

BURKINA FASO

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

=====

UFR/SDS

(Unité de formation et de recherche/Sciences de la Santé)

SECTION MEDECINE

=====

Année universitaire 2001-2002

Thèse N° 45

**TOLERANCE CARDIO-VASCULAIRE CLINIQUE ET
ELECTROCARDIOGRAPHIQUE DES TRAITEMENTS
ANTIPALUDIQUES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS
DE CARDIOPATHIES :**



**ETUDE DE 207 CAS AU CENTRE HOSPITALIER NATIONAL YALGADO
OUEDRAOGO.**

THESE :

Présentée et soutenue publiquement le 19 Décembre 2001

Pour l'obtention du Grade de **DOCTEUR EN MEDECINE**

(DIPLOME D'ETAT)

Par

BORO THEODORE

Né le 08 Novembre 1973 à Tougan

JURY :

Directeur de thèse :
Pr. Pierre I. GUISSOU

Président : Pr. Ag. Adama LENGANI

Co-Directeur :
Dr. Ali NIAKARA

Membres : Dr. Ali NIAKARA
Dr. André K. SAMADOULOUYOU
Dr. Laurent OUEDRAOGO

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

Unité de formation et de Recherche
des Sciences de la Santé
(UFR/SDS)

LISTE DU PERSONNEL ADMINISTRATIF

| | |
|--|----------------------------------|
| Directeur | Pr. Amadou SANOU |
| Directeur Adjoint | Pr. Ag. Y. Joseph DRABO |
| Directeur de la Section Pharmacie | Pr. I. Pierre GUISSOU |
| Directeur des Stages de la Section Médecine | Pr. Ag. Y. Joseph DRABO |
| Directeur des Stages de la Section de Pharmacie | Dr OUEDRAOGO / Rasmata TRAORE |
| Coordonnateur C.E.S. de Chirurgie | Pr. Amadou SANOU |
| Secrétaire Principal | M. TRAORE Fakouo |
| Chef de Service Administratif et Financier (CSAF) | Mme Christine NARE |
| Conservateur de la Bibliothèque | M. Salif YADA |
| Chef de la Scolarité | Mme Kadi ZERBO |
| Secrétaire du Directeur | Mlle Michèle K. ILBOUDO |
| Secrétaire du Directeur Adjoint | Mme KABRE Hakiéta |
| Audiovisuel | M. Alain Pascal PITROIPA |
| Reprographie | M. Abdoulaye BAGUIAN |
| Service Courrier | M. Ousmane SAWADOGO |

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR/SDS
AU TITRE DE L'ANNEE 2000 / 2001

ENSEIGNANTS PERMANENTS

Professeurs titulaires

| | |
|------------------------------------|--|
| Rambré Moumouni OUMINGA | Anatomie organogénèse et chirurgie |
| Hilaire TIENDREBEOGO (in memoriam) | Sémiologie et Pathologies médicales |
| Tinga Robert GUIGUEMDE | Parasitologie |
| Bobilwindé Robert SOUDRE | Anatomie-Pathologique |
| Amadou SANOU | Chirurgie Générale et Digestive |
| Innocent Pierre GUISSOU | Pharmacologie & Toxicologie |
| Bibiane KONE | Gynécologie - Obstétrique |
| Alphonse SAWADOGO | Pédiatrie |

Professeurs associés

| | |
|-----------------|-------------|
| Blaise KOUDOGBO | Toxicologie |
|-----------------|-------------|

Maîtres de Conférences

| | |
|---------------------------|---------------------------------|
| Julien YILBOUDO | Orthopédie - Traumatologie |
| Kongoré Raphaël OUEDRAOGO | Chirurgie - Traumatologie |
| François René TALL | Pédiatrie |
| Jean KABORE | Neurologie |
| Joseph Y. DRABO | Médecine Interne/Endocrinologie |
| Blaise SONDO | Santé Publique |
| Jean LANKOANDE | Gynécologie-Obstétrique |
| Issa SANOU | Pédiatrie |
| Ludovic KAM | Pédiatrie |

| | |
|----------------------|----------------------------------|
| Adama LENGANI | Néphrologie |
| Oumar TRAORE N°1 | Orthopédie-Traumatologie |
| Kampadilemba OUOBA | Oto Rhino Laryngologie |
| Piga Daniel ILBOUDO | Gastro-entérologie |
| Albert WANDAOGO | Chirurgie Pédiatrique |
| Adama TRAORE | Dermatologie Vénérologie |
| Mamadou SAWADOGO | Biochimie |
| Arouna OUEDRAOGO | Psychiatrie |
| Joachim SANOU | Anesthésie-Réanimation |
| Théophile L. TAPSOBA | Biophysique - Médecine Nucléaire |

Maitres-Assistants

| | |
|--------------------------|-------------------------|
| Lady Kadidiatou TRAORE | Parasitologie |
| Si Simon TRAORE | Chirurgie |
| Abdoulaye TRAORE | Santé Publique |
| Daman SANO | Chirurgie Générale |
| Patrice ZABSONRE | Cardiologie |
| Jean Gabriel OUANGO | Psychiatrie |
| Georges KI-ZERBO | Maladies Infectieuses |
| Rabiou CISSE | Radiologie |
| Blami DAO | Gynécologie Obstétrique |
| Alain BOUGOUMA | Gastro-Entérologie |
| Boubacar TOURE | Gynéco-Obstétrique |
| Michel AKOTIONGA | Gynécologie-Obstétrique |
| Rasmata OUEDRAOGO/TRAORE | Bactério-Virologie |

| | |
|-----------------------------|-----------------------|
| Alain ZOUBGA | Pneumologie |
| Boubacar NACRO | Pédiatrie |
| Abel KABRE | Neuro-Chirurgie |
| Maïmouna DAO / OUATTARA | ORL |
| Nicole Marie KYELEM / ZABRE | Maladies Infectieuses |
| Antoinette TRAORE / BELEM | Pédiatrie |
| Kapouné KARFO | Psychiatrie |
| Timothée KAMBOU | Chirurgie |
| Jean Baptiste NIKIEMA | Pharmacognosie |
| Ali NIAKARA | Cardiologie |

Assistants Chefs de cliniques

| | |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| T.Christian SANOU (in memoriam) | Oto Rhino Laryngologie |
| Doro SERME (in memoriam) | Cardiologie |
| Hamadé OUEDRAOGO | Anesthésie-Réanimation physiologie |
| Alexis ROUAMBA | Anesthésie-Réanimation physiologie |
| M. Théophile COMPAORE | Chirurgie |
| Y. Abel BAMOUNI | Radiologie |
| André K. SAMANDOULOGOU | Cardiologie |
| Rigobert THIOMBIANO | Maladies Infectieuses |
| Raphaël DAKOURE | Anatomie-Chirurgie |
| Robert O. ZOUNGRANA | Physiologie |
| Bobliwendé SAKANDE | Anatomie-Pathologique |
| Raphaël SANOU (in memoriam) | Pneumo-phtisiologie |

| | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| Oumar TRAORE N°2 (in memoriam) | Radiologie |
| Pingwendé BONKOUNGOU | Pédiatrie |
| Arsène M. D. DABOUE | Ophthalmologie |
| Nonfounikoun Dieudonné MEDA | Ophthalmologie |
| Athanase MILLOGO | Neurologie |
| Vincent OUEDRAOGO | Médecine du Travail |
| S. Christophe DA | Chirurgie |
| Nazinigouba OUEDRAOGO | Réanimation |
| Aurélien Jean SANON | Chirurgie |
| Claudine LOUGUE / SORGHO | Radiologie |
| Diarra YE / OUATTARA | Pédiatrie |
| Barnabé ZANGO | Chirurgie |
| L. Valerie Adélaïde NEBIE | Cardiologie |
| Blandine THIEBA | Gynécologie-Obstétrique |
| Abdel Karim SERME | Gastro-Entérologie |
| Moussa BAMBARA | Gynécologie-Obstétrique |
| Fatou BARRO | Dermatologie |
| Olga LOMPO | Anatomie Pathologique |
| Appolinaire SAWADOGO | Gastro-Entérologie |
| Martial OUEDRAOGO | Pneumo-Phtisiologie |
| Moussa KERE | Santé Publique |
| Laurent OUEDRAOGO | Santé Publique |
| Innocent NACOULMA | Orthopédie-Traumatologie |
| P. Antoine NIAMPA | Dermatologie |
| Françoise Danielle MILLOGO/TRAORE | Gynécologie-Obstétrique |

| | |
|-----------------------|---------------------------------|
| Z. Théodore OUEDRAOGO | Santé Publique |
| P. André KOALAGA | Gynécologie-Obstétrique |
| Emile BANDRE | Chirurgie générale et digestive |
| Syranyan SEKOULE | Psychiatrie |
| Dieudonné OUEDRAOGO | Chirurgie maxilo-faciale |

Assistants Biologistes des Hôpitaux

| | | |
|---------|---------|-------------------------|
| Lassina | SANGARE | Bactério-Virologie |
| Idrissa | SANOUE | Bactério-Virologie |
| Harouna | SANON | Hématologie/Immunologie |
| Issa | SOME | Chimie Analytique |
| Rasmané | SIEMDE | Galénique |
| Elie | KABRE | Biochimie |
| Jean | SAKANDE | Biochimie |

Assistants associés

| | |
|------------------|--------------------------------|
| Valérie MURAILLE | Galénique et Chimie-Analytique |
|------------------|--------------------------------|

ENSEIGNANTS NON PERMANENTS

UFR des Sciences de l'environnement et de la terre (UFR/SET)

et

UFR des Sciences exactes (UFR/ SE)

Professeurs Titulaires

| | |
|----------------------------------|---------------------------------|
| Alfred S. TRAORE | Immunologie |
| Akry COULIBALY | Mathématiques |
| Sita GUINKO | Botanique-Biologie Végétale |
| Guy V. OUEDRAOGO | Chimie Minérale |
| Laya SAWADOGO | Physiologie-Biologie Cellulaire |
| Laou Bernard KAM (in memorian) | Chimie |
| Patoin Albert OUEDRAOGO | Zoologie |

Maîtres de Conférences

| | | |
|----------|----------|--------------------------|
| Boukary | LEGMA | Chimie-Physique Générale |
| François | ZOUGMORE | Physique |

| | | |
|----------|---------|----------------------------|
| Adama | SABA | Chimie Organique |
| Philippe | SANKARA | Cryptogamie-Phytopharmacie |
| Gustave | KABRE | Biologie Générale |

Maîtres-Assistants

| | |
|-----------------------|--------------------------|
| Makido B. OUEDRAOGO | Génétique |
| Raymond BELEMTOUGOURI | T.P. Biologie Cellulaire |
| Drissa SANOU | Biologie Cellulaire |

Assistants

| | |
|---------------------------------|------------------------|
| Apolinaire BAYALA (in memoriam) | Physiologie |
| Jeanne MILLOGO | T.P. Biologie-Végétale |

Institut du Développement Rural (IDR)

Maîtres de Conférences

| | |
|---------------------------|-----------|
| Didier ZONGO | Génétique |
| Georges Annicet OUEDRAOGO | Biochimie |

**UFR des Sciences Economiques et de Gestion
(UFR/SEG)**

Maître-Assistant

| | |
|-------------------|------------------|
| Tibo Hervé KABORE | Economie-Gestion |
|-------------------|------------------|

**UFR des Sciences Juridiques Politiques
(UFR/SJP)**

Assistants

| | |
|-------------------|-------|
| Jean Claude TAITA | Droit |
|-------------------|-------|

ENSEIGNANTS VACATAIRES

| | |
|------------------|-------------------------|
| Aimé OUEDRAOGO | Ophtalmologie |
| R. Joseph KABORE | Gynécologie-Obstétrique |
| Dr Bruno ELOLA | Anesthésie-Réanimation |
| Dr Michel SOMBIE | Planification |

| | |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| M. GUILLET | Hydrologie |
| M. DAHOU (in mémoriam) | Hydrologie |
| Dr Bréhima DIAWARA | Bromatologie |
| Dr Annette OUEDRAOGO | Stomatologie |
| Dr Adama THIOMBIANO | Législation Pharmaceutique |
| Dr Sidiki TRAORE | Galénique |
| Mr Mamadou DIALLO | Anglais |
| Dr Badioré OUATTARA | Galénique |
| Dr Alassane SICKO | Anatomie |
| Dr Aline TIENDREBEOGO | Chimie Analytique et contrôle médic. |
| Dr Noël ZAGRE | Nutrition |
| Dr Maminata TRAORE / COULIBALY | Biochimie |
| Dr Seydou SOURABIE | Pharmacognosie |
| Dr Félix KINI | Chimie |
| Dr Lamine OUEDRAOGO | Biologie Cellulaire |
| Dr Marie Françoise OUEDRAOGO | Mathématiques |
| Mme Cecile OUEDRAOGO | Anglais |

ENSEIGNANTS MISSIONNAIRES

A.U.P.E.L.F.

| | |
|--------------------------|--------------------------------|
| Pr. Lamine DIAKHATE | Hématologie (Dakar) |
| Pr. Abibou SAMB | Bactério-Virologie (Dakar) |
| Pr. José Marie AFOUTOU | Histologie-Embryologie (Dakar) |
| Pr. Mbayang NDIAYE-NIANG | Physiologie (Dakar) |
| Pr. E. BASSENE | Pharmacognosie (Dakar) |
| Pr. M. BADIANE | Chimie Thérapeutique (Dakar) |

Pr B. FAYE

Pharmacologie (Dakar)

O.M.S.

