicaments	Introduction	Découverte de la résistance	Différences (Années)
Quinine	1632	1910	278
Chloroquine	1945	1957	12
Sulfadoxine- Pyriméthamine	1967	1967	<1
Artémisinine	1971	2006	35

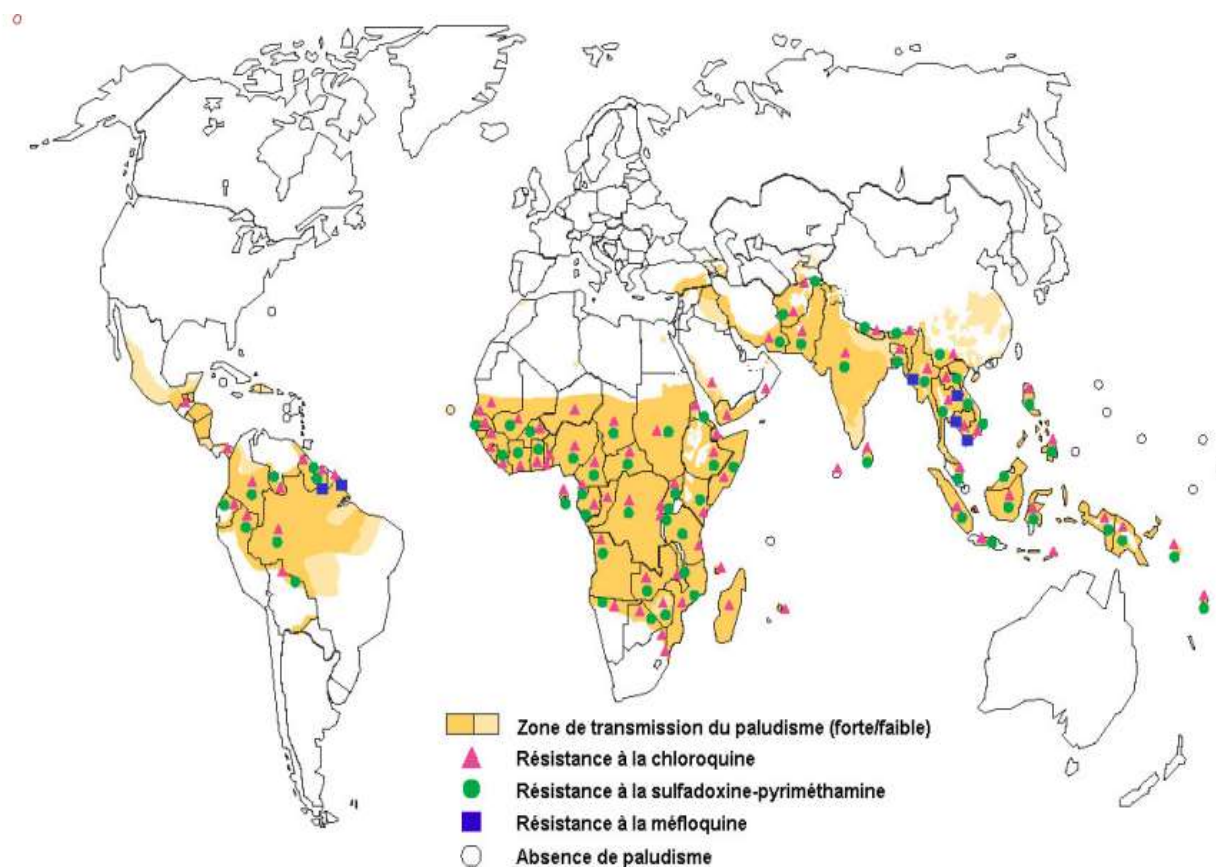


Figure 13 : Chimiorésistance à *P. falciparum* à partir d'études sur les sites sentinelles [OMS, 2005]

II-3- Facteurs favorisant la résistance

Quatre facteurs sont en cause dans l'émergence des résistances de *P. falciparum* dans une zone [39] :

La pression médicamenteuse et la sélection des mutants résistants

Dans une zone d'endémie palustre, les premiers parasites mutants qui apparaissent sont généralement très peu nombreux par rapport aux parasites sauvages. Le nombre de ces parasites mutants reste longtemps peu élevé tant qu'il n'y a pas d'intervention de facteurs extrinsèques. Dans une telle zone, l'utilisation d'un antipaludique aura pour conséquences l'élimination des plasmodies sauvages, ce qui va entraîner un déséquilibre entre parasites sauvages et parasites mutants en faveur des mutants résistants. Ainsi, plus ce médicament sera utilisé, plus on sélectionnera des mutants résistants. C'est la pression médicamenteuse qui permet donc l'émergence des mutants pré-existants et non l'adaptation progressive des parasites à des doses croissantes de produits.

Le degré d'immunité de la population

L'immunité (humorale ou cellulaire) agit de manière similaire aussi bien sur les parasites sensibles que résistants à un médicament [24 ; 91]. Dans une zone où la transmission du paludisme est continue, le degré d'immunité de la population est élevé, et les mutants résistants qui échappent à l'action du médicament sont attaqués par les facteurs de l'immunité. Si le niveau d'immunité n'est pas suffisant (sujets expatriés, jeunes enfants non encore immunisés, adulte en état de déficit immunitaire), les mutants résistants se multiplieront et engendreront des manifestations cliniques [6].

Les voyages

Un voyageur non immun va emporter des mutants résistants d'une zone de chimiorésistance dans une zone où ces mutants résistants n'existaient pas. Les

sujets non immuns et non prémunis de cette zone d'accueil vont permettre le développement et la dissémination de la résistance [43].

Le rôle des vecteurs anophéliens

Selon les espèces d'Anophèles vectrices, la multiplication des mutants résistants pourra être favorisée ou non. Ainsi, en Asie du Sud-Est, la dissémination de souches de *P. falciparum* chloroquinorésistantes serait due à *Anopheles balabacensi*, très bon vecteur anthropophile et exophile [43].

II-4- Méthodes d'évaluation de la chimiorésistance

A l'heure actuelle, quatre méthodes permettent d'évaluer la chimiorésistance du *Plasmodium* dans une zone géographique donnée. Ce sont :

- les tests d'efficacité thérapeutique (tests *in vivo*),
- les tests de chimiosensibilité *in vitro*,
- les tests moléculaires d'étude des gènes impliqués dans la résistance,
- le dosage des antipaludiques dans le sang du malade.

II-4-1- Tests d'efficacité thérapeutique

Ce type d'étude est destiné à déterminer l'efficacité d'un schéma thérapeutique donné dans le but d'établir s'il conserve son utilité ou s'il doit être remplacé pour le traitement de routine du paludisme non compliqué. Il constitue la méthode de base pour évaluer la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques [11]. Une réévaluation d'un schéma thérapeutique est nécessaire si le taux de résistance défini par ce test dépasse 25%.

Après administration sous surveillance du traitement à des patients, une évaluation clinico-parasitologique de son efficacité est effectuée. La durée minimale de suivi est de 14 jours dans les régions à transmission intense et de 28 jours dans celles à faible et moyenne transmission. En cas de suivi de 28 jours, des tests moléculaires devront être réalisés afin de distinguer une recrudescence

parasitologique d'une réinfestation. Selon l'OMS, les résultats fournis par ce test peuvent être classés entre quatre types de réponses : Echec Thérapeutique Précoce (ETP), Echec Thérapeutique Tardif (ETT) subdivisé en Echec Clinique Tardif (ECT) et Echec Parasitologique Tardif (EPT), Réponse Clinique et Parasitologique Adéquate (RCPA) [84].

II-4-2- Tests de chimiosensibilité

Le principe des tests de chimiosensibilité *in vitro* consiste à mesurer la réponse du *Plasmodium* en présence de concentrations croissantes de médicaments antipaludiques en dehors de l'organisme hôte. L'évaluation de l'inhibition de la maturation des trophozoïtes en schizontes se fait en général soit par comptage visuel au microscope des formes asexuées [87], soit par mesure de l'incorporation de l'hypoxanthine tritiée [37]. Il faut également noter que les tests de chimiosensibilité *in vitro* permettent de réaliser un criblage de nouveaux antipaludiques de synthèse ainsi que des extraits de plantes à activité antipaludique issues de la pharmacopée traditionnelle mais également d'identifier des alternatives potentielles aux médicaments de première ou de deuxième ligne préconisés par la politique nationale de lutte. De plus, ces tests permettent de mesurer l'activité intrinsèque de l'antipaludique du fait de l'absence de l'effet de l'immunité antipalustre.

D'autres types de tests de chimiosensibilité *in vitro* existent. Ce sont des tests colorimétriques, notamment le test enzymatique au lactate déshydrogénase (pLDH) de Makler [66] et celui à la protéine riche en histidine spécifique à *P. falciparum* (HRP 2) de Noedl [77]. Cependant, les tests *in vitro* sont coûteux, de réalisation relativement délicate et devant se faire dans des conditions d'asepsie rigoureuse.

II-4-3- Tests moléculaires

Les tests moléculaires consistent à analyser les mutations affectant les gènes de résistance aux antipaludiques. Ces tests sont rendus possibles par la technique de PCR qui permet aujourd'hui d'étudier le polymorphisme des gènes identifiés comme pouvant jouer un rôle dans la résistance de *P. falciparum* aux antipaludiques. Cette étude se fait soit par séquençage, soit par digestion enzymatique au niveau des sites de restriction d'un fragment d'ADN plasmodial amplifié. Cette amplification se fait à l'aide d'amorces spécifiques en présence d'une polymérase. On peut ainsi définir le caractère sauvage ou muté du gène et éventuellement corrélérer la proportion d'isolats mutés au niveau de la résistance de *P. falciparum* à un antipaludique donné.

II-4-4- Tests de biodisponibilité

Ils procèdent par dosage sanguin des antipaludiques, permettant ainsi de déterminer la dose de médicament réellement résorbée par le sujet. Ce test, couplé aux études d'efficacité thérapeutique des antipaludiques, permet d'apprécier l'influence des paramètres pharmacocinétiques et pharmacologiques sur la réponse clinique et parasitologique [9]. L'on peut ainsi mieux évaluer la chimiosensibilité de *P. falciparum* au sein d'une population donnée. Ce dosage est surtout réalisé par la méthode de Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) [9] qui est une technique très sensible et très spécifique. Toutefois, après la lyse des hématies, un dosage colorimétrique au spectrophotomètre de la concentration de l'antipaludique peut aussi être réalisé. Mais, cette méthode est beaucoup moins sensible et moins spécifique que la CLHP.

III- SCHEMA THERAPEUTIQUE DE PRISE EN CHARGE DU PALUDISME EN COTE D'IVOIRE : Recommandations du PNLP [72]

Ces dernières décennies ont été marquées par l'apparition de phénomène de résistance du *P. falciparum* aux antipaludiques usuels, notamment la chloroquine, rendant caduque les protocoles anciennement utilisés pour la prise en charge du paludisme. Cette situation a poussé les différents pays à réévaluer leur protocole de prise en charge de cette maladie.

Ainsi en Côte d'Ivoire, le Ministère de la Santé et de la lutte contre le SIDA, à travers le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) et conformément aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a adopté par arrêté ministériel N° 024/CAB/MSHP du 12 Janvier 2007 un nouveau schéma thérapeutique pour le traitement du paludisme. Dans le souci d'une lutte efficace et sans faille, ce schéma thérapeutique a été révisé le 23 septembre 2010 (**annexe 1**) qui, lui-même, dans le souci de pérenniser les acquis fut révisé pour la toute dernière fois le 14 juillet 2014 (**annexe 2**). Ce qui a été matérialisé par un arrêté ministériel N°109/CAB/MSLS donnant lieu à un nouveau protocole de prise en charge amélioré.

Selon les cas cliniques, la prise en charge du paludisme en Côte d'Ivoire doit se faire de la façon suivante :

III-1- Paludisme simple

Pour toute personne souffrant d'un paludisme simple, le traitement se fera en 3 jours consécutifs avec la prise orale de la combinaison **artésunate** + **amodiaquine** à la posologie de 4 mg/kg/j d'artésunate et de 10 mg/kg/j d'amodiaquine base le 1er jour, le 2e jour et le 3e jour ou la combinaison **artéméther** + **luméfantrine** à la posologie de 4 mg/kg/j d'artéméther et de 24 mg/kg/j de luméfantrine le 1er jour, le 2e jour et le 3e jour.

En cas d'échec thérapeutique ou de contre-indication à ces deux médicaments et seulement lorsqu'il n'est pas possible de référer le malade, la quinine sera utilisée par voie orale en raison de 25 mg/Kg/J de quinine base en 3 prises pendant 5 à 7 jours

En particulier chez la femme enceinte, en raison du risque élevé de paludisme grave pendant la grossesse, le paludisme simple est une urgence et requiert un traitement très efficace. La **quinine** par voie orale est recommandée à la posologie de 25 mg/Kg/J de quinine base en 3 prises pendant 5 à 7 jours. En cas de contre-indication à la quinine ou de non disponibilité de la quinine orale et uniquement au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse, on aura recours aux **CTA artésunate + amodiaquine** ou **artéméther + luméfantrine**.

III-2- Paludisme grave

Les antipaludiques à utiliser sont la **quinine** par voie intraveineuse ou **artésunate** injectable par voie intraveineuse ou encore **artéméther** injectable par voie intramusculaire.

➤ la quinine sera utilisée comme suite :

- 8 mg/kg de quinine base par perfusion 3 fois le premier jour ;
- Et poursuivre à partir du 2^{ème} jour avec 24 mg/kg de quinine base à répartir en au moins 2 perfusions (pendant 4 à 6 jours).

La dose journalière maximale est de 24 mg/kg de quinine base.

Dès que l'état du malade le permet après trois jours de perfusion, il faut le relais par la quinine orale.

1^{er} Jour

- **Admission du malade H0** : 1^{ère} perfusion de quinine en 4 heures avec du sérum glucosé isotonique (SGI) en raison de 8 mg/kg de quinine base ;

- **H8 après admission** : 2^{ème} perfusion de quinine en 4 heures avec du sérum glucosé isotonique en raison de 8 mg/kg de quinine base ;
- **H16 après admission** : 3^{ème} perfusion de quinine en 4 heures avec du SGI en raison de 8 mg/kg de quinine base [72].

NB : Entre les perfusions, il faut maintenir la voie veineuse durant les 4 heures.

J2 à Jn (n < ou = 6 jours)

- **A partir du Jour 2 du malade H0** : 1^{ère} perfusion de quinine en 6 heures (avec du Sérum glucosé isotonique) en raison de 12 mg/kg de quinine base,
- **H12 du Jour 2** : 2^{ème} perfusion de quinine en 6 heures (avec du Sérum glucosé isotonique) en raison de 12 mg/kg de quinine base [72].

NB : Entre les perfusions, il faut maintenir la voie veineuse durant les 6 heures.

L'administration de la quinine en IM est fortement déconseillée à cause des multiples risques (atteinte nerveuse, douleur, abcès, contaminations diverses, etc.). Cependant, si malgré vos efforts multiples la voie veineuse n'est pas accessible, administrer le traitement en IM à la même dose, toutes les 12 heures chez l'adulte tout comme chez l'enfant. Chez l'enfant, la dose de quinine à administrer sera diluée dans du SSI à la concentration de 60 mg/ml, et l'injection se fera à part égale dans la face antéro-externe des cuisses.

En cas de contre-indication de la quinine (FHG) ou de perfusion (anémie sévère), il faut utiliser l'**artésunate** (IVD) ou l'**artéméther** (IM).

➤ L'Artéméther en raison de :

- Enfants : 3,2 mg/kg en IM le 1^{er} jour, puis 1,6 mg/kg par jour pendant 3 jours au maximum ou jusqu'à ce que le malade puisse prendre un traitement antipaludique par voie orale ;
- Adultes : 160 mg en IM le 1^{er} jour, puis 80 mg les jours suivants.

N.B. : Si la fièvre persiste au-delà de 48 heures, faire un contrôle de la GE, rechercher une autre étiologie sous-jacente.

En cas de **fièvre bilieuse hémoglobinurique**, l'artéméther sera utilisé en injection intra-musculaire à la posologie de 4 mg/kg/J pendant 3 jours consécutifs.

➤ L'artésunate

- 2,4 mg/kg en IV directe à H0, H12, H24, H48 et à H72.

N.B. : le relais préférentiel à H 12 avec **artésunate + amodiaquine** ou le relais alternatif à H 18 avec **artéméther + luméfantrine** ou la **quinine** par voie orale.

III-3- Paludisme chronique

Le traitement des cas de paludisme viscéral évolutif ou de splénomégalie palustre hyperéactive repose sur l'utilisation de la combinaison **artésunate + amodiaquine** (4 mg/kg/j d'artésunate et de 10 mg/kg/j d'amodiaquine base) ou **artéméther + luméfantrine** (4 mg/kg/j d'artéméther et de 24 mg/kg/j de luméfantrine) pendant 3 jours consécutifs et prendre le relais une semaine après par la **sulfadoxine-pyriméthamine** en une dose (3 comprimés pour un adulte, soit 1 comprimé par 20 kg de poids corporel) tous les 15 jours pendant 6 mois.

III-4- Référence du malade

Dans les établissements sanitaires de premier contact (ESPC), tout enfant de moins de 5 ans doit être référé si possible. Auparavant, faire :

- une lame de goutte épaisse et de frottis sanguin ;
- un traitement comprenant de préférence : un antipyrétique et un dérivé de l'artémisinine par voie rectale (suppositoire), puis référer.

III-5- Prévention du paludisme

III-5-1- Chimio prophylaxie

III-5-1-1- Chez la femme enceinte

En plus de la prise en charge de la grossesse, le régime retenu est le traitement préventif intermittent (TPI) à la **Sulfadoxine-Pyriméthamine** administrée par voie orale à raison de trois doses (une dose = 3 comprimés) pendant la grossesse au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre. La première dose sera donnée à partir de la 16^{ème} semaine de grossesse ou dès l'apparition des mouvements actifs fœtaux et la deuxième dose 4 semaines après la première dose puis la troisième dose 4 semaines aussi après la 2^{ème} dose. La prise du médicament se fera sous observation directe du personnel en charge des consultations prénatales (CPN) ou de l'agent de santé communautaire (ASC).

Chez la femme séropositive au VIH ne prenant pas de cotrimoxazole en régime de prophylaxie primaire des infections opportunistes, une 3^{ème} dose sera donnée, un mois après la 2^{ème} dose. Par contre, pour celles qui sont sous prophylaxie au cotrimoxazole, il n'est pas recommandé d'administrer de la SP en TPI.

Avant 16 semaines de grossesse, la femme sera encouragée à dormir sous la moustiquaire imprégnée d'insecticide et ce, pendant la durée de la grossesse et après l'accouchement. De même, il sera conseillé de mettre des grillages ou rideaux aux portes et fenêtres de l'habitation.

NB : l'administration de la SP est déconseillée au premier trimestre de la grossesse à cause du risque tératogène lié à la sulfadoxine. Il faut éviter également l'utilisation de la SP après la 36^e semaine de la grossesse à cause du risque de survenue d'ictère nucléaire chez le nouveau-né lié à la Pyriméthamine.

Si la femme enceinte est allergique à la SP, la prévention du paludisme se fera par l'utilisation de moustiquaire imprégnée d'insecticide.

III-5-2- Chez les sujets provenant des zones non impaludées

Pour les séjours de moins de 6 mois en zone d'endémie palustre, il est recommandé d'administrer 3 semaines avant de quitter le pays de résidence un traitement préventif à base de méfloquine ou d'atovaquone-proguanil ou de doxycycline 100 mg. Ce traitement sera conduit pendant toute la durée du séjour et poursuivi jusqu'à 6 semaines après le retour dans son pays de résidence.