Dr Jean-Jacques BERJON

Histologie-Embryologie
(Creteil)

Dr Frédéric GALLEY

Anatomie Pathologique (Lille)

Dr Moussa TRAORE

Neurologie (Bamako)

Pr. Auguste KADIO

Pathologies infectieuses et
parasitaires (Abidjan)

Pr Jean Marie KANGA

Dermatologie (Abidjan)

Pr. Arthur N'GOLET

Anatomie Pathologique (Brazzaville)

Mission Française de Coopération

Pr. Etienne FROGE

Médecine Légale

Pr AYRAUD

Histologie-Embryologie

Pr Raphaël DARBOUX

Histologie-Embryologie

Pr. Henri MOURAY

Biochimie (Tours)

Pr. Denis WOUESSI DJEWE

Pharmacie Galénique (Grenoble / France)

Mission de l'Université Libre de Bruxelles
(ULB)

Pr. Marc VAN DAMME

Chimie Analytique-Biophysique

Pr. Viviane MOES

Galénique

DEDICACES

A Dieu Le Tout puissant, Miséricordieux,

Bénissez mes parents, et tous les autres qui m'accordent aide et sympathie. Déblayez le reste du chemin.

A mes grands-parents,

C'est grâce à vous que mes parents et moi sommes aujourd'hui ce que vous avez toujours souhaité. Seul Le Tout Puissant saura récompenser à sa juste valeur votre bienfait. Priez toujours pour nous.

A Papa et Maman,

Je n'ai aucune prétention de vouloir vous rendre hommage. Les termes convenables me manqueront certainement. Vous représenterez toujours pour moi le modèle de vie familiale affectueuse et harmonieuse, avec tout l'altruisme et la modestie qui vous emplissent. Je ne puis évaluer l'amour que j'ai pour vous. Dieu fasse de vous des vieillards heureux et paisibles.

A ma grand-tante Na-Boumbou,

Tu n'a cessé de t'inquiéter et de prier pour moi depuis le berceau. Chacune de nos retrouvailles te rajeunit de quelques années. Tu es pour moi plus qu'une grand-mère. Dieu te bénisse.

A mon oncle Martin et ma tante Soukounini,

Votre affection, vos conseils et vos encouragements m'ont toujours été d'un grand apport. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

A ma tante Bibata (in mémoriam),

Pour toute la tendresse dont tu m'as couverte. Je ne t'oublierai jamais. Reposes en paix auprès du Seigneur.

A mon cousin Bouba,

La vie est faite de joies, mais surtout d'épreuves. Apprends à les surmonter. La récompense est au bout de nos peines. J'ai foi en tes capacités.

A tous mes oncles, tantes, cousins, et cousines,

Sincères reconnaissances et profond attachement. Soyons toujours unis.

A Ami,

Ma bien aimée. Ton affection et ta compréhension m'ont été indispensables dans la réalisation de ce travail. Sois assurée de la pureté de mes sentiments.

A mes amis d'enfance,

Serge AN, Hermann, Philippe T, Sawass, Galiam, Macaire, Alexis, Philibert, Adama, Noël, Laure, Joëlle. Soyons toujours unis.

A mes amis et camarades d'université,

Serge AS, Maurice, Zampa, Edgard, Philippe S, Manu, Samy, Bruno, Michaëlou, Edith, Sayouba, Aline, Hyacinthe, Bélemviré, Yibar, Noufou, Nathalie, Timi, Irène, Bénilde, Alice, Alizèta, Dominique Madou. Pour les expériences partagées au cours de notre formation universitaire, ou hospitalière.

Au Docteur Ali NIAKARA,

Pour la confiance que vous avez placée en nous, pour nous avoir assisté en tout temps et en tout lieu, ce travail est tout d'abord le vôtre. La récompense Divine seule sera à la hauteur de vos œuvres. Profonde admiration.

A tous mes enseignants du primaire et du secondaire.

A tous mes Maîtres d'université.

Au personnel du service de cardiologie.

A tous ceux qui souffrent du cœur, et dans leur cœur.

REMERCIEMENTS

Au Docteur Jean-Paul N. KABORE,

Vous avez guidé nos premiers pas dans la cardiologie. Votre immense culture médicale et votre amour sans limite pour le travail, n'ont d'égal que votre profond humanisme. Que Dieu récompense vos mérites.

Au Docteur André K. SAMADOULOGOU,

Vous avez toujours été auprès de nous lors de notre formation universitaire. Votre sympathie et votre constante disponibilité à l'égard des étudiants ont agrémenté l'apprentissage. Dieu vous bénisse.

Aux Docteurs Lucie NEBIE, Yves TOGUYENI et au personnel de la cardiologie,

Merci pour vos conseils et pour la qualité de l'encadrement dont nous avons bénéficié lors de nos stages hospitaliers. Poursuivez votre œuvre de bienfaisance pour les malades du cœur.

Au Docteur Evariste DABIRE,

Jamais je n'ai côtoyé aîné aussi sympathique et combatif. Que tes vœux les plus chers se réalisent. Merci pour ton soutien.

Au Docteur Léon SAWADOGO,

Pour ton amour du travail. Le temps que tu m'as consacré aux dépens de tes propres occupations te sera payé par la grâce de Dieu. Merci pour tout ce que tu m'as enseigné.

Au Docteur Seydou BELEMVIRE,

Merci pour ton assistance constante. Tes qualités humaines et professionnelles sont inestimables. Dieu guide toujours tes pas.

A Serge, Alexis, Hermann et Philibert,

Merci pour votre soutien moral, et votre assistance technique tout au long de ce travail. Vous avez agi comme seuls savent le faire les vrais amis. profondes reconnaissances.

A NOS MAITRES ET JUGES

A notre Maître et Président de jury,

le Professeur Adama LENGANI,

Professeur agrégé de Néphrologie à l'UFR/SDS,

Médecin néphrologue au centre hospitalier national Yalgado Ouédraogo.

Cher Maître, c'est un insigne honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse malgré vos multiples occupations. Nous avons eu la chance de bénéficier de vos immenses connaissances théoriques et pratiques. Nous garderons de vous l'image d'un Maître compétent, disponible et modeste. Trouvez ici l'expression de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

le Docteur André K. SAMADOULOUGOU

Maître assistant à l'UFR/SDS,

Médecin cardiologue au centre hospitalier national Yalgado Ouédraogo.

Cher Maître, votre disponibilité, vos compétences pratiques ainsi que la haute qualité de votre enseignement font de vous un Maître estimé des étudiants. Vous nous avez fait honneur en acceptant de juger notre travail. Acceptez l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Juge,

le Docteur Laurent OUEDRAOGO,

Maître assistant à l'UFR/SDS,

Médecin de santé publique.

Cher Maître, nous sommes honorés par votre présence dans le jury de notre thèse, malgré vos multiples occupations. Votre ardeur au travail et l'intérêt que vous portez à la formation des étudiants, forcent l'admiration. Profonde reconnaissance.

A notre Maître et Co-Directeur de thèse,

le Docteur Ali NIAKARA,

Ancien interne des hôpitaux de Paris,

D.E.S. de Cardiologie,

D.E.S.C. de Réanimation médicale,

D.U. d'Echocardiographie,

D.I.U. de Stimulation cardiaque,

Maître assistant à l'UFR/SDS.

Cher Maître, votre disponibilité incommensurable et votre assistance permanente ont permis l'aboutissement de ce travail. Votre immense culture médicale et votre rigueur au travail nous ont toujours impressionnées. Vous êtes l'exemple type de l'efficacité dans la discrétion. Le noyau de nos connaissances médicales que nous nous efforcerons toujours de consolider, n'est que le fruit de votre encadrement sans faille. Notre ambition sera de suivre votre itinéraire académique. Puisse nous vous assurer de notre déférent attachement.

A notre Maître et Directeur de thèse,

le Professeur Pierre I. GUISSOU,

Professeur titulaire de Pharmacologie et de Toxicologie,

Directeur de la section Pharmacie de l'UFR/SDS.

Cher Maître, malgré vos multiples occupations, vous avez accepté de diriger ce travail. Que d'honneur. Tout au long de notre cursus, nous avons eu le privilège de bénéficier de la haute qualité de votre enseignement. Vos compétences sans bornes et votre rigueur scientifique font de vous un chercheur émérite. Qu'il nous soit permis de vous adresser nos sincères remerciements.

Par délibération, l'Unité de formation et de recherche des Sciences de la Santé a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|-------------------------|---|
| BAV : | bloc auriculo-ventriculaire |
| BBD : | bloc de branche droit |
| BBG : | bloc de branche gauche |
| CMD : | cardiomyopathie dilatée |
| DTD VG : | diamètre télédiastolique du ventricule gauche |
| DTS VG : | diamètre télésystolique du ventricule gauche |
| ECG : | électrocardiogramme |
| ECGque : | électrocardiographique |
| ESV : | extrasystoles ventriculaires |
| FR : | fraction de raccourcissement |
| g : | gramme |
| g/dl : | gramme par décilitre |
| IEC : | inhibiteurs de l'enzyme de conversion |
| kg : | kilogramme |
| mg/kg : | milligramme par kilogramme |
| mm : | millimètre |
| mm³ : | millimètre cube |
| mmHg : | millimètre de mercure |
| mmol/l : | millimôle par litre |
| PAD : | pression artérielle diastolique |
| PAS : | pression artérielle systolique |
| μmol/l : | micromôle par litre |
| VG : | ventricule gauche |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau I : médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT, avec lesquels les antipaludiques ne devraient pas être associés | 21 |
| Tableau II : répartition des pathologies cardio-vasculaires selon le type clinique..... | 36 |
| Tableau III : répartition des anomalies ECGue rencontrées chez 207 patients..... | 37 |
| Tableau IV : répartition des anomalies échocardiographiques chez 70 patients..... | 38 |
| Tableau V : répartition des médicaments cardio-vasculaires administrés chez 207 patients..... | 41 |
| Tableau VI : répartition des traitements antipaludiques chez les 207 patients..... | 41 |
| Tableau VII : répartition des manifestations cardio-vasculaires survenues au cours des traitements antipaludiques selon le degré d'imputation | 42 |
| Tableau VIII : répartition des manifestations cardio-vasculaires cliniques dues aux antipaludiques | 43 |
| Tableau IX : prévalences des manifestations cardio-vasculaires dues aux antipaludiques selon le médicament utilisé | 46 |
| Tableau X : fréquence de l'hypotension artérielle due aux antipaludiques selon la préexistence ou non d'anomalies à l'ECG initial..... | 49 |
| Tableau XI : fréquence de l'hypotension artérielle due aux antipaludiques selon la préexistence ou non d'anomalies échocardiographiques..... | 49 |
| Tableau XII : fréquence de l'hypotension artérielle due aux antipaludiques selon l'ionogramme sanguin | 50 |
| Tableau XIII : fréquence de l'hypotension artérielle due aux antipaludiques selon l'association ou non de médicaments cardio-vasculaires..... | 51 |
| Tableau XIV : fréquence de la bradycardie due aux antipaludiques selon la préexistence ou non d'anomalies à l'ECG initial..... | 53 |
| Tableau XV : fréquence de la bradycardie due aux antipaludiques selon la préexistence ou non d'anomalies échocardiographiques | 54 |
| Tableau XVI : fréquence de la bradycardie due aux antipaludiques selon l'ionogramme sanguin | 54 |

| | |
|--|----|
| Tableau XVII : fréquence de la bradycardie due aux antipaludiques selon l'association ou non de médicaments cardio-vasculaires..... | 55 |
| Tableau XVIII : fréquence de la décompensation cardiaque aiguë due aux antipaludiques selon la préexistence ou non d'anomalies à l'ECG initial..... | 58 |
| Tableau XIX : fréquence de la décompensation cardiaque aiguë due aux antipaludiques selon la préexistence ou non d'anomalies échocardiographiques | 58 |
| Tableau XX : fréquence de la décompensation cardiaque aiguë due aux antipaludiques selon l'ionogramme sanguin | 59 |
| Tableau XXI : fréquence de la décompensation cardiaque aiguë due aux antipaludiques selon l'association ou non de médicaments cardio-vasculaires..... | 60 |
| Tableau XXII : fréquence de l'allongement du QT dû aux antipaludiques selon la préexistence ou non d'anomalies à l'ECG initial..... | 63 |
| Tableau XXIII : fréquence de l'allongement du QT dû aux antipaludiques selon la préexistence ou non d'anomalies échocardiographiques | 63 |
| Tableau XXIV : fréquence de l'allongement du QT dû aux antipaludiques selon l'ionogramme sanguin | 64 |
| Tableau XXV : fréquence de l'allongement du QT dû aux antipaludiques selon l'association ou non de médicaments cardio-vasculaires..... | 65 |
| Tableau XXVI : fréquence d'évolution défavorable des patients selon la présence ou non de manifestations cardio-vasculaires cliniques dues aux antipaludiques | 67 |
| Tableau XXVII : fréquence d'évolution défavorable des manifestations cardio-vasculaires cliniques dues aux antipaludiques selon les facteurs biologiques | 69 |
| Tableau XXVIII : fréquence d'évolution défavorable des manifestations cardio-vasculaires cliniques selon la préexistence ou non d'anomalies à l'ECG initial..... | 70 |
| Tableau XXIX : fréquence d'évolution défavorable des manifestations cardio-vasculaires cliniques selon la préexistence ou non d'anomalies échocardiographiques..... | 70 |
| Tableau XXX : fréquence d'évolution défavorable des manifestations cliniques dues aux antipaludiques selon l'association ou non de médicaments cardio-vasculaires | 71 |

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1 : imputation : méthode de Karch et Lasagna | 29 |
| Figure 2 : répartition des patients selon l'âge et le sexe | 33 |
| Figure 3 : répartition des signes cliniques du paludisme | 34 |
| Figure 4 : répartition des symptômes cardio-vasculaires..... | 35 |
| Figure 5 : fréquence de l'hypotension artérielle due aux antipaludiques selon la cardiopathie sous-jacente | 48 |
| Figure 6 : fréquence de la bradycardie due aux antipaludiques selon la cardiopathie sous-jacente | 52 |
| Figure 7 : fréquence de la décompensation cardiaque aiguë due aux antipaludiques selon la cardiopathie sous-jacente | 57 |
| Figure 8 : fréquence de l'allongement du QT dû aux antipaludiques selon la cardiopathie sous-jacente..... | 62 |

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-------------------|
| INTRODUCTION..... | 1 |
| ENONCE DU BROBLEME..... | 2 |
| GENERALITES..... | 3 |
| <i>I – RAPPEL SUR LES MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES.....</i> | <i>4</i> |
| I – 1 – Alcaloïdes du quinquina..... | 4 |
| I – 2 – Amino-4-quinoléines..... | 5 |
| I – 3 – Aryl-amino-alcools..... | 6 |
| I – 4 – Antifoliques, antifoliniques..... | 6 |
| I – 5 – Les associations fixes..... | 7 |
| I – 6 – Antibiotiques..... | 8 |
| I – 7 – Quinghaosu et dérivés..... | 9 |
| I – 8 – Les gamétocitocides..... | 9 |
| <i>II – PROTOCOLES THERAPEUTIQUES</i> | <i>10</i> |
| II – 1 – Notions générales | 10 |
| II – 2 – Paludisme à Plasmodium falciparum | 11 |
| II – 2 – 1 – Paludisme simple | 11 |
| II – 2 – 2 – Paludisme grave et compliqué | 12 |
| II – 3 – Paludismes à Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, ou Plasmodium malariae.... | 13 |
| <i>III – CŒUR ET PALUDISME.....</i> | <i>13</i> |
| III – 1 – Manifestations cardio-vasculaires au cours de l'accès palustre..... | 13 |
| III – 1 – 1 – Etiopathogénie..... | 13 |
| III – 1 – 2 – Anatomopathologie..... | 14 |
| III – 1 – 3 – Les signes cardiaques au cours de l'accès palustre..... | 14 |
| III – 1 – 4 – Les signes cardio-vasculaires des autres manifestations palustres..... | 15 |
| III – 2 – L'accès palustre chez le cardiaque..... | 16 |
| <i>IV – RISQUES THERAPEUTIQUES CARDIO-VASCULAIRES DES ANTIPALUDIQUES.....</i> | <i>16</i> |
| IV – 1 – Mécanismes de la cardiotoxicité des antipaludiques..... | 16 |
| IV – 2 – Risques cardio-vasculaires potentiels des antipaludiques..... | 17 |
| IV – 2 – 1 – Manifestations cliniques..... | 17 |
| IV – 2 – 2 – Manifestations électrocardiographiques (ECGque)..... | 18 |
| IV – 3 – Risques cardio-vasculaires chez le sujet cardiaque..... | 18 |
| IV – 3 – 1 – Manifestations cliniques..... | 18 |
| IV – 3 – 2 – Manifestations ECGque..... | 19 |
| IV – 4 – Facteurs pouvant induire ou majorer l'action cardiaque des médicaments antipaludiques..... | 20 |
| OBJECTIFS..... | 21 |
| METHODOLOGIE..... | 22 |
| <i>I – CADRE DE L'ETUDE.....</i> | <i>22.</i> |
| <i>II – TYPE ET PERIODE DE L'ETUDE.....</i> | <i>22</i> |

| | |
|---|-----------|
| III – MATERIEL ET METHODES..... | 22 |
| III – 1 – Patients..... | 22 |
| III – 1 – 1 – Critères d’inclusion..... | 22 |
| III – 1 – 2 – Critères de non inclusion..... | 23 |
| III – 2 – Recueil des données..... | 23 |
| III – 3 – Explorations paracliniques..... | 23 |
| III – 3 – 1 – Electrocardiogramme (ECG)..... | 23 |
| III – 3 – 2 – Radiographie du thorax..... | 24 |
| III – 3 – 3 – Echocardiographie..... | 24 |
| III – 3 – 4 – Biologie sanguine..... | 24 |
| III – 4 – Modalités thérapeutiques..... | 25 |
| III – 5 – Surveillance | 25 |
| III – 6 – Critères d’imputabilité des manifestations décrites, aux traitements antipaludiques..... | 25 |
| III – 6 – 1 – Chronologie de survenue de l’événement..... | 26 |
| III – 6 – 2 – Connaissance ou survenue attendue de l’événement..... | 26 |
| III – 6 – 3 – Existence d’une autre explication possible..... | 26 |
| III – 6 – 4 – Amélioration de l’événement après arrêt du traitement..... | 27 |
| III – 6 – 5 – Rechute après réadministration du traitement antipaludique..... | 27 |
| IV – DEFINITIONS OPERATIONNELLES..... | 29 |
| IV – 1 – Groupes socio-économiques..... | 29 |
| IV – 2 – Le cas de paludisme présomptif..... | 29 |
| IV – 3 – Le cas de paludisme confirmé..... | 29 |
| IV – 4 – La cardiopathie..... | 29 |
| IV – 5 – Bradycardie due aux antipaludiques..... | 29 |
| IV – 6 – Hypotension artérielle due aux antipaludiques..... | 30 |
| IV – 7 – Décompensation cardiaque due aux antipaludiques..... | 30 |
| IV – 8 – Syncope due aux antipaludiques..... | 30 |
| IV – 9 – Palpitations dues aux antipaludiques..... | 30 |
| IV – 10 – Allongement du QT dû aux antipaludiques..... | |
| IV – 11 – Degrés de gravité des manifestations cardio-vasculaires dues aux antipaludiques..... | 30 |
| V – ANALYSES STATISTIQUES..... | 32 |
| RESULTATS..... | 33 |
| I – ASPECTS SOCIO-DEMOGRAPHIQUES..... | 33 |
| I – 1 – Répartition selon l’âge et le sexe..... | 33 |
| I – 2 – Provenance des patients..... | 33 |
| I – 3 – Niveau socio-économique..... | 34 |
| II – ASPECTS CLINIQUES..... | 34 |
| II – 1 – Signes cliniques du paludisme..... | 34 |
| II – 2 – Signes fonctionnels cardio-vasculaires..... | 35 |
| II – 3 – Type d’insuffisance cardiaque..... | 35 |
| II – 4 – Diagnostics cliniques des affections cardio-vasculaires rencontrées..... | 36 |
| III – ASPECTS PARACLINIQUES..... | 37 |
| III – 1 – ECG..... | 37 |
| III – 2 – Radiographie du thorax..... | 38 |
| III – 3 – Echocardiographie..... | 38 |

| | |
|---|-----------|
| III – 4 – Aspects biologiques..... | 38 |
| III – 4 – 1 – Goutte épaisse..... | 38 |
| III – 4 – 2 – Fonction rénale..... | 39 |
| III – 4 – 3 – Hémogramme..... | 39 |
| III – 4 – 4 – Glycémie..... | 39 |
| III – 4 – 5 – Ionogramme sanguin..... | 40 |
| IV – ASPECTS THERAPEUTIQUES..... | 40 |
| IV – 1 – Traitements des affections cardio-vasculaires..... | 40 |
| IV – 2 – Traitements antipaludiques..... | 41 |
| V – SURVEILLANCE..... | 42 |
| V – 1 – Manifestations cardio-vasculaires survenues au cours des traitements antipaludiques..... | 42 |
| V – 2 – Manifestations cardio-vasculaires dues aux antipaludiques..... | 43 |
| V – 2 – 1 – Prévalences des manifestations cardio-vasculaires dues aux antipaludiques..... | 43 |
| V – 2 – 2 – Modes de survenue et caractéristiques générales des manifestations cardio- vasculaires dues aux antipaludiques..... | 44 |
| V – 2 – 3 – Prévalences des manifestations selon le médicament antipaludique utilisé..... | 45 |
| VI – ETUDE DES FACTEURS ASSOCIES A LA SURVENUE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES CARDIO-VASCULAIRES DUES AUX ANTIPALUDIQUES | 47 |
| VI – 1 – Hypotension artérielle..... | 47 |
| VI – 1 – 1 – Facteurs socio-démographiques..... | 47 |
| VI – 1 – 2 – Facteurs cliniques..... | 47 |
| VI – 1 – 3 – Facteurs paracliniques..... | 48 |
| VI – 1 – 4 – Facteurs thérapeutiques..... | 51 |
| VI – 2 – Bradycardie..... | 51 |
| VI – 2 – 1 – Facteurs socio-démographiques..... | 51 |
| VI – 2 – 2 – Facteurs cliniques..... | 52 |
| VI – 2 – 3 – Facteurs paracliniques..... | 53 |
| VI – 2 – 4 – Facteurs thérapeutiques..... | 55 |
| VI – 3 – Décompensation cardiaque..... | 55 |
| VI – 3 – 1 – Facteurs socio-démographiques | 55 |
| VI – 3 – 2 – Facteurs cliniques..... | 56 |
| VI – 3 – 3 – Facteurs paracliniques..... | 57 |
| VI – 3 – 4 – Facteurs thérapeutiques..... | 59 |
| VI – 4 – Palpitations..... | 60 |
| VI – 5 – Syncope..... | 61 |
| VII – ETUDE DES FACTEURS ASSOCIES A LA SURVENUE DES MANIFESTATIONS ECGque DUES AUX ANTIPALUDIQUES | 62 |
| VII – 1 – Allongement de l'espace QT..... | 62 |
| VII – 1 – 1 – Facteurs socio-démographiques | 62 |
| VII – 1 – 2 – Facteurs cliniques..... | 62 |
| VII – 1 – 3 – Facteurs paracliniques..... | 63 |
| VII – 1 – 4 – Facteurs thérapeutiques..... | 66 |
| VII – 2 – Extrasystoles ventriculaires..... | 66 |
| VIII – ASPECTS EVOLUTIFS ET FACTEURS PRONOSTIQUES..... | 67 |
| VIII – 1 – Evolution | 67 |
| VIII – 1 – 1 – Evolution des manifestations cliniques cardio-vasculaires dues aux antipaludiques..... | 67 |
| VIII – 1 – 2 – Evolution des manifestations ECGque dues aux antipaludiques..... | 68 |