La méfloquine sera administrée à la posologie de 5 mg/Kg de méfloquine base en une prise par semaine. Chez l'adulte, un comprimé de 250 mg de méfloquine base sera prescrit en prise unique par semaine.

III-5-3- Chez les personnes transfusées fébriles

Toute personne transfusée qui présente un épisode fébrile doit bénéficier d'un examen par la goutte épaisse et le frottis sanguin. Le traitement antipaludique de première ligne (Artésunate+Amodiaquine) sera administré dès que le diagnostic de paludisme est posé.

NB : Pour notre étude, nous avons utilisé le protocole thérapeutique de l'arrêté ministériel N° 144/MSHP/CAB du 23 septembre 2010 comme référence.
(Annexe 1)

Deuxième partie :
ETUDE EXPERIMENTALE

Chapitre 1 :
PRESENTATION DE LA
ZONE D'ETUDE

I- PRESENTATION DU DEPARTEMENT DE TOUMODI

I-1- Création et Historique du département de Toumodi

La création du village devenu aujourd'hui ville de Toumodi remonte à 1770 par les fils de Nanan Niangoin Koua. Par la suite, le département de Toumodi fut créé par le décret N° 85-1086 du 17 octobre 1985 et ouvert un an après, soit le 28 octobre 1986. Devenu circonscription administrative en 1901, Toumodi a reçu son premier administrateur du nom Charles Alfred Devanley le 08 février 1901 [92].

En 1903, Toumodi devient Chef-lieu du cercle de Bouaké-Sud avec comme subdivision administrative Tiassalé et Tiébissou [92].

I-2- Situation géographique et administrative du département de Toumodi

Le département de Toumodi couvre une superficie d'environ 2837 km². Il est situé dans la pointe sud de la région Bossouakpi, allié de la reine Aoura Boni, nièce de la reine Abla Pokou, appelée traditionnellement le « V » Baoulé et relève de la région du Bélier dont le chef-lieu est Yamoussoukro. Cependant le conseil régional a installé son siège à Toumodi [92].

Il est limité par :

- au nord les départements de Yamoussoukro et d'Attégouakro ;
- au sud le département de Taabo ;
- à l'est les départements de Dimbokro et de Bongouanou ;
- à l'ouest les départements de Djekanou et d'Oumé.

Toumodi est situé à 198 Km d'Abidjan capitale économique et à 34 Km de Yamoussoukro, capitale politique et administrative de la Côte d'Ivoire [92].

Le département de Toumodi est organisé en :

- 04 sous-préfectures,
- 02 communes,
- 73 villages.

I-3- Données démographiques et économiques

Au jour du 05 décembre 2013, la population du département de Toumodi était estimée à 142 696 habitants, soit 51 habitants/km², avec un taux d'accroissement de 2,7%. La population urbaine représente 35% contre 65% pour la population rurale [92].

L'économie de ce département repose encore, pour l'essentiel, sur l'agriculture qui représente à lui seul 65% des activités économiques. L'agriculture est dominée par la culture du cacao et du café, avec respectivement une production de 8727,801 tonnes et de 1706,036 tonnes en 2013. On note aussi la culture de l'hévéa et de l'anacarde qui sont plus récents. Outre l'agriculture, le transport, le commerce et l'artisanat occupent une place de plus en plus importante dans l'économie du département. L'industrie reste le maillon faible de la chaîne [92].

II- PRESENTATION DU DISTRICT SANITAIRE DE TOUMODI

II-1- Présentation géographique et démographique

Créé en juin 1997, le district sanitaire de Toumodi est situé au centre de la Côte d'Ivoire et fait partie de la région des Lacs [59].

Il a une superficie de 3.032 km² et est limité :

- Au Nord par le district sanitaire de Yamoussoukro ;
- Au Sud par le district sanitaire de Tiassalé ;
- A l'Est par le district sanitaire de Dimbokro ;
- A l'Ouest par le district sanitaire d'Oumé.

Le district sanitaire de Toumodi couvre une aire géographique comprenant :

- 02 départements
 - Toumodi
 - Djékanou

- 05 Sous-préfectures
 - Toumodi
 - Djékanou
 - Kokumbo
 - Kpouèbo
 - Angoda

- 03 Communes
 - Toumodi
 - Djékanou
 - Kokumbo

- 101 Villages

Avec sa superficie de 3.032 km², le district sanitaire de Toumodi couvre 163 351 habitants, soit 54 hbts/km². Comme le département, la population du district est constituée à 65% de population rurale contre 35% de population urbaine. 75% de cette population vit à moins de 5 km d'un centre de santé.

II-2- Données sanitaires

Tableau IV : Répartition des structures sanitaires du district de Toumodi par Sous-préfecture

Sous-préfecture	Type de structure										
	HG	PMI	CSU	DU	CSR	DR	SS SU	Clin privée	Pharm privée	Infim priv	CS conf
Toumodi	1	0	1	0	1	5	0	1	3	4	1
Djékanou	1	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0
Kokoumbo	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
Kpouèbo	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0
Angoda	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0
Total	2	0	4	0	5	9	0	1	3	4	1

HG : Hôpital Général, **PMI** : Programme Maternel et infantile, **CSU** : Centre de Santé Urbain, **DU** : Dispensaire Urbain, **CSR** : Centre de santé Rural, **DR** : Dispensaire Rural, **SSSU** : Service de Santé Scolaire et Universitaire, **CS Conf** : Centre de Santé Confessionnel.

La ville de Toumodi renferme le plus de structures sanitaires dont l'hôpital général où nous avons réalisé notre étude.

III- PRESENTATION DE L'HOPITAL GENERAL DE TOUMODI

III-1- Aspect physique

Bâti sur une superficie de 7,1828 ha, l'hôpital général de Toumodi est un vieil hôpital dont les bâtiments datent pour la plupart de 1932. Dispensaire dans les années 80, cette structure sanitaire a évolué et est devenue Hôpital général depuis janvier 1987 [54].

L'hôpital général Toumodi compte seize (16) bâtiments, tous réhabilités en 2007 sauf le bâtiment de la buanderie. Ces différents bâtiments abritent [54] :

- des services administratifs,

- des services cliniques,
- des services médico-techniques,
- des services généraux.

Ces bâtiments abritent également les bureaux du district sanitaire de Toumodi.

Cet hôpital possède son propre centre de transfusion sanguine et un groupe électrogène qui alimente :

- le bloc opératoire de la chirurgie,
- la maternité,
- le laboratoire.

III-2- Plateau technique et moyens généraux

Tableau V : Plateau technique de l'Hôpital de Toumodi

Date d'ouverture de l'établissement	1930
DATE D'ERECTION EN HOPITAL GENERAL	Janvier 1987
SUPERFICIE TOTALE	7,1828 ha
CAPACITE D'ACCUEIL	70 lits
SERVICES CLINIQUES	Médecine Générale Gynéco obstétrique Pédiatrie Chirurgie Cabinet dentaire
SERVICES MÉDICO-TECHNIQUES	Pharmacie Laboratoire Radiologie
SERVICES GÉNÉRAUX	La buanderie Le parc automobile Service de gardiennage

Le parc automobile est constitué de trois (3) ambulances dont seules deux (2) sont fonctionnelles.

III-3- Ressources Humaines

Tableau VI : Répartition des agents par emplois

CATEGORIE PROFESSIONNELLE	EFFECTIF	
	ANNEE 2012	ANNEE 2013
Médecin Généraliste	4	5
Gynécologue-Obstétricien	1	1
Chirurgien généraliste	2	2
Chirurgien-dentiste	2	2
Pharmacien	1	1
Infirmier spécialiste	5	6
IDE	21	22
Sage-femme	13	15
Sage-femme Spécialiste	1	2
Technicien Supérieur de Santé	9	10
Ingénieur de Santé	1	1
Aide-soignant	8	7
Agent d'hygiène	19	18
Personnel Services Généraux	17	30
<i>TOTAL</i>	<i>104</i>	<i>122</i>

III-4- Profil épidémiologique de l'hôpital général de Toumodi

Au titre de l'année 2013 l'hôpital général de Toumodi a enregistré :

- 21591 Consultations,
- 3124 hospitalisations,
- 1694 accouchements,
- 90 césariennes,
- 301 autre actes chirurgicaux,
- 208 décès.

Le profil épidémiologique est presque caractéristique des régions tropicales. En effet, le paludisme est de loin la pathologie dominante et la principale cause de mortalité. En 2013, les cas déclarés de paludisme sont de 11.750 dont 1420

jugés graves. Cette pathologie est secondée par les infections respiratoires aiguës (3.197 cas en 2013) et les cas de diarrhées (1.937 cas en 2013).

La fièvre typhoïde occupe, quant à elle, la huitième place. On note aussi des pathologies telles que la bilharziose urinaire et la coqueluche avec respectivement 14 cas et 7 cas enregistrés en 2013.

Tableau VII : Profil des affections de l'Hôpital général de Toumodi (2013)

<i>PATHOLOGIE</i>	<i>NOMBRE CAS RECENCES</i>	<i>POURCENTAGE (%)</i>
Paludisme	11750	80,71
Pneumonie	3197	21,96
Diarrhée	1937	13,30
Dermatose	708	4,86
Abcès de la gorge	368	2,53
Infection de l'oreille	246	1,69
Conjonctivite	192	1,32
Fièvre typhoïde	158	1,09
Mastoïdite	140	0,96
Varicelle	67	0,46
Tuberculose	26	0,18
SIDA	17	0,12
Bilharziose urinaire	14	0,10
Zona	14	0,10
Coqueluche	7	0,05
Autres	2809	19,29
<i>TOTAL</i>	<i>14559</i>	<i>100</i>

Le paludisme constitue à lui seul 80,7% des causes de consultation dudit hôpital, la connaissance de cette pathologie, sa prise en charge correcte par les praticiens apparait fondamental pour cet hôpital. En effet en plus d'améliorer considérablement sa qualité de prestation de service, ils contribueront à réduire la mortalité au sein de cette structure sanitaire.

Chapitre 2 : MATERIEL ET METHODES

I- MATERIEL

I-1- Type d'étude

Il s'agit d'une enquête transversale descriptive.

I-2- Période et lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée du 01/10/13 au 31 /03/14 à l'hôpital général de Toumodi (HGT).

I-3- Population d'étude

Notre étude a porté sur le personnel de santé en charge des consultations et aussi sur les patients venus en consultation, mais également les parents des patients quand il s'agissait d'enfants.

➤ Critères d'inclusion

- Tout prescripteur exerçant à l'HGT (Médecins, Infirmiers, Sages-femmes) ;
- Tout patient possédant une ordonnance comportant un traitement curatif antipaludique prescrit par le personnel médical interrogé.

➤ Critères de non inclusion

- Prescripteur ne faisant pas la prise en charge du paludisme.
- Prescripteurs et patients n'ayant pas donné leur consentement pour participer à l'étude.

I-4- Autres matériels

- Une fiche d'enquête ;
- Le logiciel SPSS version 16, pour le traitement des données,
- Windows XP 2007 (Word), pour la rédaction de notre travail,
- le protocole thérapeutique de l'arrêté ministériel N° 144/MSHP/CAB du 23 septembre 2010.

II- METHODES

II-1- Préparatifs de l'enquête

Après obtention de l'autorisation du directeur de l'hôpital général de Toumodi, nous avons effectué une pré-enquête qui nous a permis d'améliorer le questionnaire, d'évaluer le temps nécessaire à l'interrogatoire et à la compréhension du questionnaire et enfin de déterminer le moment le plus propice pour mener cette enquête. A l'issue de cette pré-enquête, des aménagements ont été apportés au questionnaire permettant d'élaborer une fiche d'enquête définitive.

II-2- Etude proprement dite

A chaque nouveau service nous étions accompagnés par l'une des deux surveillantes d'unité de soins, ainsi nous avons pu nous rendre dans les services de l'hôpital qui ont pour activité la prise en charge du paludisme (les services de médecine générale, de pédiatrie, de consultation prénatale et de la maternité) où nous avons rencontré les différents prescripteurs.

Les fiches d'enquête destinées aux prescripteurs (**Annexe 3**) ont été remplies soit très tôt le matin avant le début des consultations, soit à la fin de la journée de travail, afin de ne pas perturber l'activité quotidienne habituelle des prescripteurs, et chaque entretien a duré environ 30 minutes.

Quant aux fiches de contrôle des patients venus en consultation (**annexe 4**), elles ont été remplies pendant les consultations, afin de mieux cerner le prescripteur dans sa démarche pour le diagnostic du paludisme. Cependant certaines de ces fiches ont été renseignées après la consultation du patient par le prescripteur (à la sortie de la consultation, nous demandons à chaque patient ou parent de patient la permission de consulter leur carnet et voir s'il a reçu une

prescription antipaludique, et cela en vue de contrôler les réponses reçues lors de l'entretien avec le personnel médical).

Les nouvelles directives du Programme National de Lutte contre le Paludisme (**P.N.L.P**) pour la prise en charge du paludisme de septembre 2010 [72], nous ont servi de référence pour l'évaluation de la connaissance des prescripteurs. Cependant, pour les médicaments non pris en compte par le PNLN, nous nous sommes référés pour l'appréciation de la posologie à la notice figurant dans le conditionnement primaire et aussi au Dictionnaire Vidal version 2010.

Les parametre d'évaluation des antipaludiques était la dose à la quelle le médicament est prescrit et la durée du traitement, en effet pour chaque ordonnance, surtout chez les enfants, nous avons relevé l'âge et le poids du patient marqués dans son carnet. A partir de ce poids et en fonction de la molécule utilisée, nous avons déterminé l'intervalle de posologie correspondant pour ce patient. Si la posologie recommandée par le prescripteur correspond à celle préconisée par le PNLN [72] ou à celle indiquée par le laboratoire fabricant, nous estimons que le médicament est utilisé à dose curative et si la durée de traitement est respectée alors la posologie est correcte. Dans le cas contraire, le médicament est utilisé à dose infra ou supra curative selon le cas, et la posologie est dite incorrecte.

II-3- Gestion et analyse des données

Les données recueillies sur les différentes fiches d'enquête ont fait l'objet d'un traitement informatique avec les logiciels SPSS version 16 et EXCEL 2007. Les résultats de ces analyses nous ont permis de présenter les données sous forme de pourcentages, de moyennes, d'effectifs, de ratios. Le test d'indépendance du Chi carré (X^2) a été utilisé. Nous avons ainsi étudié la

signification statistique des différences observées entre les valeurs différentes d'un paramètre.

La comparaison des données dans notre cas a été faite au risque α égal à 5%.

Chapitre 3 : RESULTATS ET DISCUSSION

A/ RESULTATS

I/ ENQUETE AUPRES DES PRESCRIPTEURS

I-1/ CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES

I-1-1/ Répartition des prescripteurs selon leur statut professionnel

Tableau VIII: Répartition des prescripteurs selon leur statut professionnel

Prescripteurs	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Infirmier	15	46,9
Médecin	5	15,6
Sage-femme	12	37,5
TOTAL	32	100

Les infirmiers étaient plus nombreux ; ils représentaient 46,9 % des prescripteurs interrogés. Les médecins étaient très minoritaires avec seulement 15,6%.

I-2/ ASPECTS CLINICO-BIOLOGIQUES

I-2-1/ Fréquence des symptômes évoqués par les prescripteurs pour diagnostiquer un paludisme simple

Tableau IX: Fréquence des symptômes évoqués par les prescripteurs pour diagnostiquer un paludisme simple

Symptômes	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Fièvre	30	93,8
Courbatures	28	87,5
Céphalées	28	87,5
Nausée	15	46,9
Vomissement	15	46,9
Myalgie	13	40,6
Douleur abdominale	10	31,3
Asthénie	6	18,8
Diarrhée	5	15,6
Anorexie	4	12,5
Vertige	2	6,3
Arthralgie	2	6,3
Frisson	1	3,1

La fièvre est le principal signe évocateur du paludisme simple, énuméré par 93,8% des prescripteurs interrogés, suivi des céphalées et des courbatures évoqués tous deux 87,5% des prescripteurs interrogés.

I-2-2/ Fréquence des symptômes évoqués par les prescripteurs pour diagnostiquer un paludisme grave

Tableau X: Fréquence des symptômes évoqués par les prescripteurs pour diagnostiquer un paludisme grave

Symptômes	Effectif	Pourcentage (N=32)
	(n)	(%)
Fièvre	27	84,4
Céphalée	24	75
Anémie sévère	24	75
Convulsions répétées	24	75
Trouble de la conscience	22	68,8
Urines foncées	18	56,3
Détresse respiratoire	16	50
Courbature	16	50
Ictère	16	50
Oligo-anurie	7	21,9
Myalgie	7	21,9
Déshydratation	7	21,9
Vomissement	5	15,6
Nausée	4	12,5
Coma	3	9,4
Hypoglycémie	1	3,1
Douleur abdominale	1	3,1
Asthénie	1	3,1
Diarrhée	1	3,1

Les principaux signes cliniques évocateurs du paludisme grave ont été cités par l'ensemble des prescripteurs interrogés. On note fréquemment la fièvre, l'anémie, convulsions répétées, des céphalées, avec respectivement 84,4 % des cas et 75% pour les autres signes.

Il en ressort que la fièvre et les céphalées constituent les symptômes les plus énumérés par les prescripteurs dans les différents types de paludisme simple et grave.

I-2-3/ Diagnostic Biologique du paludisme

I-2-3-1/ Prescription d'un examen parasitologique du sang avant tout traitement médicamenteux selon le statut du prescripteur

Tableau XI: Prescription d'un examen parasitologique du sang avant tout traitement médicamenteux selon le statut du prescripteur

Prescripteur	Total	Examen Parasitologique du sang avant tout traitement médicamenteux			
		OUI		NON	
		Effectif (n)	%	Effectif (n)	%
Sages-femmes	12	12	100	-	-
Médecins	5	3	60	2	40
Infirmiers	15	13	86,7	2	13,3
Total	32	28	87,5	4	12,5

87,5 % (28/32) des prescripteurs exigeaient systématiquement un examen parasitologique du sang avant toute prescription contre 12,5% (4/32) des prescripteurs qui eux se basaient uniquement les symptômes pour prescrire les antipaludiques.

Les sages-femmes constituaient le groupe de prescripteurs ayant le plus recours aux examens parasitologiques du sang du paludisme, suivies des

infirmiers et les médecins dont seulement 60% demandaient systématiquement un examen parasitologique du sang.

Tableau XII: Examen parasitologique du sang le plus prescrit selon le statut du prescripteur

Prescripteur	Goutte épaisse		Test de Diagnostic Rapide	
	Effectif	%	Effectif	%
Médecin (n=6)	3	50	3	50
Infirmier (n=25)	13	52	12	48
Sage-femme (n=19)	12	63,2	7	36,8
Total	28	56	22	44

n : Nombre d'examens évoqués au sein des prescripteurs de même statut.

La goutte épaisse était l'examen parasitologique du sang le plus demandé. Les médecins et les infirmiers prescrivait quasiment au même rythme la goutte épaisse et le TDR. La majorité des sages-femmes prescrivait la goutte épaisse.

I-3/ ASPECTS THERAPEUTIQUES

I-3-1/ Paludisme simple

I-3-1-1/ Fréquence des antipaludiques habituellement prescrits pour le traitement du paludisme simple

Tableau XIII: Fréquence des antipaludiques habituellement prescrits dans paludisme simple

Molécules	Effectif	Pourcentage
	(n)	(%)
Artéméther+ luméfantrine	24	75
Artésunate+ amodiaquine	19	59,4
Quinine	10	31,3
Artéméther injectable	9	28,1
Artésunate + Sulfaméthoxazine + Pyriméthamine	4	12,5
Dihydroartémisine + Pipéraquine Phosphate	2	6,3

Cette étude a fait ressortir que les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'Artémisinine (CTA) sont majoritairement prescrites par le personnel médical pour le traitement du paludisme simple. La CTA la plus utilisée était Artéméther + luméfantrine dans 75% des cas, suivie d'Artésunate + Amodiaquine dans 59,4% des cas. On note aussi la prescription de monothérapie antipaludique avec la quinine par voie orale dans 31,3% des cas et l'artéméther par voie injectable.