| | |
|---|------------------|
| VIII – 1 – 3 – Mesures prises lors de la survenue des manifestations dues aux antipaludiques..... | 68 |
| VIII – 1 – 4 – Motifs de décès..... | 68 |
| VIII – 1 – 5 – Durée moyenne d’hospitalisation..... | 69 |
| VIII – 2 – Facteurs pronostiques des manifestations cliniques cardio-vasculaires dues aux antipaludiques..... | 69 |
| VIII – 2 – 1 – Facteurs socio-démographiques et cliniques..... | 69 |
| VIII – 2 – 2 – Facteurs biologiques..... | 70 |
| VIII – 2 – 3 – Facteurs ECGque et échocardiographiques..... | 70 |
| VIII – 2 – 4 – Facteurs thérapeutiques..... | 72 |
| VIII – 3 – Gravité des manifestations cardio-vasculaires dues aux antipaludiques..... | 73 |
| VIII – 3 – 1 – Gravité des manifestations cliniques | 73 |
| VIII – 3 – 2 – Gravité des manifestations ECGque..... | 73 |
| DISCUSSION..... | 74 |
| <i>I – LIMITES ET CONTRAINTES DE L’ETUDE.....</i> | <i>74</i> |
| <i>II – POPULATION.....</i> | <i>75</i> |
| <i>III – METHODES.....</i> | <i>75</i> |
| <i>IV – FREQUENCES DES MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES DUES AUX ANTIPALUDIQUES</i> | <i>76</i> |
| IV – 1 – Manifestations cliniques..... | 76 |
| IV – 2 – Manifestations ECGque..... | 77 |
| <i>V – FACTEURS ASSOCIES A LA SURVENUE DES MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES DUES AUX ANTIPALUDIQUES.....</i> | <i>77</i> |
| V – 1 – Manifestations cliniques..... | 78 |
| V – 2 – Manifestations ECGque..... | 79 |
| <i>VI – GRAVITE DES MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES DUES AUX ANTIPALUDIQUES.....</i> | <i>79</i> |
| VI – 1 – Gravité des manifestations cliniques..... | 79 |
| VI – 2 – Gravité des manifestations ECGque..... | 80 |
| <i>VII – CONDUITE DES TRAITEMENTS ANTIPALUDIQUES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CARDIOPATHIE.....</i> | <i>81</i> |
| VII – 1 – Chez un patient ayant une insuffisance cardiaque..... | 81 |
| VII – 2 – Chez un sujet ayant une péricardite liquidienne..... | 82 |
| VII – 3 – Chez un sujet ayant une bradycardie..... | 82 |
| VII – 4 – Chez un sujet ayant des antécédents de syncopes, ou présentant des syncopes au cours du traitement antipaludique..... | 82 |
| VII – 5 – Chez un sujet ayant un QT long avant ou pendant le traitement antipaludique.. | 83 |
| CONCLUSION..... | 84 |
| SUGGESTIONS ET RECOMMANDATIONS..... | 85 |
| BIBLIOGRAPHIE | 86 |
| ANNEXES | |

PREMIERE PARTIE

INTRODUCTION

ENONCE DU PROBLEME

GENERALITES

INTRODUCTION

Le paludisme est la première endémie mondiale et constitue un problème majeur de santé publique (35, 40, 45). Près de deux milliards de personnes (34% de la population mondiale) vivent dans des zones où le paludisme sévit ou réapparaît ; on estime à 100 millions le nombre de cas annuels dans le monde (23). C'est l'une des principales causes de mortalité en Afrique sub-saharienne (41).

Au Burkina Faso, le paludisme constitue un problème de santé publique prioritaire ; en 1997 il était responsable de 43% des motifs de consultation, 21% des hospitalisations, et 38% des décès dans les formations sanitaires périphériques de l'Etat (46). Ce contexte épidémiologique associé au manque de facilités de laboratoire (56), explique la tendance à instituer systématiquement en zone d'endémie, un traitement antipaludique dans les états fébriles sans cause apparente ; ceci dans le cadre d'une prophylaxie de la létalité paludéenne (39, 62). Cependant, des études ont montré que la présomption d'accès palustre n'était confirmée par la goutte épaisse que dans moins de 50% des cas (1, 21). La conséquence de ce fait est une utilisation massive et peut être abusive de médicaments antipaludiques, utilisation injustifiée dans bon nombre de cas, avec tous les risques y afférents. En effet, remarquables par leur efficacité, leur maniabilité et leur tolérance, les antipaludiques sont malgré tout, causes d'accidents iatrogènes (8, 49). Charles et coll. (8) attirent l'attention en ces termes : « en pratique clinique, les modalités d'action de ces médicaments doivent inciter le clinicien à la prudence. Les intoxications volontaires par la chloroquine confirment les risques du médicament. En outre, aux doses thérapeutiques, des accidents ont pu être décrits ».

L'appareil cardio-vasculaire présente une vulnérabilité particulière aux effets secondaires des antipaludiques. Nous avons alors choisi d'évaluer par une étude descriptive rétrospective, la tolérance cardio-vasculaire des thérapeutiques antipaludiques chez les patients cardiopathes au centre hospitalier national Yalgado Ouédraogo de Ouagadougou.

ENONCE DU PROBLEME

Les manifestations d'intolérance des médicaments antipaludiques touchent de nombreux organes (55). Notre attention s'est portée sur les atteintes du système cardio-vasculaire, en particulier chez le sujet atteint de cardiopathie, pour plusieurs raisons. La chloroquine et la quinine, médicaments antipaludiques les plus utilisés (6, 8, 47), sont des dérivés quinoléines tout comme la quinidine dont ils partagent l'action quinidine-like au niveau du myocarde (8, 61). Les effets cardio-vasculaires iatrogènes ne sont pas habituels dans le traitement curatif de l'accès palustre, mais le même traitement peut aboutir à des manifestations cardiaques parfois sévères (syncope, hypotension artérielle, arrêt cardio-respiratoire) dans certaines conditions qui majorent le risque, tel que lors du traitement d'un accès palustre chez un cardiopathe déjà soumis à des médicaments de même action (8). La survenue d'accidents cardiaques induits par les médicaments antipaludiques a été rapportée en Europe (12, 22, 26, 48, 55, 57, 59), en Asie (27, 31, 43, 53, 54), aux Etats-Unis (2, 33) et en Afrique (42). Certains auteurs insistent sur la sévérité accrue de tels accidents en cas de cardiopathie préexistante (5, 7, 18, 32, 36, 37, 43) .

Au Burkina Faso aucune évaluation de la tolérance cardio-vasculaire des antipaludiques, pourtant largement prescrits, n'a été faite à ce jour. Cette étude est une contribution à la description des accidents cardio-vasculaires induits par les traitements curatifs antipaludiques, administrés à des doses thérapeutiques aux sujets atteints de cardiopathie. Nous essaierons en fonction des types d'accident observés, de leurs fréquences, de leurs gravités, et selon la nature de la cardiopathie initiale et de l'antipaludique utilisé, de suggérer des mesures d'utilisation pratique de ces médicaments chez le cardiopathe.

GENERALITES

I – RAPPEL SUR LES MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES

Depuis les découvertes toutes empiriques il y a plusieurs siècles, de l'activité sur les « fièvres des marais » de l'écorce de quinquina en Amérique du sud, ou d'une armoise en Chine, jusqu'à nos jours, plusieurs centaines de milliers de médicaments antipaludiques ont été étudiés, et pour certains utilisés (11). Actuellement moins d'une dizaine de produits sont disponibles, témoignant de la difficulté d'une recherche peu productive, et du génie évolutif des plasmodi qui résistent de plus en plus souvent aux antipaludiques (11). Dans cette situation de pénurie, il convient de bien connaître les caractéristiques des quelques produits encore utilisables afin de tirer le meilleur parti de leur qualité et de préserver leur avenir (11).

On peut classer les antipaludiques en fonction de divers critères (11) :

- selon l'origine naturelle ou de synthèse du produit : seule la quinine et les dérivés du quinghaosu sont extraits de plantes, tous les autres, en premier lieu les amino-4-quinoléines, sont des produits de synthèse
- selon le point d'impact du médicament sur l'un des stades d'évolution du parasite chez l'homme, on distingue des schizonticides actifs sur les formes asexuées intra-érythrocytaires, les plus nombreux, et les gamétocytocides actifs sur les gamétocytes sanguins et les formes intra-hépatiques, dont il n'existe en pratique qu'un seul représentant : la primaquine.

On distingue souvent parmi les schizonticides deux groupes d'antipaludiques (11) : le groupe I qui est caractérisé par des produits d'action rapide et pour lesquels les chimiorésistances seraient longues et difficiles à apparaître, comprend classiquement la quinine et les amino-4-quinoléines ; le groupe II comprend des médicaments d'action lente et dont l'usage génère rapidement et aisément des résistances, c'est à dire les antifoliques et les antifoliniques.

I - 1 – Alcaloïdes du quinquina

Parmi les quatre principaux alcaloïdes extraits du quinquina (quinine, quinidine, cinchonine, et cinchonidine) seule la quinine (Pelletier et Caventou, 1820) demeure un antipaludique majeur. C'est un schizonticide sanguin hautement actif sur toutes les espèces plasmodiales. Elle a de plus une action sur les gamétocytes immatures, sauf dans le cas de *Plasmodium falciparum*, mais n'a aucune activité sur les formes intra-hépatiques (11). La quinine est présentée en comprimés et en ampoules injectables par voie intraveineuse ou intramusculaire. Pour la voie orale les composés les plus fréquemment utilisés sont des comprimés de sulfate dosés à 300 mg de base, de chlorhydrate dosés à 250 et 500 mg de sel, et de dichlorhydrate de quinine-résorcine associé à 3.9% de sels de quinidine, cinchonine et cinchonidine dosés à 100 mg de sel. Pour l'administration parentérale on dispose de dichlorhydrate de quinine en ampoules de 10 ml dosées à 100 et 300 mg, de formiate basique en ampoules de 2 ml dosées à 500 mg et enfin de dichlorhydrate de quinine-résorcine associé à la même proportion des autres alcaloïdes du quinquina que les comprimés, en ampoules de 1, 2 et 4 ml dosées respectivement à 100, 200 et 400 mg de sel (11). Par voie orale la quinine est rapidement et presque complètement (95%) absorbée. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues 1 à 3 heures après l'administration d'une dose unique ; elle pénètre dans les hématies mais s'y concentre peu (11). Du fait de l'élimination rapide (demi-vie entre 11 et 18 heures) par la bile et les reins, les prises prolongées ne font encourir aucun risque d'accumulation (11, 17, 49). Les doses généralement préconisées sont de 1.5 à 2 g par jour, soit 24 à 25 mg/kg par jour de quinine base, réparties en trois administrations (9, 46, 47).

La quinidine, diastéro-isomère de la quinine, habituellement utilisée en cardiologie dans les arythmies, s'est avérée être un schizonticide aussi actif que la quinine et conservant en Thaïlande une activité supérieure sur les souches de *Plasmodium falciparum* de sensibilité diminuée à la quinine (11). La quinidine peut être employée à la dose de 30 à 35 mg/kg par jour de sel en perfusion continue, après une dose initiale de charge de 10 mg/kg en deux heures. La durée du traitement est de cinq à sept jours (11).

I - 2 – Amino-4-quinoléines

Ils font parti des premiers antipaludiques de synthèse isolés entre 1938 et 1941. On utilise actuellement surtout la chloroquine et l'amodiaquine (11).

Le sulfate de chloroquine est présenté en comprimés à 100 et 300 mg de base, en sirop dosé à 5 mg/ml et en ampoules injectables de 2 ml contenant 100 mg de base. Le diphosphate de chloroquine est présenté en comprimés dosés à 150 mg de base (11). Par voie orale, sulfate et diphosphate de chloroquine sont bien absorbés (70%) ; les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues deux à quatre heures après une prise unique (11). La fixation tissulaire est importante ; une affinité particulière est notée pour le foie, le poumon, le cœur, le rein et notamment pour l'œil (30, 49). La chloroquine pénètre activement dans les hématies saines et surtout dans les hématies parasitées par une souche sensible (11). Elle est éliminée par le rein sous forme inchangée (plus de 50% de la dose administrée) ; le reste est transformé dans le foie en déséthylchloroquine qui garde une certaine activité antipaludique (11). La demi-vie d'élimination plasmatique est longue (six à huit jours), et des concentrations sanguines infimes persistent pendant des mois (11). Cette élimination lente explique d'une part que les prises médicamenteuses puissent être espacées, d'autre part que se produisent des accidents de thésaurisme (49). L'efficacité de la chloroquine est remise en cause ces dernières années par la progression du nombre de souches de *Plasmodium falciparum* résistantes. Sur les souches sensibles, l'efficacité sur les schizontes sanguins de toutes les espèces est excellente (11).

L'amodiaquine est disponible en comprimés dosés à 152 mg et 200 mg de base, et en poudre aromatisée ou en suspension buvable dosées à 50 mg pour 5 ml (11). L'amodiaquine est bien absorbée, au moins dans les mêmes proportions que la chloroquine, mais est rapidement (demi-vie de 10 heures) et complètement métabolisée dans le foie en monodéséthyl-amodiaquine qui est le produit réellement actif (11). L'élimination est biliaire et rénale ; la demi-vie d'élimination du métabolite actif est du même ordre que celle de la chloroquine, plutôt brève (11). Le spectre d'activité de l'amodiaquine est comparable à celui de la chloroquine. Cependant l'amodiaquine garde une efficacité supérieure sur les souches de *Plasmodium falciparum* modérément chloroquino-résistantes (11, 41).

La chloroquine, de même que l'amodiaquine sont utilisées en traitement curatif par voie orale, aux doses de 25 ou 35mg/kg réparties sur trois ou cinq jours (9, 41, 46, 47).

I - 3 – Aryl-amino-alcools

Cette famille d'antipaludique regroupe des composés identifiés à partir des années 1970, ayant en commun un radical méthanol : il s'agit de la méfloquine et de l'halofantrine.

La méfloquine est une 4-quinoléine méthanol dont la formule développée présente des parentés évidentes avec celle de la quinine (11, 12). Elle est disponible en comprimés dosés à 50 et 250 mg de base. L'absorption est correcte, le pic plasmatique est obtenu entre quatre à 12 heures après administration d'une dose unique (11). La demi-vie d'élimination plasmatique de la méfloquine est longue et variable d'un individu à l'autre (huit à 28 jours); l'élimination se fait par le rein et surtout par la bile (11). La méfloquine est active sur les schizontes érythrocytaires des quatre espèces plasmodiales, mais n'a aucune efficacité sur les formes intra-hépatiques ni sur les gamétocytes.

L'halofantrine qui est un 9-phénantrène-carbinol, se présente en comprimés dosés à 250 mg et en suspension buvable dosée à 100 mg pour 5 ml. L'absorption de l'halofantrine est rapide (pic plasmatique entre six à sept heures) mais limitée (elle n'augmente pas avec la dose au dessus de 500 mg en une prise), et variable d'un individu à l'autre (11). L'administration simultanée d'aliments lipidiques multiplie par trois les concentrations sanguines par rapport à une prise à jeun (11). La demi-vie d'élimination de l'halofantrine est courte (24 à 40 heures), celle de son métabolite hépatique principal (la N-desbutyl-halofantrine) plus longue (trois à cinq jours). L'halofantrine est active uniquement sur les schizontes sanguins de *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, et *Plasmodium ovale* (11).

L'halofantrine, comme la méfloquine, est administrée en traitement curatif chez l'adulte, à la dose de 1.5 g en trois prises espacées chacune de six heures (11, 25).

I - 4 – Antifoliques, antifoliniques

Ce groupe d'antipaludiques, connu depuis les années 1950, agit en bloquant la synthèse des acides nucléiques de l'hématozoaire (11). Il comprend des antifoliques (sulfamides et sulfones) et des antifoliniques (biguanides et diaminopyrimidines). Leur place dans l'arsenal des antipaludiques est restée limitée tant que la chloroquine était active, s'est développée ensuite dans les années 1970 pour parer aux chloroquino-résistances, et diminue de nouveau actuellement en raison de l'arrivée des amino-alcools.

On utilise en paludologie des sulfamides à longue demi-vie comme la sulfadoxine ou le sulfalène : ce sont des médicaments ayant une bonne absorption, une demi-vie d'élimination plasmatique de sept à huit jours pour la sulfadoxine, de trois jours pour la sulfalène (11). Leur activité sur les schizontes érythrocytaires de *Plasmodium falciparum* est bonne quoiqu'un peu lente, mais elle est nulle semble-t-il sur *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale* (11). La seule sulfone utilisée est la dapsonne dont l'absorption est bonne et la demi-vie d'élimination de l'ordre de 28 heures ; l'activité schizonticide est comparable à celle des sulfamides, peut être plus lente encore (11).

Parmi les antifoliques, deux médicaments sont utilisés : un biguanide (le proguanil) et une diaminopyrimidine (la pyriméthamine). Le proguanil (comprimés à 100 mg), utilisé en chimioprophylaxie aux doses de 200 mg/jour chez l'adulte et 3 mg/kg/jour chez l'enfant, est rapidement absorbé par voie orale (11). Le pic sanguin est obtenu quatre à cinq heures après l'administration d'une dose unique, et la demi-vie d'élimination est d'environ 20 heures (11). Le proguanil est métabolisé dans le foie en cycloguanil qui est le composé ayant une activité antimalarique. Cette activité s'exerce assez lentement sur les schizontes érythrocytaires, et les chimio-résistances apparaissent rapidement (11). La pyriméthamine est le plus efficace des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (11). Elle est bien absorbée, avec un pic plasmatique obtenu deux à trois heures après l'administration, une demi-vie longue de quatre à cinq jours, et une élimination par voie rénale (11). Son efficacité sur les schizontes érythrocytaires des plasmodiums est lente mais bonne. Comme pour le proguanil, son utilisation fait apparaître des chimio-résistances (11). Disponible en comprimés dosés à 50 mg ou à 25 mg, la pyriméthamine est habituellement bien tolérée aux doses préconisées en prophylaxie à savoir 25 à 50 mg par semaine chez l'adulte (11).

I - 5 – Les associations fixes

Les administrations simultanées de plusieurs antimalariques ont été étudiées et utilisées dès le début des années 1970 dans un double but : tenter d'améliorer l'efficacité sur des souches chimio-résistantes en utilisant des dérivés à action synergique, ayant des mécanismes d'action différents ou complémentaires (antifoliques + antifoliniques), et tenter d'éviter la sélection de souches résistantes de *Plasmodium falciparum* à l'un des composés (11).

L'association actuellement la plus utilisée est la sulfadoxine-pyriméthamine présentée en comprimés dosés à 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine, ou en ampoules injectables par voie intramusculaire dosées à 400 mg de sulfadoxine plus 20 mg de pyriméthamine (11). La pharmacocinétique des deux produits est assez homogène, la synergie d'activité est prouvée ; malheureusement une résistance élevée à la pyriméthamine entraîne souvent un échec du traitement (11). La posologie recommandée chez l'adulte en traitement curatif est de trois comprimés en prise unique (9, 46).

La triple association sulfadoxine-pyriméthamine-méfloquine, associe dans un seul comprimé, 500 mg de sulfadoxine, 25 mg de pyriméthamine et 250 mg de méfloquine. La pharmacocinétique des deux premiers dérivés est hétérogène avec celle, beaucoup plus longue de la méfloquine. La synergie d'activité est peu probable et les risques d'effets secondaires se combinent. Les doses thérapeutiques proposées conduisent à sous doser l'administration de la méfloquine (11).

I - 6 – Antibiotiques

Plusieurs antibiotiques ont une activité anti-plasmodium sur des modèles expérimentaux animaux ou sur cultures in vitro de *Plasmodium falciparum*. Parmi les produits testés, trois classes d'antibiotiques ont été essayées chez l'homme : les cyclines, les macrolides et les fluoroquinolones (11).

Les cyclines sont des schizonticides sanguins dont l'activité ne se manifeste qu'à partir du deuxième jour de traitement (11). La tétracycline est utilisée en traitement curatif en association avec un autre antipaludique, à la dose de 1 g par jour en trois à quatre prises. La doxycycline est utilisée soit en traitement curatif à la dose de 200 à 400 mg par jour en une

prise, soit en chimioprophylaxie à la dose de 100 mg par jour (11). Une meilleure absorption, une demi-vie plus longue et une meilleure tolérance font actuellement préférer ce deuxième dérivé (11).

Les macrolides ont été utilisés avec d'autres antipaludiques (érythromycine, spiramycine) ou isolément (clindamycine) en cas de chimio-résistance de *Plasmodium falciparum*. Leur activité, du moins avec les produits actuellement disponibles est modeste (11).

Les nouvelles fluoroquinolones pourraient se révéler être des antipaludiques intéressants car depuis 1988 des tests in vitro ont montré l'activité de ces composés ayant un noyau quinoléine, sur des souches sensibles ou résistantes de *Plasmodium falciparum* (11). La norfloxacine a été efficace sur neuf cas d'accès simple à *Plasmodium falciparum* à la dose de 800 mg pendant trois jours (11).

I - 7 – Quinghaosu et dérivés

Le quinghaosu préparé à partir des feuilles d'une armoise (*Artemisia annua*) en Chine, était connu dans la pharmacopée traditionnelle comme efficace sur les fièvres (11). Il possède une structure chimique très différente de tous les autres antimalariques connus (11, 60). Le pouvoir antimalarique serait lié à la présence d'un groupe peroxyde qui induit la formation de radicaux libres auxquels les parasites seraient particulièrement sensibles (60).

Le quinghaosu a permis la préparation de plusieurs sels tels l'artémisinine utilisable par voie orale, avec une absorption moyenne, l'arthémether liposoluble, administré en injection intramusculaire et l'artésunate hydrosoluble, qui peut être injecté en intraveineuse (11). La dihydroartémisinine est le principal métabolite actif de ces composés (40). Tous sont des schizonticides sanguins dont la rapidité d'action est remarquable (24 à 48 heures) ; mais la très courte demi-vie d'élimination du quinghaosu (environ quatre heures) entraîne en l'absence de relais thérapeutique, des rechutes à court terme (11). Par ailleurs la concentration plasmatique reste faible, probablement en raison d'une importante dégradation lors du premier passage hépatique. Il faut donc administrer des doses importantes pour obtenir des taux sanguins efficaces (12).

En traitement curatif, des doses d'artémisinine de 400 mg par jour en deux prises le premier jour, suivies de 200 mg par jour en deux prises pendant quatre jours sont efficaces. L'arthémether à la dose de 160 mg le premier jour puis 80 mg par jour pendant

quatre jours donne de bons résultats (11). L'artésunate est administrée à la dose de 100 mg à la première prise, puis 50 mg toutes les 12 heures pendant cinq jours (55).