I-3-1-2/ Raisons motivant le choix des antipaludiques par les Prescripteurs pour le traitement du paludisme simple

Tableau XIV: Raisons motivant le choix des antipaludiques par les prescripteurs pour le traitement du paludisme simple

Raisons	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Efficacité	30	93,8
Disponibilité	20	62,5
Bonne tolérance	17	53,1
Recommandation du PNL	7	21,9
Accessibilité financière molécule	4	12,5
Conseil-visiteur médicaux	2	6,3

Trois principales raisons motivent le choix des antipaludiques par les prescripteurs à savoir : l'efficacité (93,8%), la disponibilité (62,5%) et la bonne tolérance (53,1%).

I-3-1-3/ Fréquence des formes galéniques rapportées par les prescripteurs pour le traitement du paludisme simple

Tableau XV : Fréquence des formes galéniques rapportées par les Prescripteurs pour le traitement du paludisme simple

Formes Galéniques	Effectif	Pourcentage (%)
Comprimé	30	93,8
Sirop	11	34,4
Injectable (IM)	10	31,3
Sachet	2	6,3

La principale forme galénique la plus utilisée pour le traitement du paludisme simple est la forme comprimé dans 93,8% des cas.

I-3-1-4/ Raisons motivant le choix des formes galéniques par les prescripteurs dans le traitement du paludisme simple

Tableau XVI : Raisons motivant le choix des formes galéniques par les prescripteurs pour le traitement du paludisme simple

Raisons	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Etat clinique du patient	20	62,5
Delais d'action	16	50
Age du patient	13	40,6
Accessibilité financière de la forme galénique	6	18,8
Préférence du patient	6	18,8
Observance	1	3,1

Les principales raisons qui motivent le choix des formes galéniques sont l'état clinique du patient (62,5%), le delais d'action (50%) et l'âge du patient (40,6%).

I-3-1-5/ Antipaludiques les plus prescrits selon le statut des prescripteurs pour le traitement du paludisme simple

Tableau XVII: Antipaludiques les plus prescrits selon le statut des prescripteurs pour le traitement du paludisme simple

ANTIPALUDIQUES	Médecins		Infirmiers		Sages-femmes	
	N	%	N	%	N	%
Artéméther-luméfantrine	5	45,5	15	42,8	4	18,2
Artésunate-amodiaquine	4	36,4	12	34,3	3	13,6
Artéméther (injectable)	0	0	3	8,6	6	27,3
Quinine	1	9,1	0	0	9	40,9
Artésunate+sulfaméthoxypyrazine +Pyriméthamine	1	9,1	3	8,6	0	0
Dihydroartémisine+Pipéraquline Phosphate	0	0	2	5,7	0	0
TOTAL CTA	10	90,9	32	91,4	7	31,8
TOTAL D'ANTIPALUDIQUES PRESCRITS	11	100	35	100	22	100

La majorité des prescriptions des médecins et des infirmiers étaient constituées de CTA, avec respectivement 90,9% et 91,4%. Par contre, l'essentiel des prescriptions des sages-femmes s'est fait à l'aide de monothérapie (Artéméther et la quinine) avec seulement 31,8% de CTA.

I-3-1-6/ Appréciation de la dose prescrite pour le traitement du paludisme simple

Tableau XVIII: Appréciation de la dose prescrite pour le traitement du paludisme simple

	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Dose curative	24	75
Dose infra curative	8	25
TOTAL	32	100

75 % des antipaludiques ont été prescrits à des doses curatives dans le paludisme simple par l'ensemble des agents de santé interrogés. Il est important de souligner que 25% des prescripteurs prescrivent les antipaludiques aux doses infra curatives.

I-3-1-7/ Appréciation de la posologie selon le statut des prescripteurs

Tableau XIX: Appréciation de la posologie selon le statut des prescripteurs

Prescripteur	TOTAL	Posologies correctes	Posologies incorrectes	Pourcentage de posologie correcte
		Effectif (n)	Effectif (n)	%
Sages-femmes	12	4	8	33,3
Médecins	5	5	0	100
Infirmiers	15	15	0	100
TOTAL	32	24	8	75

Tous les médecins et infirmiers ont prescrit les antipaludiques à des posologies correctes. Seulement 33,3% (4/12) sages-femmes ont prescrit les antipaludiques à la bonne posologie.

Les 66,7% (8/12) de sages-femmes ont prescrit les antipaludiques, soit à des doses infra curatives, soit pour une durée de traitement trop courte ou trop longue.

I-3-2/ Paludisme grave

I-3-2-1/ Fréquence des antipaludiques habituellement prescrits pour le traitement du paludisme grave

Tableau XX: Fréquence des antipaludiques habituellement prescrits dans le paludisme grave

Molécules	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Artéméther	29	90,6
Quinine	30	93,8

La quinine et l'artéméther injectable sont pratiquement utilisés au même rythme pour le traitement du paludisme grave, en effet la quinine représente 93,8% des prescriptions du paludisme grave contre 90,6% d'artéméther injectable.

I-3-2-2/ Fréquence des antipaludiques habituellement prescrits pour le traitement de relais

Le relais par la voie orale a été réalisé uniquement avec la quinine. La totalité des traitements à l'artéméther a été conduite à terme par la voie injectable.

I-3-2-3/ Raisons motivant le choix des antipaludiques par les prescripteurs pour le traitement du paludisme grave

Tableau XXI: Raisons motivant le choix des antipaludiques par les prescripteurs pour le traitement du paludisme grave

Raisons	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Efficacité	31	96,9
Disponibilité	18	56,3
Tolérance	16	50
Recommandation du PNLP	6	18,8
Accessibilité financière de la molécule	4	12,5
Conseil-visiteur médicaux	1	3,1

L'efficacité (96,9%) de l'antipaludique est la raison qui motive le plus les prescripteurs pour le choix du traitement du paludisme grave.

I-3-2-4/ Fréquence des formes galéniques utilisées habituellement pour le traitement du paludisme grave

Tableau XXII: Fréquence des formes galéniques habituellement utilisées pour le traitement du paludisme grave

Formes Galéniques	Effectif (n)	Pourcentage (N=32) (%)
IV	30	93,8
IM	29	90,6
Comprimé	10	31,3
Suppositoire	3	9,4

Les formes injectables IV et IM sont les formes galéniques les plus utilisées par les prescripteurs pour le traitement du paludisme grave, avec

respectivement 93,8 % et 90,6%. La forme comprimée est également utilisée (31,3 %) pour le relais par la voie orale.

I-3-2-5/ Raisons motivant le choix des formes galéniques par les prescripteurs pour le traitement du paludisme grave

Tableau XXIII: Raisons motivant le choix des formes galéniques par les prescripteurs pour le traitement du paludisme grave

Raisons	Effectif (N=32)	Pourcentage (%)
Etat clinique du patient	30	93,8
Delais d'action	23	71,9
Age du patient	6	18,8
Efficacité	5	15,6
Accessibilité financière de la forme galénique	2	6,3
Préférence du patient	2	6,3

Les principales raisons qui motivent le choix de la forme galénique dans le traitement du paludisme grave sont l'état clinique du patient (93,8%) et le delais d'action (71,9%) du médicament.

I-3-2-6/ Antipaludiques les plus prescrits selon le statut des prescripteurs pour le traitement du paludisme grave

Tableau XXIV: Antipaludiques les plus prescrits selon le statut des prescripteurs pour le traitement du paludisme grave

Molécules prescrites	Médecins (N= 5)		Infirmiers (N=15)		Sages-femmes (N=12)	
	Effectif	Fréquence	Effectif	Fréquence	Effectif	Fréquence
	n	%	n	%	n	%
Artéméther	5	100	14	93,33	10	83,33
Quinine	5	100	15	100	10	83,33

Les médecins et les sages-femmes prescrivent au même rythme l'artéméther et la quinine. En revanche, les prescriptions des infirmiers sont légèrement en faveur de la quinine.

$p=0,99$ la différence statistique n'est pas significative, le choix des molécules ne dépend du statut des prescripteurs.

I-3-2-7- Appréciation de la dose prescrite pour le traitement du paludisme grave

Tableau XXV: Appréciation de la dose prescrite pour le paludisme grave

	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Dose curative	14	43,7
Dose infra curative	18	56,3
TOTAL	32	100

43,7% des antipaludiques ont été prescrits à doses curatives contre 56,3% à des doses infra curatives pour le traitement du paludisme grave.

I-3-2-8/ Appréciation de la posologie selon le statut des prescripteurs pour le traitement du paludisme grave

Tableau XXVI: Appréciation de la posologie selon le statut des prescripteurs pour le traitement du paludisme grave

Prescripteur	TOTAL	Posologies correctes	Posologies incorrectes	Fréquence des posologies correctes (%)
		Effectif (n)	Effectif (n)	
Médecins	5	3	2	60
Infirmiers	15	6	9	40
Sages-femmes	12	3	9	25
TOTAL	32	12	20	37,50

37,50% des prescripteurs ont prescrit les antipaludiques à des posologies correctes dans le traitement du paludisme grave contre 62,5% qui ont prescrit les antipaludiques à des posologies incorrectes.

60% des médecins et 40% des infirmiers ont prescrit les antipaludiques à des posologies correctes. En revanche, 40% des médecins et 60% des infirmiers qui les ont prescrits à des posologies incorrectes.

25% des sages-femmes ont prescrit les antipaludiques à des posologies correctes ; 75% d'entre eux les ont prescrits aux posologies incorrectes.

$P=0,93$ la différence statistique n'est pas significative, la connaissance de la posologie ne dépend pas du statut des prescripteurs.

I-3-3/ Chimioprophylaxie

I-3-3-1/ Fréquence des antipaludiques habituellement prescrits pour la chimioprophylaxie

Tableau XXVII: Fréquence des antipaludiques habituellement prescrits pour la chimioprophylaxie

Molécules	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Sulfadoxine+Pyriméthamine	32	100
Méfloquine	1	3,1
Atovaquone + Proguanil	1	3,1

Cette étude nous montre que l'antipaludique utilisé par l'ensemble du personnel médical pour la chimioprophylaxie est Sulfadoxine+Pyriméthamine. On note cependant l'utilisation de la méfloquine et l'association Atovaquone + proguanil dans certains cas, en particulier chez les sujets neufs.

I-3-3-2/ Raisons motivant le choix des antipaludiques par les prescripteurs pour la chimioprophylaxie

Tableau XXVIII: Raisons motivant le choix des antipaludiques par les prescripteurs pour la chimioprophylaxie

Raisons	Effectif	Pourcentage
	(n)	(%)
Disponibilité	20	62,5
Recommandations du PNLP	13	40,6
Accessibilité financière	13	40,6
Efficacité	12	37,5
Bonne tolérance	6	18,8
Conseils des visiteurs médicaux	2	6,3

Les principales raisons qui motivent le choix de l'antipaludique sont la disponibilité de la molécule dans 62,5% des cas, les recommandations du Ministère de la santé et l'accessibilité financière de l'antipaludique représentant chacun 40,6% des motifs de choix.

L'efficacité (37,5%) apparaît comme la troisième source de motivation chez les prescripteurs.

I-3-3-3/ Fréquence des formes galéniques rapportées par les prescripteurs pour la chimioprophylaxie

La seule forme galénique utilisée par les prescripteurs pour la chimioprophylaxie est la forme comprimée (100%).

I-3-3-4/ Raisons motivant le choix des formes galéniques par les prescripteurs pour la chimioprophylaxie

Tableau XXIX: Raisons motivant le choix des formes galéniques par les Prescripteurs pour la chimioprophylaxie

Raisons	Effectif (n)	Pourcentage (N=32) (%)
Accessibilité financière	13	40,6
Etat clinique du patient	6	18,8
Delais d'action	5	15,6
Age du patient	4	12,5

La principale raison qui motive le choix de la forme galénique pour la chimioprophylaxie est l'accessibilité financière.

I-4/ SOURCES D'INFORMATIONS SUR LES ANTIPALUDIQUES

Tableau XXX: Répartition des sources d'informations des prescripteurs sur les antipaludiques

Sources d'information	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Enseignement continu	31	96,9
Visites des délégués médicaux	24	75
Revue spécialisées	6	18,8
Internet	4	12,5
Dictionnaire Vidal	3	9,4
Sensibilisation du PNLP	2	6,3

Les principales sources d'information des prescripteurs sur les antipaludiques sont : l'enseignement continu (96,9%) et la visite des délégués médicaux (75%).

I-5/ EVALUATION DES CONNAISSANCES DES PRESCRIPTEURS SUR LES DIRECTIVES DU PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME (PNLP) 2014

I-5-1/ Appréciation de la connaissance des prescripteurs sur le nouveau protocole thérapeutique du PNLN en cas de paludisme simple

Tableau XXXI : Connaissance des prescripteurs sur le protocole thérapeutique du PNLN en cas de paludisme simple

Protocole thérapeutique pour le traitement du paludisme simple	Réponses Correctes	Réponses Incorrectes	Total
Effectif (n)	19	13	32
Pourcentage (%)	59,4	40,6	100

59,4% des prescripteurs ont répondu correctement conformément aux directives du PNLN pour la prise en charge du paludisme simple.

I-5-2 / Appréciation de la connaissance du protocole thérapeutique du PNLP en cas de paludisme simple selon le statut des prescripteurs

Tableau XXXII: Connaissance du protocole thérapeutique du PNLP en cas de paludisme simple selon le statut des prescripteurs

Prescripteurs	TOTAL	Posologies correctes	Posologies incorrectes	Fréquence (%) des posologies correctes
		Effectif (n)	Effectif (n)	
Médecins	5	5	0	100
Infirmiers	15	9	6	60
Sages-femmes	12	5	7	41,7
TOTAL	32	19	13	59,4

100% des Médecins, 60% des Infirmiers et 41,7% des Sages-femmes ont répondu correctement conformément aux directives du PNLP pour la prise en charge du paludisme simple.

P=0,082 la différence n'est pas statistiquement significative ; la connaissance de la posologie ne dépend pas du statut des prescripteurs.

I-5-3/ Appréciation de la connaissance des prescripteurs sur le protocole thérapeutique du PNLN en cas de paludisme grave

Tableau XXXIII: Connaissances des prescripteurs sur le nouveau protocole thérapeutique du PNLN en cas de paludisme grave

Protocole thérapeutique pour le traitement du Paludisme grave	Réponses Correctes	Réponses Incorrectes	TOTAL
Effectif (n)	17	15	32
Fréquence (%)	53,1	46,9	100

53,1% des prescripteurs ont répondu correctement conformément aux directives du PNLN pour la prise en charge du paludisme grave.

I-5-4/ Appréciation de la connaissance du protocole thérapeutique du PNLN en cas de paludisme grave selon le statut des prescripteurs

Tableau XXXIV: Connaissance du protocole thérapeutique du PNLN en cas de paludisme grave selon le statut des prescripteurs

PRESCRIPTEURS	TOTAL	Posologies correctes Effectif (n)	Posologies incorrectes Effectif (n)	Fréquence (%) des posologies correctes
Médecins	5	3	2	60
Infirmiers	15	8	7	53,3
Sages-femmes	12	6	6	50
TOTAL	32	17	15	53,1

60% (3/5) des médecins, 53,3% (8/15) des infirmiers et 50% (6/12) des sages-femmes ont répondu correctement conformément aux directives du PNLN pour la prise en charge du paludisme grave.

P=0,93 : la différence statistique n'est pas significative. La connaissance de la posologie ne dépend pas du statut des prescripteurs.

I-5-5/ Appréciation de la connaissance des prescripteurs sur le protocole thérapeutique du PNLP en cas Chimio prophylaxie

Tableau XXXV: Connaissances des prescripteurs sur le protocole Thérapeutique du PNLP en cas de chimio prophylaxie

Protocole thérapeutique en cas de chimio prophylaxie	Réponses Correctes	Réponses Incorrectes	TOTAL
Effectif (n)	30	2	32
Fréquence (%)	93,7	6,3	100

93,7% des prescripteurs ont répondu correctement conformément aux directives du PNLP pour la prise en charge du paludisme grave.

I-5-6/ Appréciation de la connaissance du protocole thérapeutique du PNLP en cas de chimioprophylaxie selon le statut des prescripteurs

Tableau XXXVI: Connaissance du protocole thérapeutique du PNLP en cas de chimioprophylaxie selon le statut des prescripteurs

PRESCRIPTEURS	TOTAL	Posologies correctes	Posologies incorrectes	Fréquence (%) des posologies correctes
		Effectif (n)	Effectif (n)	
Sages-femmes	12	12	0	100
Médecins	5	5	0	100
Infirmiers	15	13	2	86,7
TOTAL	32	30	2	93,7

Tous les médecins, les sages-femmes et 86,7 % des infirmiers ont répondu correctement conformément aux directives du PNLP pour la chimioprophylaxie. P=0,29 : la différence statistique n'est pas significative. La connaissance de la posologie ne dépend pas du statut des prescripteurs.

II- ENQUETE AUPRES DES PATIENTS VENUS EN CONSULTATION

II-1/ CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES

II-1-1/ Répartition des sujets selon le sexe

Tableau XXXVII : Répartition des patients selon le sexe et les différents services

	Médecine générale		Pédiatrie		Gynécologie		Total services	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Féminin	22	48,9	26	52	65	100	113	70,6
Masculin	23	51,1	24	48	0	0	47	29,4
Total	45	100	50	100	65	100	160	100,0
Sex-ratio	1,04		0,92		non apprécié		0,42	

En médecine générale, 51,1% des cas de paludisme traités ont été observés chez des sujets de sexe masculin, contre 48,9% chez des sujets de sexe féminin, soit un sex-ratio de 1,04%.

En pédiatrie, 48% des cas de paludisme traités ont été observés chez des sujets de sexe masculin, contre 52% chez des sujets de sexe féminin, soit un sex-ratio de 0,92%.

Selon l'étude générale, 29,4% des cas de paludisme ont été observés chez des sujets de sexe masculin, contre 70,4% chez des sujets de sexe féminin, soit un sex-ratio de 0,42.

II-1-2/ Répartition des patients selon la classe d'âge

Tableau XXXVIII: Répartition des patients selon la classe d'âge

Classe d'âge	Effectif(n)	Pourcentage(%)
0-5 ans	38	23,8
6-10 ans	10	6,3
11-15 ans	2	1,3
16-20 ans	23	14,4
21-25 ans	27	16,9
26-30 ans	17	10,6
31-35 ans	17	10,6
36-40 ans	7	4,4
40 ans et plus	19	11,9
Total	160	100,0

L'âge moyen des patients était de 22,1 ans, avec un écart type de 17,2.

Avec 23,8% la classe d'âge [0-5 ans] est la plus touché par le paludisme.

II-1-3 /Répartition des types de paludisme selon les différents services

Tableau XXXIX : Répartition des types de paludisme selon les différents services

	Médecine générale		Pédiatrie		Gynécologie		Total services	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Paludisme Grave	16	35,6	20	40	32	49,2	68	42,5
Paludisme Simple	29	64,4	30	60	33	50,8	92	57,5
TOTAL	45	100	50	100	65	100	160	100

57,5% des paludismes traités ont été considérés comme des paludismes simples contre 42,5% considérés comme des paludismes graves. Les taux les plus élevés du paludisme grave ont été observés en gynécologie et en pédiatrie, avec respectivement 49,2% et 40%. Mais de façon générale, le fort pourcentage de survenue de paludisme grave doit attirer notre attention.