I - 8 – Les gamétocytocides

Les gamétocytocides identifiés au début de l'ère des antipaludiques de synthèse sont tous des amino-8-quinoléines : pamaquine, primaquine, rhodoquine, quinocide. Seule la primaquine reste actuellement disponible dans certains pays (11). Présenté en comprimés de diphosphate de primaquine dosés à 7.5 mg de base, cet antipaludique est rapidement absorbé (pic plasmatique en une heure) et excrété sous forme de métabolites dans les urines. Sa demi-vie est de l'ordre de six heures (11). L'activité de la primaquine est bonne sur les schizontes hépatiques primaires de *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax*, ainsi que sur les hypnozoïtes de *Plasmodium vivax*. Elle est également très active sur les gamétocytes de toutes les espèces (11). Son activité sur les schizontes érythrocytaires de *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* est faible. C'est le seul produit capable d'obtenir la guérison définitive (en l'absence de ré-infestation), par élimination des risques d'accès de reviviscence d'un paludisme à *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale*, et c'est là sa seule indication. Les doses préconisées dans ce cas chez l'adulte, sont de 15 mg par jour pendant 14 jours ou de 45 mg une fois par semaine pendant huit semaines (11).

II – PROTOCOLES THERAPEUTIQUES

II – 1 – Notions générales

Le traitement du paludisme a pour but la guérison radicale, c'est à dire la destruction de toutes les formes parasitaires présentes dans l'organisme, encore que chez le sujet exposé à des infections répétées il se limite parfois à la guérison clinique (9).

La vitesse de multiplication des hématozoaires impose le choix d'un schizonticide sanguin d'action rapide. Les antimétabolites et les antibiotiques ne doivent pas être employés isolément, mais seulement en association (9). Les doses utilisées sont souvent proches des doses mal tolérées (méfloquine) ou toxiques (quinine, chloroquine). Une résistance de la souche infectante aux posologies usuelles ne pourra donc pas être surmontée par une augmentation de celles-ci, ou de la durée du traitement. Une association synergique sera

parfois une solution (9). Dans certains cas (urgence, manque de laboratoire), le traitement sera présomptif (9).

La persistance de la fièvre et de la parasitémie au-delà de six jours de traitement évoquera une chimio-résistance en l'absence de vomissements ou de posologie incorrecte, et fera changer d'antipaludique (9).

II – 2 – Paludisme à Plasmodium falciparum

II – 2 – 1 – Paludisme simple

En absence de chloroquino-résistance, la chloroquine orale est le traitement de choix (9, 47). Plusieurs schémas peuvent être suivis : le premier schéma recommande une dose de 10 mg/kg d'emblée (600 mg pour un adulte) puis 5 mg/kg (300mg pour un adulte) six heures plus tard le premier jour, et 5 mg/kg par jour les quatre jours suivants; dans le deuxième schéma la dose est de 8 mg/kg (500mg pour un adulte) par jour pendant cinq jours ; le troisième schéma recommande une dose de 10 mg/kg les premier et deuxième jours, et 5 mg/kg le 3^e jour (9). Le troisième schéma est celui préconisé par l'organisation mondiale de la santé (47), et utilisé dans le service de cardiologie de l'hôpital Yalgado Ouédraogo. En cas d'allergie à la chloroquine, l'amodiaquine est utilisée aux mêmes posologies (47).

En cas de chloroquino-résistance, plusieurs protocoles utilisant soit la méfloquine, l'halofantrine, la quinine ou la pyriméthamine-sulfadoxine peuvent être proposés (9). La méfloquine est utilisée chez l'adulte à la dose de 1.5 g étalée sur 24 heures pour améliorer la tolérance : 750 mg d'emblée, puis 500 mg huit heures plus tard, et enfin 250 mg le lendemain si le poids est supérieur à 60 kg. Chez l'enfant de plus de 15 kg la dose est de 25 mg/kg en deux prises. Certains l'utilisent chez la femme enceinte et le jeune enfant malgré les contre-indications de principe (9). L'halofantrine est administrée en trois doses de 500 mg (8 mg/kg chez l'enfant) à six heures d'intervalle pendant les repas (9). La quinine est utilisée par voie orale à la dose de 8 mg/kg de base, ou 10 mg/kg de sel (500 mg pour un adulte) chaque huit heures. La durée du traitement varie selon la sensibilité locale des souches d'hématozoaire à la quinine, entre cinq et 10 jours (9). L'association sulfadoxine-pyriméthamine peu onéreuse, est commode par son administration en prise unique : trois comprimés chez l'adulte, et un demi comprimé par 10 kg de poids chez l'enfant, la notion d'une intolérance aux sulfamides étant une contre-indication. Ce dernier protocole est préconisé au Burkina Faso en cas de

chloroquino-résistance (47) ; il réunit les avantages de l'efficacité et de la commodité, sous réserve que les souches locales d'hématozoaire soient restées sensibles (9). Cependant dans le service de cardiologie de l'hôpital Yalgado Ouédraogo, c'est le protocole de la quinine par voie orale qui est l'alternative de première intention en cas de chloroquino-résistance.

En cas de résistance à la quinine, on prescrira soit un traitement de sept à 10 jours de l'association quinine et antibiotique (doxycycline, tétracycline, ou érythromycine), soit la méfloquine ou l'halofantrine (9).

II – 2 – 2 – Paludisme grave et compliqué

Le traitement étiologique est basé sur l'administration intraveineuse d'un sel de quinine. La posologie recommandée par l'organisation mondiale de la santé, préconisée au Burkina Faso, et utilisée dans le service de cardiologie de l'hôpital Yalgado Ouédraogo est de 8 mg/kg de base (10 mg/kg de sel) à passer en quatre heures dans du soluté glucosé isotonique 5%, et à renouveler chaque huit heures (9, 47). Si la durée de la perfusion est supérieure à 48 heures, il faut réduire la dose à 5 à 7 mg/kg de sel de quinine (47). Si le malade n'a pas pris de quinine dans les 24 heures ou de la méfloquine au cours de la semaine, une dose de charge de 20 mg/kg de sel de quinine aurait pour les uns l'avantage d'une action plus rapide, et pour les autres l'inconvénient d'accroître les risques d'hypoglycémie et d'effets cardio-vasculaires (9, 47). En pratique on pourra la discuter devant un paludisme contracté en zone de résistance à la quinine ou devant une parasitémie supérieure à 10% (9). En cas d'impossibilité d'utiliser la voie veineuse, la même dose de quinine sera injectée par voie intramusculaire, chaque huit heures (9). Dès que la voie orale est possible, compléter le traitement à sept jours s'il s'agit de comprimés de quinine (10 mg/kg de sel toutes les huit heures), ou à trois jours s'il s'agit de comprimés de chloroquine (10 mg/kg les deux premiers jours, puis 5 mg/kg le troisième jour) (9, 47). Dans les régions de résistance à la quinine, on adjoint un antibiotique, de préférence la doxycycline intraveineuse (400 mg par jour), ou en cas de contre-indication la clindamycine (1g par jour) ou l'érythromycine (2 g par jour) (9).

Dans tous les cas, la prise en charge des complications du paludisme doit se faire en toute urgence.

II – 3 – Paludismes à Plasmodium vivax, Plasmodium ovale ou Plasmodium malariae

Leur traitement ne présente aucune difficulté puisque ces trois espèces sont très sensibles à la chloroquine ainsi qu'à la méfloquine, et probablement à l'halofantrine (9). On choisira la première, mieux tolérée et moins coûteuse, qui sera administrée selon un des schémas thérapeutiques proposés (9). La pyriméthamine-sulfadoxine moins active, doit être récusée. Aussi aura-t-on recours en cas de vomissements, à la quinine ou à la chloroquine parentérales aux doses habituelles (9).

III – CŒUR ET PALUDISME

III – 1 - Manifestations cardio-vasculaires au cours de l'accès palustre

Le paludisme est l'objet de multiples travaux, mais le nombre de rapports consacrés aux manifestations cardio-vasculaires liées à l'accès palustre reste limité (61)

III – 1 - 1- Etiopathogénie

La pathogénie des manifestations cardiaques au cours de l'accès palustre est mal connue, ce qui explique la diversité des mécanismes en cause : poussée de déglobulisation sur anémie chronique, troubles ioniques à type d'hypokaliémie ou d'hyponatrémie, perturbations circulatoires régionales et générales, modification de la perméabilité capillaire sous l'action des kinines, compétition hôte – parasite en ce qui concerne le glucose, voire toxine palustre (8). On a aussi invoqué le rôle des médicaments quininiques (8, 16, 61).

Il n'est pas facile de faire la part entre ce qui revient aux signes liés d'une part à l'hyperthermie (comparable à une épreuve d'effort) et susceptible de révéler une atteinte myocardique latente, et, d'autre part une atteinte myocardique palustre directe comme la bradycardie relative et les troubles de la conduction (8, 61).

III – 1 - 2- Anatomopathologie

Les troubles tissulaires observés essentiellement au cours du paludisme à *Plasmodium falciparum* seraient en grande partie dus à l'anoxie, conséquence de l'anémie, à des perturbations micro-circulatoires, et à des phénomènes cytotoxiques (14). Le cœur peut être dilaté, hypotonique et montrer des pétéchies endocardiques et péricardiques (14). Selon Charles et coll. (8), l'on a décrit des lésions de congestion du myocarde, de dégénérescence fibrillaires, des infiltrats inflammatoires, avec la présence de pigments malariques et de micro-thromboses capillaires au niveau du myocarde. Les capillaires sont congestifs et parfois occlus par des hématies parasitées, non parasitées, phagocytes mononuclés, lymphocytes et plasmocytes (14).

Sur le plan ultrastructural, des gouttelettes lipidiques ont été observées dans les myofibres. Les mitochondries sont gonflées et leurs crêtes plus ou moins effacées. Les fibres musculaires cardiaques sont désorganisées : le sarcomère et les bandes A et I apparaissent fragmentées dans les régions de la myofibre voisine des fibres scalariformes (14).

III – 1 - 3- Les signes cardiaques au cours de l'accès palustre

III – 1 - 3- 1- Les manifestations fonctionnelles

Des études menées à Abidjan et à Dakar retrouvent des cas de précordialgies et de palpitations chez des patients atteints d'accès palustre simple (8, 61). Mais ces manifestations fonctionnelles ne sont pas fréquentes (13.3% à 14% des cas).

III – 1 - 3- 2- Les signes physiques

A Abidjan et à Dakar, les signes physiques cardio-vasculaires retrouvés au cours de l'accès palustre sont plus fréquents (40% des cas) que les manifestations fonctionnelles (4, 8, 61). Ces signes sont : une bradycardie relative (pouls dissocié par rapport à la température), une tachycardie relative, une hypotension artérielle n'entraînant pas de manifestation à type de collapsus, un souffle cardiaque. L'étude de Dakar (61) ne retrouve pas de cas d'hypotension artérielle ou d'hypotension orthostatique, mais beaucoup de patients avaient une pression artérielle systolique (PAS) inférieure à 110 mmHg.

III – 1 - 3- 3- Les modifications électrocardiographiques (ECGque)

Selon Charles et coll. à Abidjan (8), les anomalies ECGque les plus fréquemment rencontrées au cours de l'accès palustre sont : les anomalies de la repolarisation à type d'aplatissement des ondes T prédominant dans les dérivations précordiales (ces anomalies ne sont pas spécifiques car elles sont observées chez l'africain indemne de cardiopathie et en dehors de tout accès palustre) ; l'allongement de l'espace QT pouvant être en rapport parfois avec le traitement par quinine intraveineuse. Des cas de fibrillation auriculaire et de bloc auriculo-ventriculaire (BAV) du second degré sont observés, révélant probablement une myocardiopathie latente (8).

A Dakar, Wade et coll. (61) décrivent également des cas de troubles de la repolarisation à type d'ondes T aplaties ou négatives et asymétriques au cours de l'accès palustre.

III – 1 - 3- 4- Les anomalies radiologiques

Charles et coll. (8) retrouvent un rapport radiologique cardio-thoracique supérieur à 0.50 dans 32% des cas au cours de l'accès palustre, sans pouvoir incriminer avec certitude le paludisme.

III – 1 - 3- 5- Les anomalies échocardiographiques

De rares cas d'épanchement péricardique, et d'hypokinésie du ventricule gauche sont rapportés par des études allemandes (19) chez des patients atteints d'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum*.

III – 1 - 4- Les signes cardio-vasculaires des autres manifestations palustres

Dans l'accès pernicieux, la manifestation la plus redoutable est cérébrale. néanmoins l'apparition d'un collapsus cardio-vasculaire reste classique, plus fréquente chez l'adulte : c'est la forme algide des anciens auteurs (8). Parmi les manifestations chroniques de la maladie, deux tableaux cardio-vasculaires sont possibles : cœur anémique par myocardie, et syndrome hypertensif d'une néphropathie glomérulaire palustre (8).

III – 2 – L'accès palustre chez le cardiaque

La symptomatologie cardiaque observée au cours de l'accès palustre chez un malade atteint de cardiopathie, paraît en rapport avec l'épreuve hémodynamique infligée au myocarde par l'hyperthermie (comparable à un effort) ; les signes de myocardite purement liés au paludisme n'apparaissent pas clairement (8, 16).

Une étude réalisée à Abidjan (8) montre que les manifestations fonctionnelles cardiovasculaires ne sont pas significativement plus fréquentes au cours de l'accès palustre chez le cardiaque (20%) que chez le non cardiaque (10%). Elles n'offrent aucune particularité. De même les signes physiques cardiaques ne sont pas significativement plus fréquents chez le cardiaque (66.7%) que chez le non cardiaque (40%). Mais deux faits attirent l'attention (8) : le premier est une hypotension relative lors de l'hyperthermie, avec remontée tensionnelle en normothermie, pouvant faire méconnaître le diagnostic d'hypertension artérielle en phase fébrile. Le deuxième fait concerne l'évolution généralement parallèle (non dissociée) du pouls et de la température et la persistance en normothermie d'une tachycardie dans quelques cas. Sur le plan ECGque, quelques cas d'extrasystoles ventriculaires (ESV) sont retrouvés au cours de l'accès palustre chez le cardiaque (8).

IV – RISQUES THERAPEUTIQUES CARDIO-VASCULAIRES DES ANTIPALUDIQUES

Les manifestations d'intolérance des antipaludiques touchent de nombreux organes (55), mais ces dernières années, de nombreux effets délétères cardiaques induits par les antipaludiques de synthèse ont surpris le monde médical (60).

IV – 1 - Mécanismes de la cardiotoxicité des antipaludiques

Les médicaments antipaludiques utilisés le plus généralement (quinine et chloroquine), sont des dérivés quinoléines tout comme la quinidine dont ils partagent l'action quinidine-like au niveau du myocarde (8). L'action des médicaments du groupe des quinoléines au niveau du myocarde comporte une dépression de l'excitabilité et de la contractilité, un allongement du temps de conduction dans l'oreillette, le faisceau de Hiss et le myocarde ventriculaire. La conduction est ainsi ralentie à tous les niveaux, laissant apparaître

des blocs de conduction et des rythmes ectopiques (8). Cette action résulterait d'un trouble de la perméabilité de la membrane cellulaire myocardique aux ions potassium, entraînant un excès de potassium intracellulaire. Le transfert de l'ion calcium serait aussi modifié (8).

La quinine, comme tous les alcaloïdes du quinquina est un agent inotrope négatif et un vasodilatateur périphérique doué d'une activité alpha-bloquante (60). Son action sur la repolarisation de la cellule myocardique est bien documentée ; elle allonge de plus de 5% l'intervalle QT corrigé de 65% des patients ayant un neuropaludisme (13).

La chloroquine aux doses thérapeutiques a une action lidocaïne-like, en diminuant la durée des potentiels d'action cellulaires et en augmentant modérément la période réfractaire effective (60).

L'halofantrine qui possède une parenté structurale avec les quinidiniques, intervient aussi au niveau de la repolarisation ventriculaire et pourrait induire des blocs de conduction à l'échelon cellulaire, point de départ de troubles rythmiques ventriculaires graves. Ceux ci surviendraient surtout lorsque l'halofantrine est prescrite dans un contexte prédisposant : il s'agit de la prise préalable d' amino-alcools de durée de vie longue comme la méfloquine, ou de médicaments cardiologiques modifiant la repolarisation ou les concentrations ioniques cellulaires (60).

Les antifoliques et antifoliniques n'induisent aucune complication cardiaque aux posologies préconisées (60).

La toxicité cardiaque du quinghaosu probablement liée à son pouvoir oxydant, est peu documentée (60).

IV - 2- Risques cardio-vasculaires potentiels des antipaludiques

En pratique clinique les modalités d'action des antipaludiques devraient inciter le clinicien à la prudence car aux doses thérapeutiques, des accidents ont pu être décrits (8). Ces accidents surviennent habituellement dans les 24 heures suivant le début du traitement antipaludique et régressent dans des délais variables après l'arrêt du traitement (7, 34, 36, 37, 42).

IV – 2 – 1 – Manifestations cliniques

IV - 2- 1 - 1- Bradycardie

La quinine, le plus célèbre des antipaludiques, est surtout responsable de bradycardie (18). Des bradycardies sinusales bénignes peuvent survenir au cours d'un traitement antipaludique à la chloroquine, aux doses orales préconisées (3). Plusieurs études font cas de l'apparition d'une bradycardie sinusale asymptomatique chez des patients traités par la méfloquine (12, 31, 55). Une étude hollandaise (26) a constaté une baisse de la fréquence cardiaque moyenne chez un groupe de sujets, après trois mois de chimioprophylaxie à la méfloquine. Une bradycardie sinusale modérée et transitoire est parfois observée avec le quinghaosu et ses dérivés, mais son incidence est faible (48).

IV - 2- 1 - 2- Hypotension artérielle

Des hypotensions artérielles transitoires peuvent survenir avec la chloroquine aux doses thérapeutiques orales préconisées, et exacerber l'hypotension orthostatique habituelle au cours des accès palustres (3). Une étude thaïlandaise a relevé des cas d'hypotension artérielle chez des patients traités soit par la quinine, soit par l'arthémether (27). Toujours en Thaïlande, des cas d'hypotension orthostatique sont notés chez des patients soumis à une administration simultanée de quinine et de méfloquine au cours d'accès palustres non compliqués (53).

IV – 2 – 2 – Manifestations ECGque

Allongement de l'espace QT

Plusieurs études menées en France (12, 36, 57, 59), en Thaïlande (27, 43, 53), en Hollande (26), aux Etats-Unis (2, 33), en Grande-Bretagne (5) et au Gabon (42), ont montré un allongement de l'espace QT au cours de traitements par la quinine, la quinidine, la chloroquine, la méfloquine, l'halofantrine, et l'arthémether.

Les auteurs français (37, 57) et thaïlandais (28, 43) ont trouvé que l'allongement du QT dû à l'halofantrine était dose-dépendante. Cet allongement était considérable en cas d'administration de l'halofantrine en deuxième cure (42), ou après échec d'un premier traitement par la méfloquine (43). L'allongement de l'espace QT avec une valeur totale supérieure à 0.55 seconde est généralement considéré comme facteur de risque d'arythmies ventriculaires (33, 43).

IV – 3 – Risques cardio-vasculaires des antipaludiques chez le sujet atteint de cardiopathie

IV – 3 – 1 – Manifestations cliniques

IV – 3 – 1 – 1 - Syncopes

En France, Monlun et coll. (36) ont rapporté des cas de syncopes survenues chez des patientes soumises à des traitements présomptifs d'accès palustre simple, par l'halofantrine aux doses habituelles. Ces patientes présentaient des antécédents cardio-vasculaires de syncopes, associées ou non à un QT long congénital idiopathique (syndrome de Romano-Ward).

IV – 3 – 1 – 2 - Arrêt cardio-circulatoire

Monlun et coll. (36) ont noté un arrêt cardiaque récupéré chez une patiente traitée par l'halofantrine, et ayant un syndrome de Romano-Ward avec antécédents de syncopes. Des études britannique et thaïlandaise ont également noté des cas d'arrêt cardiaque fatal, dans un cas chez une patiente ayant au préalable un QT long, traitée par la quinine aux doses thérapeutiques (5), et dans l'autre cas chez une patiente ayant des antécédents de tachyarythmies, traitée successivement par méfloquine puis par de fortes doses d'halofantrine (54). Nosten et coll. (43) ont rapporté deux cas d'arrêt cardiaque dont l'un fatal, lors de l'administration d'halofantrine à des posologies élevées, justifiées par un échec préalable de la méfloquine. La patiente décédée avait des antécédents de syncopes itératives associées à des palpitations.

IV – 3 – 2 - Manifestations ECGque

Allongement de l'espace QT plus troubles du rythme ventriculaire et supraventriculaire

Les médicaments antipaludiques peuvent affecter le cœur et entraîner des troubles du rythme menaçant le pronostic vital (32).

Plusieurs études ont décrit des troubles du rythme ventriculaire à type d'ESV, de potentiels tardifs ventriculaires, de torsades de pointes, de tachycardie ventriculaire, et de

fibrillation ventriculaire, survenus isolément ou en association, au cours de traitements par la quinine, ou l'halofantrine (5, 7, 22, 36, 58, 59). Une étude américaine a également relevé un cas de tachycardie supraventriculaire survenue au cours d'un traitement par la quinidine (2). Fonteyne et coll. (18) rapportent un cas de flutter auriculaire survenu au cours d'un traitement par la méfloquine chez un patient ayant des antécédents de palpitations.

L'apparition des différents troubles du rythme est plus fréquemment observée après un allongement préalable de l'espace QT par le traitement antipaludique, et surtout chez les patients ayant un syndrome de Romano-Ward ou un QT long préexistant (2, 5, 7, 36). Ces troubles du rythme peuvent être sans traduction clinique, mais en général ils évoluent vers la syncope ou l'arrêt cardiaque (5, 22, 36).

IV – 4 - Facteurs pouvant induire ou majorer l'action cardiaque des médicaments antipaludiques

Certaines conditions majorent le risque de survenue des manifestations cardiovasculaires dues aux antipaludiques. Ces conditions sont les suivantes: antécédent d'une syncope inexplicée ou d'un cas de mort subite dans la famille (60); présence d'une cardiopathie connue, même si celle ci est bien stabilisée par le traitement (24, 43, 60); présence d'une bradycardie sévère (24, 32); notion de palpitations (18); présence d'une insuffisance rénale qui ralentit l'élimination du médicament (8, 52); situation de carence en vitamine B1 (43); troubles électrolytiques tels que hypokaliémie et/ou hypomagnésémie (8, 24, 32, 43); existence d'un intervalle QT long à l'électrocardiogramme (ECG), en particulier un syndrome de Romano-Ward (5, 7, 24, 36, 37); prise par le patient d'un médicament diurétique, antiarythmique, antihypertenseur, ou de toute médication pouvant allonger l'intervalle QT, ou déjà incriminé dans la genèse des torsades de pointes (confère tableau I).

Tableau I : médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT, avec lesquels les antipaludiques ne devraient pas être associés (60)

| Noms chimiques | Noms commerciaux |
|---|--|
| Amiodarone | CORDARONE ^R |
| Thioridazine | MELLERIL ^R |
| Bépridil | CORDIUM ^R |
| Sotalol | SOTALEX ^R |
| Terfénadine | TELDANE ^R |
| Antiarythmiques de classe Ia : hydroquinidine disopyramide | SERECOR ^R |
| | RYTHMODAN ^R , ISORYTHM ^R |
| Probucol | LURSELLE ^R |
| Ciclétanine | TENSTATEN ^R |
| Erythromycine | ERYTHROCINE ^R , PROPIOCINE ^R |
| Astémizole | HISMANAL ^R |

DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE

OBJECTIFS

METHODOLOGIE

RESULTATS

DISCUSSION

OBJECTIFS

I – OBJECTIF GENERAL

Evaluer la tolérance cardio-vasculaire des traitements antipaludiques chez les patients atteints de cardiopathie, au centre hospitalier national Yalgado Ouédraogo.

II – OBJECTIFS SPECIFIQUES

1 – Décrire les manifestations cliniques cardio-vasculaires imputables aux traitements antipaludiques chez les patients atteints de cardiopathie.