II-2/ ASPECTS THERAPEUTIQUES

II-2-1/ Répartition des patients selon le type de prescription antipaludique

Tableau XL: Répartition des patients selon le type de prescription antipaludique

Type de prescription antipaludique	Nombre de Patients	Pourcentage (%)
CTA	48	30
Monothérapie	112	70
TOTAL	160	100

70% des patients interrogés ont été traités avec une monothérapie contre 30% traité avec des CTA.

Tableau XLI: Répartition des patients selon le type de prescription antipaludique en fonction du sexe et des services

Type de prescription antipaludique	Médecine Générale		Pédiatrie		Gynécologie	TOTAL
	Féminin	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin	
CTA	12	12	12	12	0	48
Monothérapie	10	11	14	12	65	112
TOTAL	22	23	26	24	65	160

En médecine générale et en pédiatrie, autant de femmes que d'hommes ont été traités par les CTA. En médecine générale, la monothérapie a plus été utilisée pour le traitement des hommes que pour celui des femmes contrairement en pédiatrie.

En gynécologie seule la monothérapie a été utilisée pour le traitement du paludisme.

II-2-2/ Répartition des molécules enregistrées

Tableau XLII: Répartition des molécules enregistrées

Molécules	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Quinine	72	45
Artéméther	38	23,8
Artéméther + Luméfantrine	36	22,5
Artésunate + Amodiaquine	9	5,6
Artésunate suppositoire	2	1,3
Artésunate + Sulfaméthoxypyrazine + Pyrimétamine	1	0,6
DHA+PQ	1	0,6
DHA+P+T	1	0,6
TOTAL	160	100

DHA+PQ : Dihydroartemisinin + piperaquine

DHA+P+T :

La quinine est la molécule la plus prescrite, avec 45% des prescriptions.

La CTA la plus prescrite est Artéméther + Luméfantrine, avec 22,5 % des prescriptions contre seulement 9% pour Artésunate + Amodiaquine et 0,6% pour les autres CTA prescrits.

II-2-3 /Molécules les plus prescrites selon le type de paludisme

Tableau XLIII : Molécules les plus prescrites selon le type de paludisme

	DIAGNOSTIC		TOTAL
	Paludisme Grave	Paludisme Simple	
Artésunate+Sulfaméthoxypyrazine+Pyrimétamine	0	1	1
Artésunate	1	1	2
Artésunate+Amodiaquine	0	9	9
Artéméther	24	14	37
Artéméther + Luméfantrine	1	35	36
DHA+PQ	0	1	1
DHA+P+T	0	1	1
QUININE	42	30	72
TOTAL	68	92	160

Les CTA sont les molécules les plus prescrites pour le traitement du paludisme simple. On note cependant une utilisation non négligeable de la monothérapie avec la quinine, l'artéméther et l'artésunate.

Dans le paludisme grave, on note l'utilisation quasi exclusive de la monothérapie.

II-2-4/Molécule les plus prescrites selon le service et le type de paludisme

Tableau XLIV : Molécule les plus prescrites selon le service et le type de paludisme

Diagnostic	Antipaludique prescrit	Services			Total
		Gynécologie	Médecine générale	Pédiatrie	
Paludisme Grave	Artésunate	0	0	1	1
	Artéméther	4	2	18	24
	Artéméther + Luméfantrine	0	0	1	1
	Quinine	28	14	0	42
	Total	32	16	20	68
Paludisme Simple	A+SM+P	0	1	0	1
	Artésunate	0	0	1	1
	Artésunate + Amodiaquine	0	0	9	9
	Artéméther	6	4	4	14
	Artéméther + Luméfantrine	0	21	14	35
	Dihydro-artémisinine + Pipéraquline	0	1	0	1
	DHA+P+T	0	1	0	1
	Quinine	27	1	2	30
	Total	33	29	30	92

En gynécologie, seule la monothérapie est utilisée pour le traitement du paludisme qu'il soit simple ou grave.

En médecine générale, le traitement du paludisme grave est réalisé seulement à l'aide de monothérapie. Par contre, pour le paludisme simple, bien que les CTA

soient les plus utilisées pour son traitement, on note l'utilisation de monothérapie avec artéméther et la quinine.

En pédiatrie, le traitement du paludisme grave a été fait à l'aide de monothérapie. Toutefois, on note l'utilisation de CTA dans un cas. La quinine n'y est pas utilisée. Les CTA demeurent les molécules les plus utilisées pour le traitement du paludisme simple.

La CTA la plus utilisée aussi bien en médecine générale qu'en pédiatrie est Artéméther +Luméfantrine.

II-2-5/Molécules les plus prescrites selon type de paludisme et le statut du prescripteur

Tableau XLV : Répartition des molécules selon le type de paludisme et le statut du prescripteur

Diagnostic	Antipaludique prescrit	Sages-femmes		Médecins		infirmiers	
		effectif	%	effectif	%	effectif	%
Paludisme Grave	Artésunate suppositoire	0	0	0	0	1	2,9
	Artéméther	4	13,3	1	33,3	19	54,3
	Artéméther + Luméfantrine	0	0	0	0	1	2,9
	Quinine	26	86,7	2	66,7	14	40
	Total	30	100	3	100	35	100
Paludisme Simple	A+SM+P	0	0	1	4,5	0	0
	Artésunate suppositoire	0	0	0	0	1	2,5
	Artésunate + Amodiaquine	0	0	3	13,6	6	15
	Artéméther	6	20	5	22,7	3	7,5
	Artéméther + Luméfantrine	0	0	8	36,4	27	67,5
	DHA+PQ	0	0	0	0	1	2,5
	DHA+P+T	0	0	0	0	1	2,5
	Quinine	24	80	5	22,7	1	2,5
Total	30	100	22	100	40	100	

Pour le paludisme grave, les sages-femmes et les médecins prescrivent plus la quinine qui représente respectivement 86,7% et 66,7% de leur prescription.

En revanche, les infirmiers prescrivent plus l'artéméther injectable (54,3% de leur prescription).

Pour le paludisme simple, les sages-femmes utilisent dans 80% des cas la quinine contre seulement 20% de l'artéméther injectable, seule la monothérapie est utilisée.

Chez les médecins et les infirmiers, l'association Artéméther + Luméfantrine est la plus prescrite avec respectivement 36,4% et 67,5% suivie de l'association Artésunate + Amodiaquine dans 13,6% et 15%. On note aussi utilisation de monothérapie avec l'artéméther qui représente 22,7% des prescriptions des médecins et 7,5% de ceux des infirmiers et la quinine.

II-2-6/ Répartition des formes galéniques selon le type de paludisme

Tableau XLVI : Répartition des formes galéniques selon le type de paludisme

Formes galéniques	Paludisme simple		Paludisme grave	
	Effectif n	Pourcentage %	Effectif n	Pourcentage %
Ampoule injectable	15	16,3	59	86,8
comprimés	60	65,2	7	10,3
Sirop	12	13,0	1	1,5
Sirop + Sachet	4	4,3	0	0
Suppositoire	1	1,1	1	1,5
TOTAL	92	100	68	100

La forme comprimé (65,2%) est la forme galénique la plus utilisée pour le traitement du paludisme simple, et la forme injectable (86,8%) est celle la plus utilisée pour le traitement du paludisme grave.

II-2-7/Appréciation des doses d'antipaludiques prescrites selon le
type de paludisme

**Tableau XLVII : Appréciation des doses d'antipaludiques prescrites selon le
type de paludisme**

DOSE	Paludisme Simple		Paludisme Grave	
	Effectif n	pourcentage %	Effectif n	pourcentage %
Dose supra-curative	9	9,8	5	7,4
Dose curative	54	58,7	22	32,3
Dose infracurative	29	31,5	41	60,3
Total	92	100	68	100

Dans le paludisme simple, 58,7% des antipaludiques ont été prescrits à des doses curatives contre 31,5% prescrits à des doses infracuratives et 9,8% prescrits aux doses supracuratives.

Dans le paludisme grave, 60,3% des antipaludiques ont été prescrits à des doses infracuratives contre 32,3% prescrits à des doses curatives et 7,4% prescrits aux doses supracuratives

Les erreurs de dosages sont plus observées dans le traitement du paludisme grave.

II-2-8/ Appréciation de la posologie selon la molécule prescrite

Tableau XLVIII: Appréciation de la posologie selon la molécule prescrite

Molécules	Posologies correctes	Posologies incorrectes	Pourcentage des posologies correctes par molécule (%)
	Effectifs (n)	Effectifs (n)	
Artésunate + Sulfaméthoxypyrazine + Pyrimétamine	1	0	100
Artésunate + Amodiaquine	9	0	100
DHA+PQ	1	0	100
DHA+P+T	1	0	100
Artéméther + Luméfantrine	33	3	91,67
Artéméther injectable	28	10	73,68
Quinine	2	70	2,78
Artésunate suppositoire	0	2	0
TOTAL	75	85	46,88

Les CTA sont prescrites dans la majorité à des posologies correctes contrairement aux monothérapies où la majorité a été prescrite à des posologies incorrectes, surtout la quinine et l'artésunate suppositoire.

II-2-9/ Appréciation de la posologie selon le statut des prescripteurs

Tableau XLIX: Appréciation de la posologie selon le statut des prescripteurs

Prescripteur	TOTAL	Posologies correctes	Posologies incorrectes	Pourcentage des posologies correctes par prescripteur (%)
		Effectif (n)	Effectif (n)	
Infirmier	75	49	26	65,3
Médecin	25	16	9	64
Sage-femme	60	10	50	16,7
TOTAL	160	75	85	46,9

65,3% des prescriptions des infirmiers ont été réalisées à des posologies correctes contre 64% des prescriptions des médecins et seulement 16,7% des prescriptions des sages-femmes.

II-3/ ASPECTS BIOLOGIQUES

II-3-1/ Répartition des patients selon la réalisation des examens biologiques

Tableau L : Répartition des patients selon la réalisation des examens biologiques

	Effectif (n)	Fréquence (%)
Patients traités après la réalisation d'examen biologique	121	75,6
Patients traités sans réalisation d'examen biologique	39	24,4
TOTAL	160	100

75,6% des patients sont traités après la réalisation préalable d'examen biologique contre 24,4% qui, eux, sont traités uniquement sur la base des symptômes de la pathologie.

II-3-2/ Examen biologique le plus prescrit

Tableau LI : Examen biologique le plus prescrit

Examens prescrits	Effectif n	Fréquence %
Goutte épaisse	91	75,2
goutte épaisse + test de diagnostic rapide	29	24
Test de diagnostic rapide	1	0,8
TOTAL	121	100

La goutte épaisse est l'examen biologique le plus demandé aux patients dans 75,2%. Dans 24% des cas, la goutte épaisse et le test de diagnostic rapide sont demandés concomitamment.

II-3-3/ Répartition des patients selon la réalisation des examens biologiques et selon le service de consultation

Tableau LII : Répartition des patients selon la réalisation des examens biologiques et selon le service de consultation

	Médecine générale		Pédiatrie		Gynécologie	
	Effectif (n)	%	Effectif (n)	%	Effectif (n)	%
Patients traités après la réalisation d'examen Biologique	23	51,1	37	74	61	93,8
Patients traités sans réalisation d'examen Biologique	22	48,9	13	26	4	6,2
Total	45	100	50	100	65	100

La gynécologie est le service ayant le plus recours aux examens biologiques dans 93,8% de ses prescriptions, suivie du service de pédiatrie avec 74% de ses cas, puis du service de médecine générale avec 51,1% de prescriptions d'examen biologique.

II-3-4/ Examen biologique le plus prescrit selon le service de consultation

Tableau LIII : Examen biologique le plus prescrit selon le service de consultation

	Médecine générale		Pédiatrie		Gynécologie	
	Effectif (n)	Fréquence (%)	Effectif (n)	Fréquence (%)	Effectif (n)	Fréquence (%)
Goutte épaisse	20	87	24	64,9	47	77
Test de diagnostic rapide	0	0	1	2,7	0	0
goutte épaisse + test de diagnostic rapide	3	13	12	32,4	14	23
Total	23	100	37	100	61	100

La goutte épaisse est l'examen biologique le plus demandé dans tous les services, avec 87% en médecine générale, 77% en gynécologie et 64,9% en pédiatrie.

La demande à la fois de la goutte épaisse et du test de diagnostic rapide est plus fréquente en pédiatrie, où elle représente 32,4% des examens demandés.

II-3-5/ Répartition des patients selon la réalisation des examens
biologiques et selon le statut du prescripteur

Tableau LIV : Répartition des patients selon la réalisation des examens
biologiques et selon le statut du prescripteur

	Médecin		Infirmier		Sage-femme	
	Effectif (n)	%	Effectif (n)	%	Effectif (n)	%
Patients traités après la réalisation d'examen biologique	15	60	50	66,7	56	93,3
Patients traités sans réalisation d'examen biologique	10	40	25	33,3	4	6,7
TOTAL	25	100	75	100	60	100

93,3% des patients ayant consulté chez les sages-femmes ont été traités après réalisation d'examens biologiques contre 66,7% des patients ayant consulté chez les infirmiers et 60% de ceux ayant consulté chez les médecins.

DISCUSSION

B- DISCUSSION

I- CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES

I-1/ REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE

Le sex-ratio rapporté pendant notre enquête était de 1,04 dans le service de médecine générale et de 0,92 dans le service de pédiatrie. Ajouté à celui du service de gynécologie, le sex-ratio global était de 0,42 en faveur du sexe féminin. Il est important de souligner que le sex-ratio global est aussi faible du fait qu'un service, en occurrence la gynécologie, ne reçoit que les patients de sexe féminin.

Pris par service, nos résultats sont proches de ceux observés par **SARAKA [88]** en 2009 à Abidjan, **AMETCHI [5]** en 2004 à Ayamé et **TRAORE [95]** en 2004 à Abidjan qui ont respectivement obtenu un sex-ratio de 0,88 ; 0,87 ; et 0,80.

Cependant, **KOUAKOU [61]** en 2009 et **OURA [85]** en 2007 ont, tous deux à Abidjan, rapporté une prédominance masculine au cours de leur étude, avec respectivement un sex-ratio de 1,3 et 1,45.

Ces résultats différents, d'un service à un autre et d'une étude à un autre, montrent que la transmission du paludisme n'est pas liée au sexe.

I-2/ REPARTITION DES PATIENTS SELON LA CLASSE D'AGE

La majorité des patients de notre étude se retrouvaient dans la tranche d'âge de 15 ans et plus avec 68,7% des sujets. Ce résultat est en conformité avec celui d'**ATTOGBAIN [8]** en 2006 qui a trouvé 71,6% pour cette même classe d'âge. 23,8% des sujets étaient des enfants de 0 à 5 ans et 7,5% des enfants entre 6 et 14 ans.

Ce résultat est différent de ceux obtenus par **SARAKA [92]** en 2009 et **KOUAKOU [61]** en 2009 qui, au cours de leur étude, ont rapporté

respectivement la classe d'âge la plus importante est 13 à 59 mois et 0 à 5 ans, semblable à celui publié dans le rapport OMS 2013.

Notre résultat peut s'expliquer par la nature des différents services dans lesquels l'étude a eu lieu. En effet, 2/3 de ces services à savoir la médecine générale et la gynécologie s'occupent des patients de plus de 15 ans.

I-3/ REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TYPE DE PALUDISME

Notre étude montre que le paludisme simple est le plus répandu chez les patients, avec 57,5% des sujets interrogés contre 42,5% pour le paludisme grave. Ces résultats sont superposables à ceux de **YAO [100]** en 2014 qui a trouvé dans son étude 68,18% de cas de paludisme simple et 31,82% des cas de paludisme grave.

Cependant, nous remarquons que les fréquences les plus élevées de paludisme grave sont observées en pédiatrie, donc chez les enfants, puis en gynécologie où plus 90% des femmes venues en consultation étaient enceintes. Ces résultats sont en conformité avec les données de l'OMS selon lesquelles les enfants et les femmes enceintes sont les plus vulnérables au paludisme et dont la prise en charge doit être une urgence médicale [83].

La faible proportion des formes graves du paludisme chez les adultes (35,6%) s'explique par l'immunité acquise du fait de l'exposition continue aux piqûres infestantes de moustiques.

Toutefois, il est important de souligner la forte proportion de paludisme grave trouvée dans les différents services. En effet, selon le **tableau XXIX**, 40,3% et 46,9% des prescripteurs ont une connaissance incorrecte, respectivement sur le protocole du paludisme simple et du paludisme grave. Cette forte proportion de prescripteurs méconnaissant le protocole de prise en charge du paludisme tel qu'indiqué par le PNLP peut expliquer ce taux élevé de paludisme grave, bien

vrai que les signes du paludisme évoqués par ces prescripteurs sont conformes à ceux mentionnés dans le PNLP.

I-4/ REPARTITION DES PRESCRIPTEURS SELON LEUR STATUT PROFESSIONNEL

Les prescripteurs recensés étaient à 46,9% des infirmiers. Ils étaient suivis des sages-femmes qui représentaient 37,5% et des médecins qui, eux, représentaient 15,6% des prescripteurs.

Les médecins sont en nombre insuffisant. Ces résultats sont différents de ceux de **YAPO** qui a obtenu 64,3 % de médecins, 21,4 % d'infirmiers et 14,3 % de sages-femmes à Abidjan en 2009 [101].

II- ASPECTS CLINICO-BIOLOGIQUES

Les signes majeurs évocateurs du paludisme simple selon les prescripteurs sont la fièvre, les céphalées et les courbatures, représentant respectivement 93,8%, 87,5% des symptômes. Ces résultats sont proches de ceux observés par **KOUAKOU [61]** en 2009 dont les travaux ont montré que la fièvre et les céphalées, qui représentaient 100% des symptômes, constituaient les signes majeurs du paludisme simple.

Cela est en accord avec les données épidémiologiques énoncées dans les nouvelles directives du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) en Côte d'Ivoire, à savoir que la fièvre est le premier symptôme évocateur du paludisme simple.

La fièvre, les céphalées, l'anémie sévère et les convulsions répétées, représentant respectivement 84,4%, 75%, 75%, 75% et 75% des symptômes évoqués, constituent les signes majeurs du paludisme grave. Cela est conforme aux nouvelles directives du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) en Côte d'Ivoire [72] où la présence de *Plasmodium falciparum* dans le

sang doit être associée avec au moins un des autres signes majeurs de gravité (anémie, coma, convulsion, etc.).

La fièvre et les céphalées apparaissent comme les signes les plus fréquents du paludisme qu'il soit simple ou grave. Néanmoins, ils ne demeurent pas moins des signes non spécifiques au paludisme, d'où la nécessité de la mise en évidence dans le sang du patient de l'espèce plasmodiale.

A cet effet, les résultats de l'enquête montrent que 87,5% des prescripteurs exigent un examen biologique avant toute prescription d'antipaludique. Ces résultats sont différents de ceux rapportés par **KOUAKOU [61]** et de **YAPO [101]** en 2009 qui ont trouvé respectivement 6,45% et 36,6% pour la recherche parasitologique. On note un accroissement de réalisation d'examens biologiques dans le diagnostic du paludisme, ce qui est conforme avec les observations de l'OMS qui affirme une augmentation du pourcentage des cas suspects soumis à un examen parasitologique **[83]**. Toutefois, c'est en Afrique subsaharienne où la plus forte hausse a été enregistrée ; il est passé de 47 % en 2010 à 62 % en 2013 **[83]**. Cet accroissement de la réalisation de l'examen parasitologique fait suite à la campagne de sensibilisation sur l'importance de réalisation de l'examen de certitude dans les cas de suspicion du paludisme afin d'établir un diagnostic correcte. Cela est de nature à amoindrir le coût de la prise en charge et favoriser une utilisation rationnelle des CTA. Ainsi, l'on peut mieux contrôler l'émergence des formes résistantes.

La goutte épaisse est l'examen parasitologique le plus prescrit avec 56% des examens demandés contre 44% pour les TDR. Cette forte utilisation des TDR peut s'expliquer par la politique de gratuité des TDR dans les formations sanitaires publiques et aussi par la facilité et la rapidité de réalisation de ces tests.

III- ASPECTS THERAPEUTIQUES

III-1/ TRAITEMENT DU PALUDISME SIMPLE

Les CTA ont été les médicaments les plus prescrits pour le traitement du paludisme simple. La principale raison qui motive le choix de l'antipaludique a été l'efficacité dans 93,8% des cas. A côté de l'efficacité de l'antipaludique, les prescripteurs ont évoqué comme autres raisons la disponibilité de l'antipaludique (62,5% des cas) et sa bonne tolérance par le patient (53,1% des cas).

Ces résultats sont conformes aux nouvelles directives du PNLP [72] qui recommandent l'utilisation des CTA pour le traitement du paludisme simple, leurs efficacités étant prouvée sur le *Plasmodium* et surtout la faible résistance de *Plasmodium falciparum* à ces combinaisons thérapeutiques.

Nos résultats sont proches de ceux de YAPO [101] et de KOUAKOU [61] en 2009 qui ont trouvé que la majorité des patients atteints de paludisme simple étaient traités à l'aide des CTA.

Par contre, ils sont différents de ceux obtenus par YAO [100] à Abidjan en 2014 qui a trouvé que seulement 12,2% des patients atteints de paludisme simple étaient traités par des CTA. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les patients atteints de paludisme simple soumis à son étude étaient hospitalisés et ont bénéficié d'un traitement par voie parentérale, ce qui ne va pas à l'encontre des recommandations de l'OMS. En effet, l'OMS recommande que les sujets ayant le paludisme simple et ne supportant pas le traitement par voie orale bien qu'ils ne présentent pas d'autres signes de gravité, soient traités par voie parentérale ou rectale jusqu'à ce qu'ils soient en mesure d'utiliser la voie orale. Ils doivent être soumis au même schéma posologique que pour un paludisme grave [80].

La combinaison thérapeutique la plus prescrite pour la prise en charge du paludisme simple était l'association Artéméther + Luméfantrine (79% des cas) suivie de l'association Artésunate + Amodiaquine (59,4% des cas). A côté de ces deux CTA, on note la prescription des combinaisons thérapeutiques comme Artésunate + Sulfaméthoxazine + Pyrimétamine et Dihydroartémisinine + Pipéraquline Phosphate, avec respectivement 12,5% et 6,3% des cas. Il apparait clairement que l'association l'Artéméther + Luméfantrine est beaucoup plus prescrite au détriment l'Artésunate + Amodiaquine qui devrait être utilisée en première intention selon les nouvelles directives du PNLP. Cette préférence s'explique dans les raisons qui motivent le choix des antipaludiques par les prescripteurs en occurrence la bonne tolérance du médicament par le patient. En effet, plusieurs études attestent des effets indésirables de l'amodiaquine souvent à l'origine d'une mauvaise observance des traitements par le patient. Ces données suggèrent la prescription de ces deux médicaments en première ligne dans le traitement du paludisme simple en Côte d'Ivoire.

Les sages-femmes, quant à elles, prescrivent en grande partie la quinine pour le traitement du paludisme simple, ce qui est conforme aux nouvelles directives du PNLP. On note cependant 31,8% de prescription de CTA.

L'artéméther est de plus en plus utilisé pour le traitement du paludisme simple. Cette pratique ne pourrait s'expliquer par les recommandations de l'OMS. Cependant, le plus souvent son utilisation était justifiée par l'avis du patient (ne pas aimer les comprimés ou les préjugés sur l'efficacité des formes comprimé), ce qui ne constitue pas une raison valable pour s'écarter du protocole établi.

Les formes galéniques les plus utilisées pour le traitement du paludisme simple étaient la forme comprimé (93,8%), la forme sirop (34,4%) et la forme injectable IM (31,3%).

Le choix des formes galéniques a été motivé par l'état clinique du patient (62,5%), la rapidité d'action (50%) et l'âge du patient (40,6%).

Les médecins et les infirmiers ont tous prescrit les antipaludiques à des posologies correctes contre seulement 33,3% des sages-femmes. Cela peut s'expliquer par le fait que les médecins et les infirmiers pour le traitement du paludisme simple, ont recours aux CTA qui sont des combinaisons thérapeutiques d'utilisation relativement simple, les posologies homologuées étant assez simples. Les sages-femmes, pour leur part, ont plus recours à la quinine qui demeure une molécule d'utilisation délicate. Il apparaît nécessaire d'accentuer la formation des prescripteurs sur l'utilisation de la quinine dans le traitement du paludisme.

III-2/ TRAITEMENT DU PALUDISME GRAVE

Les antipaludiques utilisés sont d'une part la quinine, avec 93,8% des cas où le relais par la voie orale a été réalisé à l'aide de la quinine et d'autre part l'artéméther avec 90,6%. Avec cette dernière molécule, le traitement a été conduit sur toute la durée préconisée.

La quinine ressort comme la molécule la plus prescrite pour le traitement du paludisme grave, ce qui est conforme aux directives nationales du PNLP. L'artéméther est également largement utilisé, soit 90,6% des cas alors qu'elle devrait être utilisée en deuxième intention. En effet, les médecins et les sages-femmes prescrivent au même rythme l'artéméther et la quinine. En revanche, les prescriptions des infirmiers sont légèrement en faveur de la quinine, la deuxième intention n'est toujours pas respectée par les prescripteurs. Cette large utilisation de l'artéméther peut s'expliquer par la facilité d'utilisation de cette molécule, mais également par les effets secondaires provoqués par la quinine. L'efficacité dans 96,9% des cas est la principale raison qui motive les prescripteurs pour le choix de l'antipaludique. Cependant, leur choix est également influencé dans

56,3% des cas par la disponibilité de l'antipaludique et dans 50% des cas, par la tolérance du patient à l'antipaludique. Ces pratiques thérapeutiques encouragent à utiliser l'artéméter sur la même ligne que la quinine ou bien la remplacer dans les cas où les risques d'effets secondaires de la quinine sont avérés.

La forme injectable IV est la forme galénique la plus utilisée (93,8%) pour le traitement de la forme grave du paludisme. On note également l'utilisation de la forme IM dans 90,6% des cas. Ces résultats se rapprochent de ceux de **KOUAKOU [61]**. On note dans une faible proportion (9,4%) l'utilisation de la forme suppositoire. Cela s'explique par le fait que le plateau technique de l'HGT permet une prise en charge efficiente des cas de paludisme, la forme suppositoire selon les directives du PNLP étant réservée pour initier en urgence la PEC du paludisme avant toute évacuation du malade dans une autre structure sanitaire mieux équipée.

Ces résultats sont conformes aux directives nationales du PNLP. En effet, le protocole national préconise l'utilisation en première intention de la forme injectable IV pour le traitement du paludisme grave, la forme injectable IM en deuxième intention et la forme comprimée en relais aux formes injectables dès que possible.

L'état clinique du patient est la principale raison qui motive le choix de la forme galénique. A côté de cette raison, nous avons, dans 71,9% des cas, la rapidité d'action de l'antipaludique comme source de motivation des prescripteurs pour le choix de la forme galénique.

III-3/ CHIMIOPROPHYLAXIE

La chimioprophylaxie à l'hôpital de Toumodi est réalisée avec la Sulfadoxine + Pyriméthamine dans 100% des cas. Certains prescripteurs ont signifié avoir souvent recours à l'utilisation de la Méfloquine et de l'association Atovaquone + Proguanil. En effet, les prescripteurs interrogés ont admis réaliser

la chimioprophylaxie uniquement chez les femmes enceintes avec la Sulfadoxine + Pyriméthamine et chez les sujets neufs où ils ont recours à la Méfloquine et l'Atovaquone + Proguanil. Cela est conforme aux recommandations du PNLP.

Les raisons qui motivent le choix de ces molécules par les prescripteurs sont la disponibilité de la molécule dans 62,5% des cas et les recommandations du Ministère de la santé (40,6%). L'efficacité (37,5%) est la troisième source de motivation des prescripteurs. Nos résultats sont différents de ceux de **KOUAKOU [61]** qui, lui, a trouvé que les recommandations du Ministère de la santé étaient la motivation principale des prescripteurs.

La forme comprimé est la principale forme galénique utilisée par les prescripteurs, avec pour raison son accessibilité financière. Nos résultats, en plus des recommandations du PNLP, peuvent également s'expliquer par le fait que les molécules utilisées pour la chimioprophylaxie n'existent sur le marché ivoirien que sous la forme de comprimé.

III-4/ SOURCES D'INFORMATIONS SUR LE PALUDISME

III-4-1/ Répartition des sources d'informations des prescripteurs sur le paludisme

Notre étude a révélé que les principales sources d'informations des prescripteurs sont l'enseignement continu (96,9%) et les visites des délégués médicaux (75%).

Au vu de ces résultats, la formation des prescripteurs devrait être bien assurée avec ces enseignements continus. Cependant, on remarque un impact important des visiteurs médicaux sur les informations des prescripteurs qui, pour certains, véhiculent souvent des messages différents de ceux recommandés par le PNLP à des buts commerciaux (augmentation des ventes des produits qu'ils représentent).

Bien que notre résultat diffère de celui de **KOUAKOU [61]** pour qui selon son étude, les visites des délégués médicaux constituent la première source d'information des prescripteurs, nous nous accordons sur l'impact important des délégués médicaux dans l'information des prescripteurs.

Des efforts doivent être faits par le PNLP afin d'être un acteur actif dans les informations que reçoivent les prescripteurs. En effet, selon notre étude, la sensibilisation du PNLP ne constitue que 6,3% des sources d'information des prescripteurs.

III-5/ NOUVELLES DIRECTIVES DU PNLP

III-5-1/ Appréciation de la connaissance des prescripteurs sur le nouveau protocole de prise en charge thérapeutique du paludisme simple

Suite à l'interrogatoire sur la prise en charge du paludisme simple, 59,4% des prescripteurs ont répondu conformément au nouveau protocole de prise en charge du paludisme simple dont la totalité des médecins, 60% des infirmiers et 41,7% des sages-femmes.

Il est important de préciser que 40,6% des prescripteurs ont donné des réponses incorrectes soit en ignorant l'existence des molécules de première ou deuxième intention, soit en ignorant la conduite à tenir devant une femme enceinte, soit pour certains, l'ignorance même du protocole.

Nos résultats sont superposables à ceux de **KOUAKOU [61]** dont l'étude a trouvé 61,3% des prescripteurs ayant répondu correctement et 38,7% des prescripteurs ayant eu une réponse incorrecte.

Ces résultats peuvent s'expliquer par la faible sensibilisation du PNLP sur les nouvelles directives de prise en charge du paludisme auprès des prescripteurs comme l'atteste la faible proportion du PNLP dans les sources d'information de ces derniers (6,3%) et aussi par un manque de suivi de la part du ministère santé

et de la lutte contre le SIDA. A cet effet, les différents protocoles de prise en charge des endémies du pays doivent être intégrés aux différentes formations de tous les prescripteurs.

III-5-2/ Appréciation de la connaissance des prescripteurs sur le nouveau protocole de prise en charge thérapeutique du paludisme grave

En Côte d'Ivoire, le schéma thérapeutique indiqué pour le traitement du paludisme grave est l'utilisation de la quinine injectable, et dès que la voie orale est possible, le relais se fait toujours avec la quinine pendant 5 à 7 jours. En cas de contre-indication à la quinine injectable, il faut utiliser l'artéméther par voie intramusculaire.

53,1% des prescripteurs interrogés ont eu des réponses correctes conformément au nouveau protocole pour le traitement du paludisme grave, dont 60% des médecins, 53,3% des infirmiers et 50% des sages-femmes.

46,9% des prescripteurs ont eu des réponses incorrectes dans la majeure partie au niveau de la dose à administrer ou au niveau de la durée du traitement. Ces résultats peuvent s'expliquer par une faible implication des dirigeants du PNLN dans l'application effective du protocole de prise en charge du paludisme établi. Il faudrait plus d'enseignement des prescripteurs sur les risques du non-respect des protocoles nationaux.

III-5-3/ Appréciation de la connaissance des prescripteurs sur le nouveau protocole de prise en charge thérapeutique en cas chimioprophylaxie

En plus de la prise en charge de la grossesse, le régime chimioprophylactique retenu est le traitement préventif intermittent (TPI) avec la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) administrée par voie orale à raison de deux doses seulement (une dose = 3 comprimés) ; la première dose sera donnée à

partir de la 16^{ème} semaine de grossesse ou dès l'apparition des mouvements actifs fœtaux et la deuxième dose 4 semaines après la première dose. Si la femme enceinte est allergique à la SP, la prévention du paludisme se fera par l'utilisation de la moustiquaire imprégnée d'insecticide.

Chez la femme séropositive au VIH ne prenant pas de cotrimoxazole en régime de prophylaxie primaire des infections opportunistes, une 3^{ème} dose sera donnée, un mois après la 2^{ème} dose.

Pour les personnes provenant des zones non impaludées, la chimioprophylaxie se fait à l'aide de la méfloquine, Atovaquone + proguanil et la doxycycline.

Sur ce point, 93,7% des prescripteurs interrogés ont répondu correctement conformément au nouveau protocole dont l'ensemble des médecins et des sages-femmes et 86,67% (6/7) d'infirmiers.

Cependant, 6,3% des infirmiers ont donné des réponses incorrectes, différentes du protocole. Des efforts sont à faire pour que tous les prescripteurs soient au même niveau d'information dans la prise en charge du paludisme.

Ces résultats sont conformes à ceux de **KOUAKOU [61]** et **YAPO [101]** qui avaient trouvé respectivement 96,77% et 78,6% de réponses correctes fournies par l'ensemble des prescripteurs qu'ils ont eu à interroger contre 3,23% et 21,4% de réponses incorrectes.

III-6/ ENQUETE AUPRES DES PATIENTS VENUS EN CONSULTATION

III-6-1/ Répartition des patients selon le type de prescription antipaludique

Notre étude a porté sur cinq patients par prescripteur pour un total de 160 patients dont 92 cas de paludisme simple et 68 cas de paludisme grave ou du moins traités comme tel car nous nous appuyons essentiellement sur le diagnostic posé par les prescripteurs.

De façon générale, la classe d'âge [0-5 ans] est la plus touchée par le paludisme comme le révèle les enquêtes de l'OMS. La majorité des patients ont été traités à l'aide de monothérapie qui représente 70% des prescriptions avec la quinine et l'artéméther qui représentent respectivement 45% et 23,8% des prescriptions totales contre 30% des prescriptions des CTA avec en tête Artéméther + Luméfántrine (22,5%) suivie de Artésunate + Amodiaquine (5,6%). A première vue, ces résultats diffèrent de ceux recueillis lors de l'interrogatoire des prescripteurs. Cependant, ces résultats semblent être influencés par certains facteurs.

En cas de paludisme simple

Les CTA sont les plus prescrites avec (47/92) 51,1% des prescriptions contre (45/92) 48,9% pour la prescription des monothérapies. Ces résultats sont conformes aux nouvelles directives du PNLP, et confirment les résultats obtenus lors de l'enquête auprès des prescripteurs, à savoir que les prescriptions pour le traitement du paludisme simple sont dominées par les CTA. **KOUAKOU [61]** et **YAPO [101]**, lors de leurs études ont également trouvé une prédominance de l'utilisation des CTA dans le traitement du paludisme simple. Néanmoins, force est de constater une forte proportion d'utilisation de monothérapies dans le traitement du paludisme simple. Cela peut se justifier par le fait que le service de gynécologie, qui fournit à lui seul 35,9% des cas du paludisme simple recensés,

n'a prescrit que des monothérapies constituées de la quinine et de l'artéméther. En effet, la totalité des patients venus en consultation au service de gynécologie et souffrant du paludisme étaient des femmes enceintes et donc devraient être traitées soit par la quinine, soit par de l'artéméther en cas de contre-indication de la quinine, ce qui est en conformité avec les directives du PNLP.

Les résultats obtenus aux services de pédiatrie et de médecine générale sont eux très édifiants quant à l'utilisation des CTA pour la prise en charge du paludisme simple. Ces deux services représentent (59/92) 64,1% des prescriptions dont (47/59) 79,7% de CTA et (17/59) 21,3% de monothérapie.

Au terme de cette analyse, en ce qui concerne le paludisme simple, il en ressort une conformité des résultats entre l'enquête réalisée auprès des prescripteurs et celle réalisée auprès des patients.

En cas de paludisme grave

La prise en charge a été réalisée à 98,5% par la monothérapie avec la quinine (42/67) 62,7%, l'artéméther injectable (24/67) 35,8% et artésunate suppositoire (1/67) 01,5%, contre 01,5% par les CTA, en occurrence l'association Artéméther + Luméfantrine.

La monothérapie reste dominante dans tous les différents services de notre étude où elle représente la quasi-totalité des prescriptions largement dominées par la quinine. On note, par contre, une utilisation préférentielle de l'artéméther (90%) au détriment de la quinine.

Ces résultats sont conformes à ceux de l'enquête menée auprès des prescripteurs à savoir le traitement du paludisme grave est réalisé avec la monothérapie avec une dominance de l'utilisation de la quinine.

III-6-2/ Répartition des molécules enregistrées selon la qualification des prescripteurs

Médecins

✓ **Paludisme simple**

Ces résultats sont voisins de ceux obtenus lors de l'interrogatoire des médecins en ce sens qu'on a noté, chez les prescripteurs pour le traitement du paludisme simple, un taux plus élevé de prescription CTA (90,9%), avec une prédominance aussi de l'utilisation de l'association de l'Artéméther + Luméfantrine (50%). On remarque donc une préférence des médecins pour l'association Artéméther + Luméfantrine (association préconisée en 2^{ème} intention par le PNLP) de l'association Artésunate + Amodiaquine (association préconisée en 1^{ère} intention par le PNLP). Cela est dû en partie aux effets indésirables de l'amodiaquine et aussi à la préférence des patients.

Cependant, dans la pratique, on note une utilisation plus importante de la monothérapie. En effet, elle représente 45,4% des prescriptions des patients interrogés contre seulement 9,1% à l'interrogatoire des prescripteurs. Cette monothérapie est constituée de quinine et d'artéméther utilisées au même rythme (50%). Par contre, l'interrogatoire des prescripteurs a révélé l'utilisation uniquement de la quinine.

Nos résultats diffèrent de ceux de **YAO [100]** en 2014 à l'Hôpital Militaire d'Abidjan (HMA) qui a montré une utilisation prépondérante de la monothérapie (87,8%) dominée par l'artéméther injectable au détriment des CTA (12,2%).

✓ **Paludisme grave**

Les médecins utilisaient uniquement la monothérapie pour le traitement du paludisme grave avec une prédominance de la quinine (75%) contre l'Artéméther (25%). Ces résultats confirment les résultats obtenus au cours de l'enquête auprès des prescripteurs, à savoir que la monothérapie représente

100% des prescriptions des médecins pour le traitement du paludisme grave. Entretemps, dans la pratique, les médecins ont eu plus recours à la quinine qu'à l'Artéméther alors que l'enquête auprès de ces derniers a relevé une utilisation à rythme égal de la quinine et de l'Artéméther.

Les résultats obtenus avec les patients sont conformes aux directives du PNLP, qui recommandent, pour le traitement du paludisme grave, l'utilisation de la quinine en première intention en perfusion et en cas de contre-indication de la quinine, (FHG) ou de perfusion (anémie sévère), il faut utiliser l'artéméther.

Les résultats de l'étude de **YAO [100]** réalisée au HMA vont dans le même sens que les nôtres. En effet, ces résultats attestent de l'utilisation unique de la monothérapie pour le traitement du paludisme grave, mais différent des nôtres par l'utilisation prépondérante de l'artéméther (66,7%) au détriment de quinine (33,3%).

Infirmiers

✓ Paludisme simple

Les molécules les plus prescrites par les infirmiers étaient les CTA (87,5%) contre 12,5% de monothérapie. Les CTA utilisées sont : l'artéméther + luméfantrine (77,14%), l'Artésunate + Amodiaquine (17,14%), DHA + P (2,86%) et DHA + P + T (2,86%). La monothérapie prescrite était constituée de l'artéméther (60%), la quinine (20%) et l'artésunate (20%).

Ces prescriptions sus-citées sont voisines de celles obtenues auprès des prescripteurs, où 91,4% de leurs prescriptions pour le traitement du paludisme simple étaient constituées des CTA, avec une prédominance de l'artéméther + luméfantrine (46,9%), l'artésunate + amodiaquine (37,5%), Artésunate + Sulfaméthoxypyrazine-pyriméthamine (9,4%), DHA + P (6,3%) contre 8,6% pour la monothérapie, avec une prédominance de l'artéméther injectable

(100%). La pratique révèle la prescription en plus de l'artéméther, de la Quinine (20%) et de l'artésunate (20%).

On note tout comme chez les médecins, une préférence des infirmiers pour l'association Artéméther + Luméfantrine (association préconisée en 2^{ème} intention par le PNLP). L'usage des médicaments de 1^{ère} intention doit être encouragé lors des formations.

✓ **Paludisme grave**

La monothérapie est utilisée à 97,1% par les infirmiers pour le traitement du paludisme grave contre 2,9% de CTA. Cette monothérapie est constituée par l'Artéméther injectable (55,9%), la Quinine (41,2%) et l'artésunate suppositoire (2,9%). Ces résultats se rapprochent de ceux obtenus lors de l'enquête réalisée auprès des prescripteurs (infirmiers) où il est ressorti une utilisation totale de la monothérapie (100%) pour le traitement du paludisme grave avec une prédominance de la quinine (51,7%) et l'Artéméther injectable (48,3%). Nos résultats sont conformes aux nouvelles directives du PNLP pour le traitement du paludisme.

La seule CTA (Artéméther + luméfantrine) utilisée, en contradiction avec le protocole national, pourrait s'expliquer par l'accessibilité financière des monothérapies par le malade, bien vrai que cela ne saurait constituer à notre avis une raison pertinente.

Sages-femmes

On note 100% de prescription de la monothérapie aussi bien pour le traitement du paludisme simple que pour celui du traitement du paludisme grave avec une prédominance de la quinine (80% pour le paludisme simple et 86,7% pour le paludisme grave) et l'artéméther injectable (20% pour le paludisme simple et 13,3% pour le paludisme grave). Ces résultats sont conformes aux nouvelles directives du PNLP pour le traitement du paludisme.

Lors de l'enquête auprès des prescripteurs pour le traitement du paludisme simple, nous avons noté chez les sages-femmes, 68,2% de prescription de monothérapie contre 31,8% de CTA, pendant que dans la pratique elles ont toutes prescrites des monothérapies. Cela peut s'expliquer par l'état physiologique (grossesse) des patients venus en consultation. En effet, selon le protocole national, la prise en charge du paludisme simple chez la femme enceinte doit se faire avec la quinine par voie orale.

En ce qui concerne le paludisme grave, les résultats obtenus auprès des patients sont très proches de ceux obtenus près des prescripteurs à la différence que dans la pratique, la monothérapie était en faveur de la quinine (86,7%) contre 13,3% de prescription de l'artéméther alors dans la théorie auprès des prescripteurs, on note une prescription égale de ces molécules (quinine 50%, artéméther 50%).

III-6-3/ Répartition des formes galéniques recensées

➤ Paludisme simple

Pour le traitement de ce type de paludisme, selon l'enquête auprès des patients la forme comprimé est la plus prescrite (65,2%) suivie de la forme injectable (16,3%), puis la forme sirops 13%, la forme sirop+sachet 4% et la forme suppositoire (1%). Ces résultats s'expliquent par le type de molécule prescrite pour le paludisme simple. En effet, les CTA étaient les plus prescrit pour le traitement du paludisme simple et n'existent que sous forme de comprimé, de sirop, de sachets ou encore de sirop+sachet. De plus, la classe d'âge la plus importante de notre étude était celle des adultes de 15 ans et plus.

Ces résultats sont très proches de ceux obtenus lors de l'enquête auprès des prescripteurs où on a noté une prédominance de la forme comprimé (56,6%) suivie de la forme injectable (18,9%), la forme sirop (20,8%), puis la forme sirop+sachet (3,4%).

Nos résultats sont conformes à ceux obtenus par **KOUAKOU E [61]** où il a trouvé que les formes orales ont été les plus prescrites (96,4%) pour le traitement du paludisme simple, dont une prédominance pour la forme comprimé (66,5%).

➤ Paludisme grave

La forme injectable est la forme galénique la plus prescrite, avec 86,8% des prescriptions contre 10,3% pour la forme comprimé, et 1,5% pour les formes sirop et suppositoire. Ces résultats témoignent de ceux recueillis auprès des prescripteurs pour qui la forme injectable représente 81,9% de leurs prescriptions, 13,9% pour la forme comprimé et 4,7% pour la forme suppositoire.

III-6-4/ Répartition des antipaludiques selon la qualité de la prescription en fonction du statut des prescripteurs

Au cours de notre étude, nous avons constaté que 47,5% des antipaludiques ont été prescrits à des doses curatives contre 43,8% prescrits à des doses infracuratives et 8,7% à des doses supracuratives.

Au vu du tableau **XLII**, de façon générale, moins de la moitié des prescripteurs, soit 46,9%, ont prescrit les antipaludiques à des posologies correctes. Les sages-femmes sont les prescripteurs ayant commis le plus d'erreur où seulement 16,7% ont prescrit correctement les antipaludiques. Ce fait peut trouver son explication dans le type de molécules qu'elles utilisent pour le traitement du paludisme. En effet, notre travail a montré que les sages-femmes avaient le plus recours à la quinine pour le traitement de leurs patients, qui demeure une molécule assez délicate à utiliser du fait du calcul théorique de la dose à administrer par patient et aussi de ses effets secondaires (cinchonisme). Ce même constat a également été observé chez les autres prescripteurs (médecins et infirmiers). Pour certains prescripteurs, diminuer la dose de la

quinine pourrait atténuer le risque d'apparition des effets secondaires et pour d'autres, c'est une méconnaissance même de la posologie de la molécule (Quinine). Cette pratique pourrait être à l'origine de sélection de souche résistante pouvant aboutir à une résistance du parasite à la quinine, ce qui pourrait saper tous les efforts réalisés jusqu'à maintenant. La quinine, en Côte d'Ivoire et dans la plupart des zones d'endémie palustre, demeure une molécule de choix dans le traitement du paludisme grave, engendrer des résistances contre cette molécule pourrait être fatal pour la lutte contre cette pandémie.

Nous avons également noté des erreurs de posologie avec l'artésunate suppositoire. Il nous apparaît indispensable d'accentuer les formations sur cette molécule qui apparaît comme une alternative idéale à la quinine pour le traitement du paludisme grave.

IV – ASPECTS BIOLOGIQUES

Sur les 160 patients soumis à notre étude, 121 patients, soit 75,6%, ont été traités après réalisation d'au moins un examen biologique contre 39 patients, soit 24,6%, qui ont reçu directement une prescription d'antipaludique. Ce résultat est similaire à ceux de **BOSSE K [13]** et **KOUAKOU D. O. K. [60]** qui ont obtenu respectivement 26,6% et 30% de patients traités pour paludisme sans examen biologique préalable. Ce résultat peut s'expliquer par la nouvelle politique de PNLN qui consiste à inciter les prescripteurs à la réalisation des examens biologiques avant toute prescription d'antipaludique, marquée par la gratuité de ces examens. Cette politique vise l'utilisation rationnelle des antipaludiques et le traitement des cas avérés de paludisme. Ces résultats sont en conformité avec ceux obtenus lors de l'interrogatoire des prescriptions, où on a trouvé que 87,5% des prescripteurs exigeaient un examen biologique avant toute prescription d'antibiotique.

La gynécologie est le service ayant le plus recours aux examens biologiques. En effet 93,8% de ces prescriptions se font suite à un examen biologique. Elle est suivie de la pédiatrie (74%) et la médecine générale (51,1%). La forte prescription d'examens biologiques en gynécologie et la pédiatrie pourrait s'expliquer par la vulnérabilité des patients venant en consultation dans ces services (les enfants et les femmes enceintes). Ces résultats sont confirmés par le fait que les sages-femmes sont les prescripteurs ayant le plus recours aux examens biologiques (93,3%) suivies des infirmiers (66,7%), puis viennent les médecins (60%). Cela est également ressorti à l'interrogatoire des prescriptions à savoir que les sages-femmes (100%) prescrivent plus d'examen biologique suivies par les infirmiers (86,7%) et les médecins (60%).

L'examen biologique le plus réalisé est la goutte épaisse (75,2%) contre 24% des patients à qui il a été demandé la goutte épaisse et le TDR, puis seulement 0,8% à qui on a prescrit uniquement des TDR. Ce constat reste valable dans tous les services. Le fort recours à la goutte épaisse pour la confirmation du paludisme ressort également dans l'étude de YAO [100]. Il est important de noter que la demande à la fois de la goutte épaisse et du TDR est le plus réalisée au service de pédiatrie. En effet, la spécificité de certains TDR à un *Plasmodium* particulier pourrait justifier cette pratique. Ce résultat nous montre que la goutte épaisse demeure l'examen de référence du diagnostic du paludisme. Cela peut aussi être dû à la résilience de l'antigène HRP II de *P. falciparum* qui persiste dans le sang 2 à 3 semaines après la guérison de l'accès palustre. Un TDR peut être donc positif alors que le patient ne fait plus le paludisme. Cette situation peut être évitée par la réalisation de la goutte épaisse.

CONCLUSION

Dans un souci d'apprécier et d'améliorer la prise en charge thérapeutique du paludisme, nous avons effectué une étude transversale à l'hôpital général de Toumodi. Cette étude s'est déroulée du 01 octobre 2013 au 31 mars 2014 avec pour objectif général l'évaluation la qualité de la prescription des antipaludiques du personnel médical dudit hôpital. Elle a concerné le personnel médical en charge du paludisme.

A l'issue de notre étude, les infirmiers ont constitué la majorité des prescripteurs interrogés contre un nombre insuffisant de médecin. La fièvre a été le symptôme le plus important aussi bien pour le paludisme simple que grave avec la goutte épaisse comme examen biologique le plus demandé pour la confirmation du paludisme. Cette étude a également révélé que le traitement du paludisme simple est effectué majoritairement avec les CTA avec une préférence des prescripteurs pour l'association artéméther + luméfantrine qui, selon le protocole national, devrait être utilisée en deuxième intention par rapport à l'association artésunate+amodiaquine, recommandée en première intention pour le traitement du paludisme simple. Concernant le paludisme grave, le traitement a été réalisé soit par la quinine sous forme de perfusion, soit par l'artéméther injectable quasiment au même rythme. Cependant, le relais par la voie orale a été réalisé uniquement en cas d'utilisation des sels de quinine et avec la quinine sous forme orale conformément aux recommandations.

Les durées de traitement ont été respectées pour la majorité des molécules. Il est important de noter qu'avec l'artéméther injectable, les prescripteurs ont tendance à réduire la durée du traitement (de 5 à 3 jours) tout en augmentant les doses journalières.

Cette étude a aussi montré que la prescription des combinaisons thérapeutiques à base de l'artémisinine (CTA) est relativement bien maîtrisée par les prescripteurs. Toutefois, l'essentiel des erreurs de prescription a été observé chez les enfants. Avec la quinine, bien vrai que la majorité des prescriptions ont

été aux doses infracuratives, on a noté une amélioration de l'état de santé des patients. L'efficacité a été la raison qui a motivé le plus le choix des molécules pour le traitement du paludisme.

Il est important de souligner que des écarts au protocole national ont été relevés ce qui constituent une énorme faiblesse vis-à-vis des résistances aux antipaludiques. Cela doit attirer l'attention de nos autorités sanitaires afin d'assurer la pérennisation des moyens de lutte contre cette pandémie.

De façon générale le paludisme reste une pathologie assez bien connue par l'ensemble des prescripteurs qui ont conscience de l'importance de cette affection dans le système sanitaire ivoirien.

L'évaluation du protocole thérapeutique de prise en charge du paludisme est très importante et devrait être faite régulièrement à travers ce type d'études. En effet, une bonne connaissance et une excellente pratique des prescripteurs permettraient une prise en charge efficace du paludisme et aussi contribueraient à retarder le plus longtemps possible l'apparition de résistance aux antipaludiques, qui s'annonce comme étant le défi majeur des années à venir.

RECOMMANDATIONS

A l'issue de notre étude, nous recommandons :

- Au ministère de la santé :
 - Favoriser la formation de pharmaciens cliniciens, afin de minimiser les erreurs de posologie des médicaments.

- Au Programme National de lutte contre le Paludisme (PNLP) :
 - de renforcer la sensibilisation par l'organisation des séminaires de formation, d'information et de diffusion de la nouvelle politique de traitement antipaludique ;
 - de renforcer les missions d'inspection sur le respect des prises en charge des différentes pathologies dans les centres de santé ;
 - de veiller à l'application des directives nationales de prise en charge du paludisme.

- A la direction de l'hôpital Général de Toumodi :
 - de créer un comité interne du médicament;
 - de réaménager les salles d'hospitalisation pour une meilleure mise en observation des patients ;
 - de demander l'affectation de plus de médecins.

- Au personnel médical :
 - de respecter scrupuleusement les directives du PNLN dans toute la prise en charge du paludisme ;
 - d'être à la recherche constante de nouvelles informations sur le paludisme via l'internet, les revues scientifiques, etc. ;
 - d'organiser des réunions hebdomadaires afin de rattraper d'éventuelles erreurs ou d'ajuster les traitements si nécessaire et ce, pour le bien du patient.

➤ A la population

- Respecter les prescriptions faites par les prescripteurs ;
- Eviter l'automédication.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ACKRA K N.

Diagnostic biologique du paludisme : étude comparative de quatre techniques utilisées en Côte d'Ivoire (goutte épaisse, frottis sanguin, QBC test et Parasight Ftest).106p.

Th. Pharm: Abidjan. Univ Cocody, 1999, 520

2. ADJI B G

Evaluation du « SD Bioline Malaria Antigen Pf/Pan », test pour le diagnostic rapide du paludisme.140p.

Th.pharm: Abidjan.Univ Cocody, 2010, 1425

3. AHOUMA B. M.

Évaluation des paramètres de performance des tests de diagnostic rapide du paludisme (TDR) dans les conditions d'utilisation de routine dans les centres de santé d'Abidjan (Côte d'Ivoire).

Th Pharma : Abidjan, 2013,

4. AMBROISE-THOMAS P., PINEL C., PELLOUX H., PICOT S.

Le diagnostic du paludisme: Actualités et perspectives.

Cahier de Santé.1993 ;3 :280 – 284

5. AMETCHI K. J. O

Evaluation de l'efficacité de la chloroquine dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* chez les enfants de 6 à 59 mois à l'hôpital général d'Ayamé (Protocole OMS de 14 jours). 164p

Th. med: Abidjan, 2004, 3665

6. ARTAVANIS-TSAKONAS, RILEY EM.

Innate immune response to malaria: rapid induction of IFN gamma from human NK cells by live *P. falciparum* infected erythrocytes.

J Immunol. 2003; 169: 2956 – 2963.

7. ASSOCIATION FRANCAISE DES ENSEIGNANTS DE PARASITOLOGIE ET DE MYCOLOGIE(ANOFEL) 2014

UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone

Consulté le 20 /01/2015 (Page 39)

8. ATTOGBAIN M.

Médicaments antipaludiques délivrés dans les officines privées de pharmacie des villes de Grand-Bassam, Bonoua, Aboisso et Adiaké : étude de la qualité de traitement. 129 p.

Th. Pharm.: Abidjan, 2005, 1134.

9. BASKO LK, RINGWALD DP.

Chimiorésistance du paludisme : problème de la définition et l'approche technique.

Cahiers Santé.2000 ; 10(1) : 47-50.

10. BICKII J., ANCELIN M. L., RINGWALD P., VIAL H.

Activité *in vitro* du G25; molécule antipaludique perturbant le métabolisme phospholipidique de *Plasmodium falciparum*.
Bull Liais Doc OCEAC. 1997; **30**(3): 57.

11. BLOLAND PB, RINGWALD P, SNOW RW.

Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria

12. BOGITSH JB. , CHENG CT.

Human Parasitology. 2nd ed.
California: Academic Press, 1998. P 37-51.

13. BOSSE-KEHIN D.

Evaluation du « BERI COS PHARM MALARIA pLDH » test rapide pour le diagnostic biologique du paludisme à Abidjan. 133p.
Th. Pharm: Abidjan, Univ Cocody, 2008, 1309

14. BOUCHAUD O, DOUMBO O, GAYE O et al.

Mémento thérapeutique du paludisme en Afrique. 1^{ère} éd.
Paris :Doin, 2008. P124.

15. BOUREE P.

Paludisme: maladie tropicale.
Paris: Masson, 1987. P 81-92.

16. BOURGEADE A., DELMONT J.

Bon usage des médicaments antipaludiques actuellement disponibles.
Bull Soc Pathol. Exot. 1998; **91**(2): 493-496.

17. BRUCE CHWATT L.J.

Chimiothérapie du paludisme. 2e éd.
Genève:O.M.S, 1984. P 9-20.

18. CATALOGUE ET INDEX DES SITES MEDICAUX DE LANGUE FRANÇAISE,

consulté le 14/02/2015
< www.chu-rouen.fr/ >

19. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Atlanta

Cycle évolutif du *Plasmodium*, (consulté le 25/04/2015)
< <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx> >

20. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Atlanta. About Malaria:

Biology: *Anopheles albimanus* mosquito pumping blood. (consulté 01 Février 2014).
<<http://www.phil.cdc.gov/phil/details.asp> >

21. CHARMOT G.

Physiopathologie du paludisme à *Plasmodium falciparum*.
Cahier Santé. 1991 ; 1(2) :117-123.

22. CHARMOT G., COULAUD J. P.

Paludisme. Cahier de Santé. 1993; 3: 211 – 338

23. CHEN M, THEANDER TG, CHRISTENSEN SB et al.

Licochalcone A, a new antimalarial agent, inhibit *in vitro* growth of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* and protect mice from *Plasmodium yoelii* infection.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1994; 38(7): 1470-1475.

24. CHWATT-BRUCE LP, PEREIRA JP.

L'immunité héréditaire dans le paludisme.
Genève: OMS, 1984. 25 p. + (suppl. 18 p.).

25. COMMENT EFFECTUER LE TEST DIAGNOSTIC RAPIDE DU PALUDISME

Modifié aux fins de formation à l'utilisation du test générique de détection de P. falciparum pour diagnostiquer le paludisme à P. falciparum (Consulté le 20/01/2015)
« [generic-pf-job-aid-french](#) »

26. COTE D'IVOIRE : MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA LUTTE CONTRE LE SIDA. PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME.

Abidjan Rapport "Needs Assessment CI" juil 2008. (Consulté 03/03/2014)
< www.rbm.who.int/countryaction/needsassessments/na_CotedIvoire >

27. COTE D'IVOIRE : MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA LUTTE CONTRE LE SIDA. PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME EN COTE D'IVOIRE

Rapport annuel d'activité : Abidjan : MSP, 2004

28. COTE D'IVOIRE : MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME EN COTE D'IVOIRE

Rapport annuel d'activité, 2000
Abidjan : MSP, 2000

29. CÔTE D'IVOIRE. Ministère de la Santé Publique.

Compte rendu de l'atelier de révision de la politique nationale de traitement antipaludique.
Abidjan: MSP/PNLP, 2003. P7.

30. COULIBALY KA.

Infection palustre chez la parturiente, paludisme placentaire et congénital à l'Hôpital Général de Sassandra. P55.
Th. Pharm : Abidjan, 2009. 1362.

31. COUR EN LIGNE :

IFMT MS Paludisme 2011 « *Plasmodium knowlesi* »
www.ifmt.a.uf.org consulté le 30 /06/2014

32. COX F.

History of human parasitology.
Clin.Microbial Rev. 2001; 15 (4): 594-612

33. COX-SINGH J, DAVIS TM, LEE KS, SHAMSUL SS., MATUSOP A.,RATNAM S.

Plasmodium knowlesi malaria in humans is widely Distributed and potentially life threatening.
Clin Infect Dis. 2008; 46 : 165-71.

34. DANIS M.

Principaux antipaludiques. In Danis, Mouchet J. Paludisme
Paris : Ellipses ; 1991, p 131-145.

35. DANIS M.

Nouveaux moyens de lutte antipaludique : bilan de produits originaux.
Bull Liais Doc OCEAC. 1997 ; **30**(3) : 51

36. DELMONT J., TESTA J., GEORGES AJ.

Chimiorésistance du paludisme, difficulté d'aujourd'hui, perspectives vaccinales, espoir de demain.
Med Afr. Noire. 1990 ; 37 : p 374-377.

37. DELORON P, BRAS L J, ANDRIEU B et al.

Standardisation de l'épreuve de chimiosensibilité *invitro* de *Plasmodium falciparum*.
Path Biol. 1982; 30(6) : 585-588.

38. DIA F.

Intoxications médicamenteuses : Enquête au CHU de Cocody et étude du cas particulier de la Chloroquine. 81 p
Th Pharm : Abidjan, 1996 ; 381.

39. DJAMAN JA, YAPI A, DJE MK et al.

Sensibilité *invitro* à la chloroquine de *Plasmodium falciparum* à Abidjan.
Med Afr Noire.2001;48: 371-374.

40. DJAMAN J, ABOUANOU S, BASCO L et al.

Limits of the efficacy of chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine in Northern Abidjan (Cote d'Ivoire): Combined in vivo and in vitro studies.
Santé.2004; 14:205-209.

41. DRMANAC R, LABAT I, BRUKNER I et R CRKVENJAKOV

Sequencing of megabase plus DNA by hybridization :
Theory of the method. *Genomics* 1989;

42. FAKIH C.

Le paludisme en Côte d'Ivoire : état des lieux, Stratégie de lutte
Thèse pharm. : Bordeaux. Février 2014, 15
<http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01010221>

- 43. FILLER S, CAUSER LM, NEWMAN RD et BARBER AM, ROBERT JM, Mac ARTHUR J, PARISE ME, STEKETEE RW.**
Malaria surveillance-United States, 2001.
CDC, MMWR Surveill Summ. 18 juill 2003; 52(5):1-14.
- 44. FLORENCE Robert, PIERRE Gazin**
Le candidat vaccin SPF66 contre *plasmodium falciparum* : mythe ou réalité ?
Cahier Santé. 1996 ; 6 : p 56-57
- 45. GABRIEL G.**
Paludisme : Decouverte du parasite, Encyclopedia Universalis (consulte le 29-02-2016)
<<http://www.universalis.fr/encyclopedie/paludisme-decouverte-du-parasite/>>
- 46. GAYE F, TRAORE B, ZANONI S.**
Evaluation du système QBC pour le diagnostic du paludisme.
Cahier Santé. 1994 ; 4 : 289-297.
- 47. GENTILINI M.**
Maladies Parasitaires : paludisme in :**Médecine Tropicale**, 5^{ème} ed., 2^{ème} Tri.
Paris : Flam Méd Science 1993, 91 – 122.
- 48. GENTILINI M., NOZAI S J-P.**
Historique du paludisme. In: Danis M. Paludisme.
Paris:Ed Marketing Ellipses/AUPELF, 1991. P 17-21.
- 49. GENTILINI, M.**
Généralités. In Paludisme, Danis M., Mouchet J.,
Paris : Éd. Ellipses/AUPELF. 1991. p. 13-16
- 50. HANCE P., GARNOTEL E., PINA DE J. J. et al.**
Tests immunochromatographiques rapides de détection du paludisme, principes et
stratégies d'utilisation. Med Trop. 2005; 65: 389-393
- 51. HEMPELMANN E.**
« Hemozoin Biocrystallization in Plasmodium falciparum and the antimalarial activity of
crystallization inhibitors ».
Parasitol Research, vol. 100, n° 4, p. 671-676, 2007.
- 52. HENRY MC, ASSI SB, ROGIER C, DOSSOU-YOVO J, CHANDRE F, GUILLET P, CARNEVALE P.**
Protective efficacy of lambda-cyhalothrin Treated Nets in *Anopheles gambiae* pyrethroid
resistance areas of Côte d'Ivoire.
Trop Med Hyg.2005 ; 73(5) : 859-864.
- 53. HENRY MC, KONE M, GUILLET P et J MOUCHET.**

Chloroquino-résistance et lutte antipaludique en Côte d'Ivoire.
Cahier Santé. 1998 ; 8(4) : 287-291.

54. HOPITAL GENERAL DE TOUMODI

Bilan d'activité de l'année 2013
Toumodi : HGT, 2013. 20 p

55. HWU JR, SINGHA R, HONG SC, CHANG YH, DAS AR, VLIAGEN I, DE CLERCQ E et NEYTS J.

Synthesis of new benzimidazole-coumarin conjugates as anti-hepatitis C virus agents.
Antiviral Research .2008; 77: 157-162.

56. INSTITUT NATIONAL DE SANTE PUBLIQUE DU QUEBEC. Quebec.

Identification morphologique des parasites de la malaria. Quebec : INSPQ, 2005.
(consulté le 25 Novembre 2011).
<<http://www.inspq.qc.ca>>

57. INSTITUT NATIONAL DE VEILLE SANITAIRE. Paris.

Paludisme chez les militaires français en Côte d'Ivoire de 1998 à 2006.
Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 2008 ; 23-24 : 209.

58. JOY D, FENG X, MU J, FURUYA T , CHOTIVANICH Ket al

« Early origin and recent expansion of Plasmodium falciparum »
Science. 11 avril 2003; 300 (5617): 318-321.

59. KONAN K. B., AHOUSOU A. M.

Bilan annuel des activités 2013 et plan d'action 2014.
Toumodi : District Sanitaire de Toumodi, 2014. 32 p

60. KOUAKOU D. O. K.

Evaluation d'un test rapide de diagnostic du paludisme : le Care Start Malaria® pLDH.
128 p.
Th. Pharm: Abidjan, Université Cocody, 2006, 1214.

61. KOUAKOU E.

Enquête CAP (Connaissances, Attitudes et Pratiques) sur la prise en charge thérapeutique du paludisme simple et grave à l'hôpital général de Bonoua.
Th. Pharm: Abidjan, Univ Cocody, 2009, 1343

62. LARIVIERE M., BEAUVAIS B., DEROUINE F., TRAORE F.

Parasitologie Médicale.
Paris: Ellipse Edition Marketing, 1987. 238 p

63. LATIFOU L.

Etude phytochimique et activité antipaludique de substances naturelles issues de plantes béninoises 268p.

Th. Pharm : strasbourg, Univ Louis Pasteur de Strasbourg/ Université d'Abomey-Calavi.
(Consulté le 20/04/2014)

< <http://eprints-scd-ulp.u-strasbg.fr: 8080/438/02/LAGNIKA2005.pdf> >

64. LE BRAS B., STREIFF F.

Amodiaquin induced agranulocytosis: report of a case with in vitro studies of granulocyte-macrophage progenitor cells.

Acta Hamat. 1989 ; 82 : 40-42.

65. M – BRYSKIER A., LABO M. T.

Paludisme et médicaments

Paris : Arnette, 1998, 272 p

66. MAKLER MT et HINRICHS D.

Measurement of the lactate dehydrogenase activity of *Plasmodium falciparum* as an assessment of parasitemia.

Trop Med Hyg.1993; 48: 205-210.

67. MALVY D, DJOSSOU F, THIEBAUT R, LE BRAS M.

Plasmodies-Malaria : formes cliniques et diagnostic. In: Encyclopédie médico-chirurgicale. Chap8. Paris: Elsevier, 2000. P507-520.

68. MARIE H., KONE M., PIERRE G., JEAN M.

Chloroquino-résistance et lutte antipaludique en Côte D'Ivoire.

Cahiers Santé. 1998 ; 8 :287-291.

69. MAZIER D.

Cycle biologie du paludisme : In : DANIS M., MOUCHET J Paludisme.

Paris: Ellipse, 1991, p 25- 33.

70. MENAN H, YAVO W, OGA S, P.C. KIKI-BARRO, R.R. KASSI, J.B. EVI, L. EWUSSI, M. KONE

Diagnostic clinique présomptif du paludisme : part réelle de la maladie.

Med Afr Noire. 2007 ; 54 : 139-144.

71. MESIA K, CIMANGA RK, DHOOGHE L, COS P, APERS S, TOTTE J, TONA GI, PIESTERS L, VLIETINCK AJ et MAES L

Antimalarial activity and toxicity evaluation of a quantified *Nauclea pobeguini* extract. J Ethnopharmacol.2010;131(1):10-6.

72. MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA LUTTE CONTRE COTE D'IVOIRE:

Programme National de lutte contre le paludisme « Recueil des protocoles thérapeutiques nationaux des pathologies»

Paludisme p 12-23

<<http://www.activitepharma-ci.org>>

73. MOUCHET J, CARNEVALE P.

Paludisme.

Paris: Ellipses, 1991. P35-59

74. MUSSET L.

Résistance de *P. falciparum* à l'Atovaquone- Proguanil : Le niveau de transmission du paludisme à *P. falciparum*. P133.

Th. Univ.Parasitol: Paris, 2006.

75. NG OT, OOI EE, LEE CC, LEE PJ, NG LC, PEI SW, TU TM, LOH JP et LEO YS

Naturally acquired human *Plasmodium knowlesi* infection, Singapore.

Emerg Infect Dis. 2008; 14: 814-816.

76. NICOULET I, SIMON F, LE BRAS J.

Apparition de la Chloroquino-résistance du paludisme *Plasmodium falciparum* en Côte d'Ivoire.

Bull Epidemiol Hebd. 1997; 41: 163.

77. NOEDL H, ATTLMAYR B, WENS DORFER WH, KOLLARITSCH H, MILLER RS.

A histidine-rich protein 2-based malaria drug sensitivity assay for field use.

Am J Trop Med Hyg.2004; 71(6): 711-714.

78. OMBOILE J.

Symptomatologie clinique palustre et infection plasmodiale chez les enfants de moins de 5 ans fébriles et non fébriles en consultation à l'Hôpital Général d'Abobo Nord. P50-54.

Th. Pharm.: Abidjan, 2008.1300.

79. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE .Geneva.

Severe falciparum malaria, 3rd ed.

Transactions of The Royal Soc Trop Med hyg. 2000 ; 94:1-90

80. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE Genève

Le paludisme dans le monde. Genève : OMS, 2011. 201p (Consulté le 10/02/2014)

<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2011/malaria_report_20111213/fr/>

81. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE Genève

L'OMS déclare la guerre du paludisme. Observation de la santé en Afrique. 2000,1 : 12-13 (Consulté le 02/07/2014)

82. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Genève.

Rapport sur la 6ème Journée mondiale de lutte contre le paludisme en Côte d'Ivoire.

Genève : OMS, 2013. (consulté le 4 Août 2014).

< <http://www.who.int> >

83. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Genève.

Rapport sur le paludisme dans le Monde : aide-mémoire N°94. (Consulté le 10/01/2016)
<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/fr/>> janvier 2016

84. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Genève.

Evaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué dans les régions à transmission élevée.

Genève: WHO/MAL,1996.P33.

85. OURA A. M

Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance des associations Sulfène/Pyriméthamine/Amodiaquine versus Luméfantrine/Artéméter dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* dans le district d'Abidjan. 117p
Th. Pharm: Abidjan, 2007, 1181

86. RAVOKATRA T.

Les indices paludométriques. Atelier paludisme.
Institut Pasteur: Madagascar, 2007,diapositif P1-24.

87. RIECKMANN KH.

Visual *in-vitro* test for determining the drug sensitivity of *Plasmodium falciparum*.
Lancet. 1982; 1: 1333-1335.

88. SARAHA H. S.

Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance des associations Amodiaquine/Artésunate (Camoquin plus) versus Luméfantrine/Artéméter (Coartem) dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* à Abidjan.
Th. Pharm: Abidjan, Univ Cocody, 2009, 1343

89. SIALA E, BEN ABDALLAH R, BOURATBINE K Aoun A

Actualités du diagnostic biologique du paludisme.
Revue Tunisienne d'Infectiologie.2010; 4: 5 – 9.

90. SINGH B, KIM SUNG L, MATUSOP A, RADHAKRISHNAN A, SHAMSUL SS, COX-SINGH J, THOMAS A et CONWAY DJ.

A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings.
Lancet. 2004;363:1017-1024.

91. SMITH T, FELGER I, TANNER M, H-P RUISSEAU

Premunition in *Plasmodium falciparum* infection: insights from the epidemiology of multiple infections.

Trans R. soc. Trop Med Hyg. 1999; 93: 59 – 64.

92. SOUS PREFECTURE DE TOUMODI

Rapport d'activité 2014, 25 p
Toumodi: S/P Toumodi, 2014. 25p

93. TIANA A. R épouse RADANIALA

« Etude de facteurs Bioécologiques modulant la prémunition contre le paludisme sur les hautes terres de Madagascar »

Th. de docteur de l'Université Paris XII Val de Marne, Avril 2003

94. TOURE W

Impact Malaria : Situation épidémiologique du Paludisme en Côte d'Ivoire. Paris, 2009. (consulté le 28 octobre 2011).

<<http://www.sanofi.com/> >

95. TRAORE F.

Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance des associations de l'artésunate et de la méfloquine (Artequin) dans le traitement de l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* chez les sujets adultes de plus de 55 kg (cas de 50 sujets).

Th. Pharm: Abidjan, 2004 ; 979 : 93 p

96. TRAPE JF.

The public healths impact of chloroquine resistance in Africa.

Am J Trop Med Hyg. 2001 ; 64(1-2 Suppl) : 12-17.

97. UNIVERSITE MEDICALE VIRTUELLE FRANCOPHONE

(consulté le 19/01/2014)

<umvf.univnantes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/.../cours.p>

98. WERY M

Diagnostic Biologique : In : DANIS M., MOUCHET J. Paludisme.

Paris : Ellipses, 1991, p 111- 127.

99. WIKIPEDIA

“ Encyclopédie libre en ligne”

Paludisme 2014 Consulté le 22/02/2016

100. YAO K. P.

Evaluation de la qualité de la prise en charge du paludisme chez les patients hospitalisés à l'Hôpital Militaire d'Abidjan dans la période de janvier 2006 à juillet 2012.

Th. Pharm: Abidjan, Univ Cocody, 2014; 1618: 126

101. YAPO D. A.

Les habitudes de prescription des antipaludiques par le personnel médical à Yopougon.

Th. Pharm.: Abidjan, 2009, 1278 110p.

ANNEXES

Annexe 1 : schéma thérapeutique, arrêté ministériel 2014

MINISTERE DE LA SANTE
ET DE L'HYGIENE PUBLIQUE

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
Union - Discipline - Travail

ARRETE n° 24/MSHP/CAB du 12 JANV. 2007 modifiant l'arrêté n° 24/CAB/MSHP du 12 janvier 2007 portant institution d'un schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme en Côte d'Ivoire.

LE MINISTRE DE LA SANTE ET DE L'HYGIENE PUBLIQUE

- Vu la Constitution ;
- Vu le décret n° 2007-450 du 29 mars 2007 portant nomination du Premier Ministre ;
- Vu le décret n° 2007-507 du 13 juin 2007 portant organisation du Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique ;
- Vu le décret n° 2010-28 du 23 février 2010 portant nomination des membres du Gouvernement ;
- Vu le décret n° 2010-32 du 04 mars 2010 complétant et modifiant le décret n° 2010-28 du 23 février 2010 portant nomination des membres du Gouvernement ;
- Vu le décret n° 2010-42 du 25 mars 2010 portant attributions des membres du Gouvernement ;
- Vu l'arrêté n° 024/CAB/MSHP du 12 janvier 2007 portant institution d'un schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme en Côte d'Ivoire
- Vu l'arrêté n° 311/MEMSP/CAB du 04 octobre 2007 modifiant l'arrêté n° 170/MEMSP/CAB du 21 juin 2007, portant organisation et fonctionnement du Programme National de Lutte contre le Paludisme ;
- Vu l'arrêté n° 103 MSHP/CAB du 19 octobre 2009 portant création, attributions, organisation et fonctionnement du Comité National d'Evaluation du schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme ;

Considérant les recommandations du rapport d'évaluation du schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme du 06 mai 2010 ;

Considérant les nécessités de santé publique ;

ARRETE

Article 1

Le présent arrêté a pour objet de modifier l'arrêté n° 024/CAB/MSHP du 12 janvier 2007, portant institution d'un schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme en Côte d'Ivoire.

Article 2

Les différentes formes de paludisme sont ainsi présentées :

Le paludisme simple qui se définit par la présence d'une fièvre, avec une goutte épaisse ou un test de diagnostic rapide positif, sans aucun signe de gravité.

Le paludisme grave qui se définit comme un cas de paludisme confirmé à *plasmodium falciparum* avec au moins un des signes de gravité notés dans le document de directives sur la prise en charge du paludisme.

Cette dernière définition du paludisme grave remplace les anciennes appellations telles que « accès palustre, neuropaludisme, accès pernicieux ».

Le paludisme chronique qui se définit comme un paludisme viscéral évolutif ou une splénomégalie palustre hyperactive.

Article 3

Le schéma thérapeutique, s'appliquant à tous les niveaux de la pyramide sanitaire, en cas de paludisme simple est le suivant :

- traitement de première intention : artésunate + amodiaquine ;
- traitement de deuxième intention : en cas d'échec thérapeutique, de contre-indications ou de non disponibilité de la première association : arthémeter + luméfantrine ;
- Cas particulier de la femme enceinte : quinine par voie orale.

Lorsque les traitements de première et de deuxième intention ne sont pas disponibles, utiliser l'une des trois combinaisons suivantes, recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé :

- artésunate + méfloquine ;
- dihydroartémisinine + pipéraquline ;
- artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine.

Les autres molécules déjà enregistrées :

- Artesunate/naphthoquine
- Artesunate/sulfaméthoxypyrazine/pyriméthamine
- Dihydroartémisinine/pipéraquline/triméthoprime
- Amodiaquine/sulfaméthoxypyrazine

sont laissées à la discrétion des prescripteurs.

Article 4

Le schéma thérapeutique, s'appliquant en cas de paludisme grave est le suivant :

- en première intention : quinine en perfusion ;
- en cas de contre-indication à la quinine par voie parentérale, arthémeter injectable.

Article 5

Le schéma thérapeutique, s'appliquant à tous les niveaux de la pyramide sanitaire pour les formes chroniques du paludisme, est le suivant :

- artésunate+amodiaquine, puis sulfadoxine-pyriméthamine ;

Article 6

Le schéma thérapeutique s'appliquant au niveau communautaire et à domicile, en dehors de toute contre-indication, est le suivant :

- artésunate + amodiaquine

Article 7

Chez les groupes à risque, en dehors de toute contre-indications, le schéma de prévention du paludisme est le suivant :

- femmes enceintes : traitement préventif intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine, par voie orale.
- personnes provenant des zones non impaludées : méfloquine, atovaquone-proguanil ou doxycycline.

Article 8

Le schéma thérapeutique interdit l'utilisation des dérivés de l'artémisinine et de toute autre molécule en monothérapie en dehors des cas mentionnés aux articles 3, 4 et 7.

Article 9

L'enregistrement, et l'utilisation de toute autre nouvelle molécule ou combinaison de molécules antipaludiques en dehors des molécules recommandées dans le présent schéma thérapeutique, sont interdits en Côte d'Ivoire.

Article 10

Le document de directives donne pour chaque niveau de la pyramide sanitaire, les indications sur les molécules recommandées, les indications spécifiques, les doses efficaces retenues et la gestion de tous les autres cas particuliers.

Article 11

Les mesures suivantes accompagnent la mise en place du nouveau schéma thérapeutique :

- Opérationnalité de la pharmacovigilance depuis les établissements sanitaires jusqu'au niveau communautaire ;
- Mise en œuvre d'un plan de formation prenant en compte les prescripteurs, les dispensateurs et les agents de santé communautaires ;
- Création d'un comité d'experts chargé de faire le suivi/évaluation des recommandations, de rendre compte périodiquement de la mission et proposer les actions ou mesures idoines.

Article 12

Le présent arrêté, qui abroge toutes dispositions antérieures contraires, sera publié au Journal Officiel de la République de Côte d'Ivoire.

Fait à Abidjan, le 3 SEP 2010

AMPLIATIONS :

Présidence de la République
Préfecture
Secrétariat Général du Gouvernement
Tous Ministères
Cabinet du Ministre
Toutes Directions du MSHP
Tous EPN du MSHP
Tous ordres de la Santé
Toutes Institutions de Formation et Recherche
Toutes Directions Régionales
Tous Districts Sanitaires
Contrôleur Financier auprès du MSHP
IGSHP
Archives
JORCI


Dr. AKA AOUELE



MINISTERE DE LA SANTE
ET DE LA LUTTE CONTRE LE SIDA

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
UNION – DISCIPLINE – TRAVAIL

ARRETE N° 097/CAB/MSLS du 14 JUIL 2014, modifiant l'arrêté 144/MSHP/CAB/du 23 septembre 2010 portant institution d'un schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme en Côte d'Ivoire.

LE MINISTRE DE LA SANTE ET DE LA LUTTE CONTRE LE SIDA

- Vu la Constitution ;
- Vu le décret n° 2011-426 du 30 novembre 2011 portant organisation du Ministère de la Santé et de la Lutte contre le Sida ;
- Vu le décret n°2012-1118 du 21 novembre 2012 portant nomination du Premier Ministre ;
- Vu le Décret n°2012-1119 du 22 novembre 2012, portant nomination des membres du gouvernement tel que modifié par les décrets n°2013-505 du 23 juillet 2013, n°2013-784, n°2013-785, n°2013-786 du 19 novembre 2013 ;
- Vu le décret n°2013-506 du 25 juillet 2013 portant attributions des membres du gouvernement ;
- Vu l'arrêté n° 028MSP/CAB du 08 février 2002 portant détermination de la pyramide sanitaire et répartition des établissements et services publics sanitaires ;
- Vu l'arrêté n° 024/CAB/MSHP du 12 janvier 2007 portant institution d'un schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme en Côte d'Ivoire ;
- Vu l'arrêté n° 170/MEMSP/CAB du 21 juin 2007, portant organisation et fonctionnement du Programme National de Lutte contre le Paludisme modifié par l'arrêté n°311/MEMSP/CAB du 04 octobre 2007 ;
- Vu l'arrêté n° 103 MSHP/CAB du 19 octobre 2008 portant création, attribution, organisation et fonctionnement du Comité National d'Evaluation du schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme ;
- Vu l'arrêté n° 144/MSHP/CAB du 23 septembre 2010 modifiant l'arrêté n° 24/CAB/MSHP du 12 janvier 2007 portant institution d'un schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme en Côte d'Ivoire ;

Considérant les nécessités de santé publique.

ARRETE

Article 1

Le présent arrêté a pour objet de modifier l'arrêté n° 144/MSHP/CAB du 23 septembre 2010 portant modification de l'arrêté instituant un schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme en Côte d'Ivoire.

Article 2

Le présent arrêté prend en compte les différentes formes de paludisme ainsi présentées :

- Le paludisme simple qui se définit par la présence d'une fièvre avec une goutte épaisse et frottis sanguin positif ou un test de diagnostic rapide positif, sans aucun signe de gravité ;
- Le paludisme grave qui se définit comme un cas de paludisme confirmé par la présence de Plasmodium falciparum à l'examen du frottis sanguin avec au moins un des signes de gravité notés dans le document de directives sur la prise en charge du paludisme ;

Le paludisme chronique qui se définit comme un paludisme viscéral évolutif ou une splénomégalie palustre hyperactive.

Article 3

Le schéma thérapeutique à tous les niveaux de la pyramide sanitaire, en cas de paludisme simple en dehors de la femme enceinte est le suivant : ARTESUNATE + AMODIAQUINE ou ARTHEMETHER + LUMEFANTRINE par voie orale.

En cas d'échec thérapeutique ou de contre-indication à ces deux médicaments et seulement lorsqu'il n'est pas possible de référer le malade: QUININE par voie orale

Article 4

Le schéma thérapeutique en cas de paludisme simple chez la femme enceinte est le suivant :

QUININE par voie orale, quel que soit l'âge gestationnel.

En cas de non disponibilité de la quinine orale et uniquement au 2^e ou 3^e trimestre de la grossesse : ARTESUNATE+AMODIAQUINE ou ARTHEMETHER+LUMEFANTRINE par voie orale.

Article 5

Le schéma thérapeutique au niveau communautaire et à domicile pour la prise en charge du paludisme simple, en dehors de toute contre-indication (allergie, 1^{er}

trimestre de la grossesse) est le suivant : ARTESUNATE + AMODIAQUINE ou ARTEMETHER + LUMEFANTRINE par voie orale.

Article 6

Le schéma thérapeutique en cas de paludisme grave repose sur l'utilisation de l'un des antipaludiques suivants : ARTESUNATE injectable par voie intra veineuse ou ARTEMETHER injectable par voie intra musculaire ou QUININE injectable par voie intra veineuse.

Article 7

Dans les établissements sanitaires de premier contact et dans la communauté, lorsque la prise en charge du patient n'est pas possible notamment en cas de paludisme grave, le traitement antipaludique à administrer avant la référence en particulier pour les enfants âgés de moins de 5 ans, est le suivant : ARTESUNATE 50 mg par voie rectale.

Article 8

Le schéma thérapeutique pour les formes chroniques du paludisme à tous les niveaux de la pyramide sanitaire est le suivant : ARTESUNATE + AMODIAQUINE ou ARTEMETHER + LUMEFANTRINE puis SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE par voie orale.

Article 9

En plus de l'utilisation régulière de la moustiquaire imprégnée d'insecticide, le schéma de prévention du paludisme chez les groupes à risque en dehors de toute contre-indication est le suivant :

- **Femmes enceintes** : Traitement Préventif Intermittent (TPI) à partir du 2^e trimestre de la grossesse avec la SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE par voie orale en trois doses.
- **Femmes enceintes VIH positif sans cotrimoxazole** : Traitement Préventif Intermittent (TPI) à partir du 2^e trimestre de la grossesse avec la SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE par voie orale en trois doses.
- **Femmes enceintes VIH positif sous cotrimoxazole** : Traitement Préventif Intermittent avec la SULFADOXINE-PYRIMETHAMINE **non recommandé**
- **Personnes provenant des zones non impaludées** : MEFLOROQUINE ou ATOVAQUONE-PROGUANIL ou DOXYCYCLINE par voie orale.

Article 10

Afin de préserver l'efficacité de la sulfadoxine –pyriméthamine, seule molécule recommandée pour le Traitement Préventif Intermittent (TPI) du paludisme pendant la grossesse, son utilisation doit strictement être réservée à la femme enceinte sauf en présence de formes chroniques du paludisme.

Article 11

L'utilisation en monothérapie des dérivés de l'artémisinine et de toute autre molécule pour le traitement ou la prévention du paludisme en dehors des cas mentionnés aux articles 3,4,6,7,8 et 9 n'est pas recommandé.

Article 12

L'utilisation de toute molécule en dehors des molécules retenues dans ce schéma thérapeutique n'est pas recommandée.

Toutefois, l'enregistrement et l'utilisation d'autres molécules devront préalablement être soumis à la validation du Groupe Scientifique d'Appui au PNLP et de la commission thérapeutique de la DPM.

Article 13

Des directives indiquant pour chaque niveau de la pyramide sanitaire les molécules recommandées, les indications spécifiques, les doses efficaces retenues et la gestion de tous les autres cas particuliers accompagneront cet arrêté.

Article 14

Les mesures suivantes accompagnent la mise en place de ces schémas thérapeutiques :

- La maîtrise des stocks des médicaments entrant dans le schéma thérapeutique;
- L'opérationnalisation de la pharmacovigilance à tous les niveaux de la pyramide sanitaire et au niveau communautaire ;
- Le renforcement des capacités des prescripteurs et dispensateurs des secteurs public, privé et confessionnel ainsi que des agents de santé communautaire ;
- La supervision des prestataires des secteurs public, privé et confessionnel
- Le suivi et l'évaluation de la mise en œuvre
- L'évaluation régulière de l'efficacité et de la tolérance des molécules recommandées

Article 15

Le présent arrêté, qui abroge toutes dispositions antérieures contraires et qui prend effet à compter de sa date de signature, sera publié au Journal Officiel de la République de Côte d'Ivoire.

Ampliations :

- Présidence de la République
- Primature
- Secrétariat Général du Gouvernement
- Tous Ministères
- Cabinet du MSLS
- Directions et services du MSLS concernés
- JORCI



Dr Raymonde GODOU COFFIE

Annexe 3 : fiche d'enquête

PRESCRIPTEURS

I- IDENTIFICATION :

I-1- Centre de Santé :

I-2- Prescripteur :

Médecin (1).....

Infirmier (2).....

Sage-femme(3).....

II- PRATIQUES THERAPEUTIQUES DU PALUDISME :

II- 1- Paludisme simple.

Oui = 1

;

Non = 0

II-1-1- Lesquels des médicaments ci-après prescrivez-vous habituellement ?

Nivaquine® (Chloroquine) :.....

Arinate® (artesunate) :

Halfan® (halofantrine) :

Camoquin® (amodiaquine) :.....

Lariam® (Méfloquine) :

Artem® 50 (Artéméther) :

Malather® (artéméther) :.....

Fansidar® (sulfadoxine – pyrinethamine) :.....

Quinimax® (quinine) :.....

Coartem® (artéméther – Luméfantrine) :.....

Arsiquinoforme® (quinine) :.....

Coarsucam® (artésunate-amodiaquine) :.....

Paluject® (quinine) :.....

Dualkin® (sulfalène-P-amodiaquine) :.....

Résochin® (quinine) :.....

Artéquin® (artésunate-méfloquine) :.....

Cotexcin® (Dihydroartémisinine).....

Duo-Cotexcin® (Dihydroartémisinine-Pipéraquline)

Camoquin-plus® (artésunate-amodiaquine) :.....

Autres (à préciser)

II-1-2- Quelles sont les raisons qui motivent votre choix ?

Efficacité :..... Disponibilité :..... Bonne tolérance :.....
 Conseil des visiteurs médicaux :..... Accessibilité financière :.....
 Autres (à préciser) :.....

II-1-3- Précisez les formes galéniques utilisées :

Comprimé :..... Sirop :..... Sachet :.....
 Suppositoire :..... injectable IM :..... Injectable IV :.....

II-1-4- Donnez les raisons de votre choix :

Age du patient :..... Accessibilité financière :.....
 Rapidité d'action :..... L'état clinique du patient :.....
 Autre à préciser :

II-1-5- Prescription antipaludique

Antipaludique le plus prescrit	Forme galénique	Posologie	Durée du Traitement

II-1-6- Diagnostic du paludisme simple :

II-1-6-1- Citer les symptômes qui selon-vous traduisent un paludisme simple.

Fièvre :..... Courbatures :.....
 Myalgies :..... Céphalée :.....
 Nausée :..... Douleur Abdominale :.....
 Vomissement..... Diarrhée :.....
 Autres (à préciser) :.....

II-2- Paludisme grave.

II-2-1- Lesquels des médicaments ci-après prescrivez-vous habituellement ?

Nivaquine® (Chloroquine) :..... Arinate® (artesunate) :.....

- Halfan[®] (halofantrine) : Camoquin[®] (amodiaquine) :
- Lariam[®] (Méfloquine) : Artem[®] 50 (Artéméther) :
- Malather[®] (artéméther) : Fansidar[®] (sulfadoxine – pyrinethamine) :
- Quinimax[®] (quinine) : Coartem[®] (artéméther – Luméfantrine) :
- Arsiquinoforme[®] (quinine) : Coarsucam[®] (artésunate-amodiaquine) :
- Paluject[®] (quinine) : Dualkin[®] (sulfalène-P-amodiaquine) :
- Résochin[®] (quinine) : Artéquin[®] (artésunate-méfloquine) :
- Cotexcin[®] (Dihydroartémisinine)..... Duo-Cotexcin[®] (Dihydroartémisinine-Pipéraquline)
- Camoquin-plus[®] (artésunate-amodiaquine) :

Autres (à préciser)

II-2-2- Précisez-les raisons de votre choix.

- Efficacité : Disponibilité : Bonne tolérance :
- Conseil des visiteurs médicaux : Accessibilité financière :

Autres (à préciser) :

II-2-3- Précisez la forme galénique.

- Comprimé : Sirop : Sachet :
- Suppositoire : injectable IM : Injectable IV :

II-2-4- Donnez les raisons de votre choix :

- Age du patient : Accessibilité financière :
- Rapidité d'action : L'état clinique du patient :

Autre à préciser :

II-2-5- Donnez les signes d'un paludisme grave.

- Fièvre : Courbatures : Myalgies :

- Céphalée :..... Nausée :..... Convulsions répétées :.....
- Détresse respiratoire :..... Ictère (jaunisse) :..... Déshydratation :.....
- Urines foncées :..... Oligo-anurie :..... Trouble de la conscience :.....
- Prostration Anémie sévère :.....

II-2-6- Prescription antipaludique

Antipaludique le plus prescrit	Forme galénique	Posologie	Durée du Traitement

III - CHIMIOPROPHYLAXIE

III-1- Lesquels des médicaments ci-après prescrivez-vous habituellement ?

- Nivaquine® (Chloroquine) :..... Arinate® (artesunate) :
- Halfan® (halofantrine) : Camoquin® (amodiaquine) :.....
- Lariam® (Méfloquine) : Artem® 50 (Artéméther) :.....
-
- Malather® (artéméther) :..... Fansidar® (sulfadoxine – pyrinethamine) :.....
- Quinimax® (quinine) :..... Coartem® (artéméther – Luméfantrine) :.....
- Arsiquinoforme® (quinine) :..... Coarsucam® (artésunate-amodiaquine) :.....
- Paluject® (quinine) :..... Dualkin® (sulfalène-P-amodiaquine) :.....
- Résochin® (quinine) :..... Artéquin® (artésunate-méfloquine) :.....
- Cotexcin® (Dihydroartémisinine)..... Duo-Cotexcin® (Dihydroartémisinine-Pipéraquline)
- Camoquin-plus® (artésunate-amodiaquine) :.....

Autres (à préciser)

III-2- Quelles sont les raisons qui motivent votre choix ?

Efficacité :..... Disponibilité :..... Bonne tolérance :.....
Conseil des visiteurs médicaux :..... Accessibilité financière :.....
Autres (à préciser) :.....

III-3- Précisez les formes galéniques utilisées :

Comprimé :..... Sirop :..... Sachet :.....
Suppositoire :..... injectable IM :..... Injectable IV :.....

III-4- Donnez les raisons de votre choix :

Age du patient :..... Accessibilité financière :.....
Rapidité d'action :..... L'état clinique du patient :.....
Autre à préciser :

IV- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU PALUDISME

IV-1 : La recherche de Plasmodium est-elle exigée avant toute prescription
médicamenteuse ?.....

Si Oui ; Précisez l'examen demandé :

Frottis Sanguin :..... QBC :.....
Goutte Epaisse :..... Test rapide :.....
Autres (à préciser) :

Si Non ; Précisez pourquoi.

.....
.....

V- QUELLES SONT VOS SOURCES D'INFORMATION SUR LES ANTIPALUDIQUES.

Visites des délégués médicaux :..... Revues spécialisées :.....
Revue spécialisées :..... Enseignement continue :.....
Dictionnaire Vidal :.....
Autre (à préciser) :

VI- PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME

1- Saviez-vous qu'il existe un Protocole thérapeutique national de prise en charge du paludisme :.....

2- Si Oui indiquez la conduite à tenir devant :

- un paludisme simple.

.....
.....

Appréciation : réponse correcte (1) ; réponse incomplète (2) ; réponse incorrecte (3).....

- un paludisme grave.

.....
.....

Appréciation : réponse correcte (1) ; réponse incomplète (2) ; réponse incorrecte (3).....

- Chimio prophylaxie

.....
.....

Appréciation : réponse correcte (1) ; réponse incomplète (2) ; réponse incorrecte (3).....

Annexe 4 : fiche d'enquête

PATIENTS

I- IDENTIFICATION DU MALADE

Age :

Sexe :

Centre de Santé :

Poids :

II- IDENTIFICATION DU PRESCRIPTEUR

Médecin

Infirmier

Sage-femme

III- OBSERVANCE DU TRAITEMENT

Antipaludique Prescrit	Forme galénique	Posologie	Durée du Traitement

RESUME

L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'en 2015, 3,2 milliards de personnes environ, soit près de la moitié de la population mondiale, étaient exposées au risque de contracter le paludisme. La découverte de l'artémisinine et de ses dérivés fournit une classe d'antipaludiques très efficace qui révolutionne le traitement du paludisme. Pour augmenter leur efficacité et retarder l'apparition des résistances, les dérivés de l'artémisinine sont administrés en association avec une autre molécule, donnant lieu aux combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA).

La prise en charge de la maladie apparaît comme un élément fondamental et indispensable de la lutte antipaludique. Fort des tous les éléments sus-cités, le respect du protocole de prise en charge du paludisme apparaît comme un moyen de protéger ces nouvelles molécules et surtout un élément important pour faire reculer cette pandémie.

Notre objectif général était d'évaluer la qualité de la prescription des antipaludiques par le personnel médical de l'Hôpital Général de Toumodi.

Notre étude, de type transversal, descriptif s'est déroulée du 01/10/13 au 31 /03/14 à l'hôpital général de Toumodi (HGT). Elle a porté sur le personnel de santé en charge des consultations et aussi sur les patients venus en consultation, mais également les parents des patients quand il s'agissait d'enfants de 0 à 5 ans.

La fièvre a été le symptôme le plus important aussi bien pour le paludisme simple que grave.

Le traitement du paludisme simple est effectué majoritairement avec les CTA, avec une préférence des prescripteurs pour l'association artémether + luméfantine.

Pour le paludisme grave, le traitement a été réalisé soit par la quinine sous forme de perfusion, soit par l'artémether injectable. Les durées de traitement ont été respectées pour la majorité des molécules.

L'efficacité a été la raison qui a motivé le plus le choix des molécules pour le traitement du paludisme.

L'évaluation du protocole thérapeutique de prise en charge du paludisme est très