2 – Décrire les perturbations électrocardiographiques imputables aux traitements antipaludiques chez les patients atteints de cardiopathie.

3 – Identifier les cardiopathies à risque élevé d'intolérance clinique et/ou électrocardiographique aux traitements antipaludiques.

4 – Identifier les médicaments antipaludiques à risque élevé d'intolérance cardio-vasculaire.

L'atteinte des objectifs ci-dessus énumérés nous permettra de proposer une stratégie de surveillance cardio-vasculaire clinique et électrocardiographique, des traitements antipaludiques chez les patients atteints de cardiopathie.

METHODOLOGIE

I – CADRE DE L’ETUDE

L’étude s’est déroulée dans le service de cardiologie du centre hospitalier national Yalgado Ouédraogo, un des deux hôpitaux de dernier recours dans le système de soins au Burkina Faso.

Le service de cardiologie est un service de consultations et d’hospitalisations, d’une capacité de 30 lits. Il reçoit des patients des deux sexes, d’âge supérieur ou égal à 16 ans (les patients de moins de 16 ans étant reçus dans le service de pédiatrie), adressés par les différents services du centre hospitalier, ou par les autres formations sanitaires du pays. Certains patients ont recours par eux mêmes, aux soins du service de cardiologie.

Le personnel du service de cardiologie est composé de cinq médecins cardiologues , de dix infirmiers , de deux filles de salle et de trois brancardiers.

II – TYPE ET PERIODE DE L’ETUDE

Il s’agit d’une étude descriptive et analytique, rétrospective, à partir des données d’hospitalisation, couvrant une période de cinq ans allant du premier Janvier 1994 au 31 Décembre 1998.

III – MATERIEL ET METHODES

III – 1 - Patients

L’étude a porté sur les patients des deux sexes d’âge supérieur ou égal à 16 ans, hospitalisés dans le service de cardiologie durant la période prédéfinie.

III – 1 – 1 - Critères d’inclusion

Ont été inclus dans l’étude, les patients remplissant toutes les conditions suivantes : présenter une pathologie cardio-vasculaire évolutive ; avoir un diagnostic présomptif ou confirmé d’accès palustre simple ou compliqué ; posséder au moins un tracé ECGque à

l'admission ; avoir reçu un traitement antipaludique curatif au cours de l'hospitalisation ; bénéficier d'une surveillance clinique et/ou ECGque régulière.

III – 1 – 2- Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus dans l'étude, les patients dont les dossiers manquaient de renseignements à la fois cliniques et ECGque, et les patients sortis avant les 24 heures suivant la fin du traitement antipaludique.

III – 2 - Recueil des données

Les registres d'hospitalisation et les dossiers médicaux des patients ont servi au recueil des informations. Les données ont été transcrites sur une fiche d'enquête préalablement établie. Des variables socio-démographiques, cliniques, radiographiques, ECGque, échographiques, biologiques et thérapeutiques ont été étudiées (confère annexes).

III – 3 – Explorations paracliniques

Les explorations paracliniques que nous avons retenues, regroupaient de façon diverse en fonction des patients : un électrocardiogramme standard de repos comportant douze dérivations, avec une vitesse de déroulement du papier à 25mm par seconde ; une radiographie du thorax de face ; une échocardiographie réalisée en modes TM (temps - mouvement) et bidimensionnel ; ainsi que des examens biologiques (goutte épaisse, hémogramme, vitesse de sédimentation, glycémie, azotémie, créatininémie, ionogramme sanguin). Nous avons retenu pour chaque type d'exploration paraclinique, le dernier en date avant l'instauration du traitement antipaludique. Pour l'exploration ECGque, nous avons également retenu les tracés réalisés pendant le traitement antipaludique, et 24 heures après l'arrêt du dit traitement.

III – 3 – 1 – ECG

Il a permis de préciser la fréquence cardiaque et l'axe du cœur, de rechercher des troubles du rythme, des troubles de la conduction, des troubles de la repolarisation, une hypertrophie des oreillettes ou des ventricules, des ondes Q de nécrose myocardique. En outre,

l'espace QT (temps total requis pour la dépolarisation et la repolarisation ventriculaire) et l'amplitude des complexes QRS ont été mesurés. L'espace QT long est défini pour une valeur du QT supérieure ou égale à 0.45 seconde.

III – 3 – 2 – Radiographie du thorax de face

Elle a permis de calculer l'index cardio-thoracique, de rechercher des lésions du parenchyme pulmonaire et des signes d'épanchement pleural. La cardiomégalie a été définie par un index cardio-thoracique supérieur à 0.50.

III – 3 – 3 – Echocardiographie

Elle a permis d'étudier les paramètres suivants : les diamètres télésystolique du ventricule gauche (DTS VG) et télédiastolique du ventricule gauche (DTD VG) ; le diamètre des oreillettes et du ventricule droit ; l'épaisseur de la paroi postérieure et du septum inter-ventriculaire ; la fraction de raccourcissement (FR) ; la cinétique des parois ventriculaires. En outre, les structures valvulaires ont été analysées, et un épanchement péricardique ainsi qu'un thrombus intra-cavitaire recherchés. L'altération de la fonction systolique du VG était définie par une FR inférieure à 25%. $FR = \frac{DTD\ VG - DTS\ VG}{DTD\ VG}$

$$DTD\ VG$$

III – 3 – 4 – Biologie sanguine

Les examens biologiques ont été réalisés dans des laboratoires différents, utilisant diverses techniques d'analyse. La fonction rénale a été évaluée par la créatininémie ou à défaut par l'azotémie, la clairance de la créatinine n'étant pas disponible. Nous avons retenu certaines définitions à partir des normes biologiques usuelles.

L'insuffisance rénale a été définie par une créatininémie supérieure à 100 μ mol/l chez la femme et 120 μ mol/l chez l'homme, ou une azotémie supérieure à 8.2mmol/l dans les deux sexes, l'hypoglycémie par une glycémie à jeun inférieure à 2.8mmol/l, l'hyperglycémie par une glycémie à jeun supérieure à 7.8mmol/l et l'anémie par un taux d'hémoglobine inférieur à 12.5g/dl chez la femme et 13.5g/dl chez l'homme (l'anémie a été dite sévère lorsque le taux d'hémoglobine était inférieur ou égal à 6g/dl dans les deux sexes). L'hyperleucocytose désignait un taux de leucocyte supérieur à 10000/mm³ et la leucopénie un taux de leucocyte inférieur à 4000/mm³. La vitesse de sédimentation était accélérée lorsqu'elle excédait 10mm à la première heure chez l'homme et 20mm à la première

heure chez la femme. L'hyperkaliémie a été définie par une kaliémie supérieure à 5mmol/l, l'hypokaliémie par une kaliémie inférieure à 3.5mmol/l, l'hypercalcémie par une calcémie supérieure à 2.60mmol/l, l'hypocalcémie par une calcémie inférieure à 2.10mmol/l, l'hypermagnésémie par une magnésémie supérieure à 1.05mmol/l, l'hypomagnésémie par une magnésémie inférieure à 0.65mmol/l, l'hyponatrémie par une natrémie supérieure à 145 mmol/l et l'hyponatrémie par une natrémie inférieure à 135 mmol/l.

III – 4 – Modalités thérapeutiques

Le traitement de la cardiopathie était celui instauré dans le cadre de la prise en charge de la pathologie cardio-vasculaire, et administré simultanément au traitement antipaludique. Le traitement antipaludique a pris en compte les médicaments antipaludiques, quel que soit le type et quelle que soit la voie d'administration, administrés aux doses curatives habituelles lorsque le diagnostic présomptif ou de certitude de paludisme a été évoqué.

III – 5 – Surveillance

Il s'agissait d'une surveillance cardio-vasculaire instaurée depuis le début du traitement antipaludique jusqu'à la sortie du patient. Elle a été clinique chez tous les patients de l'échantillon, et ECGque chez les patients ayant eu au moins un ECG pendant le traitement antipaludique et 24 heures après l'arrêt du dit traitement. Cette surveillance a permis de relever les manifestations anormales survenues ou aggravées au cours du traitement antipaludique et de suivre leur évolution dans le temps. L'évolution était dite favorable en cas de rémission complète ou incomplète, et défavorable en cas de décès.

III – 6 – Critères d'imputabilité des manifestations décrites, aux traitements antipaludiques (cf. figure 1)

Nous avons utilisé la méthode d'imputation d'un événement indésirable à un médicament, telle que définie par Karch et Lasagna (20, 51).

Cette méthode repose sur un arbre de décisions comportant cinq critères qui sont : la chronologie de survenue de l'événement ; la connaissance ou la survenue attendue de

l'événement ; l'existence d'une autre explication possible ; l'évolution de l'événement à l'arrêt du traitement ; la rechute après réintroduction du traitement.

En fonction de la réponse apportée à chaque critère, l'on aboutit à cinq gradations définissant le degré d'imputation de l'événement au traitement administré. Ces gradations sont : la relation certaine ; la relation probable ; la relation possible ; la relation conditionnelle ; la relation exclue.

Dans le cas de notre étude, le terme de « relation vraisemblable » a été préféré à celui de « relation certaine », en raison de divers paramètres pouvant affecter les liens de cause à effet entre l'événement observé et le traitement incriminé ; il y a par exemple l'automédication fréquente dans notre contexte, notamment par les produits de la pharmacopée traditionnelle. Dans cette étude les manifestations indésirables décrites ont été considérées comme « dues » aux traitements antipaludiques, lorsque la relation d'imputation était vraisemblable ou probable.

III – 6 – 1 – Chronologie de survenue de l'événement

En raison de l'imprécision de certaines informations contenues dans les dossiers des patients (heure exacte d'apparition de l'événement par rapport au début du traitement antipaludique), et malgré la pharmacocinétique variable des médicaments antipaludiques (certains effets pouvant apparaître après l'arrêt du traitement), nous n'avons pris en compte que les manifestations apparues strictement pendant le traitement antipaludique. Les cas utilisant deux médicaments antipaludiques l'un en relais de l'autre, ont été considérés comme un seul traitement.

III – 6 – 2 – Survenue attendue de l'événement

Nous avons fait référence aux données épidémiologiques de la littérature médicale ainsi qu'aux pratiques et au contexte local, pour la description des effets indésirables cardiovasculaires des antipaludiques.

III – 6 – 3 – Existence d'une autre explication possible

Certaines situations sont connues pour la possibilité d'induction des manifestations cardio-vasculaires dues aux antipaludiques. Il s'agit : de l'administration simultanée de médicaments antiarythmiques , et/ou de diurétiques, et/ou de bêta-bloquants , et/ou de digitaliques , et/ou de vasodilatateurs , et/ou d'erythromycine (24, 60) ; de la présence de désordres électrolytiques portant sur la kaliémie, la calcémie, et la magnésémie (8, 24, 32, 52) ; de la présence d'une hyperthermie, à effet vasodilatateur (8).

III – 6 – 4 – Amélioration de l'événement après arrêt du traitement

Il s'agissait de la régression spontanée totale ou partielle des manifestations décrites, 24 heures au moins après l'arrêt du traitement antipaludique.

III – 6 – 5 – Rechute après réadministration du traitement antipaludique

Il y a eu rechute lorsque les manifestations survenues au cours du premier traitement antipaludique et ayant régressé 24 heures au moins après l'arrêt du dit traitement, ont réapparu ou se sont aggravées au cours d'une seconde administration du même traitement.

| | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|---------------|---|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Chronologie | <i>Non</i> | | <i>Oui</i> | | | | | | | |
| Effet connu | <i>Non</i> | | | <i>Oui</i> | | | | | | |
| Autre explication possible | <i>Oui</i> | | <i>Non</i> | | <i>Oui</i> | <i>Non</i> | | | | |
| Arrêt du traitement effectué | | | | | <i>Non</i> | <i>Oui</i> | | | | |
| Amélioration après traitement | | | | | | <i>Non</i> | <i>Oui</i> | | | |
| Réadministration effectuée | | | | ↓ | ↓ | | | | <i>Non</i> | <i>Oui</i> |
| Rechute après réadministration | ↓ | ↓ | | <i>Oui</i> | <i>Non</i> | ↓ | ↓ | ↓ | <i>Non</i> | <i>Oui</i> |
| Résultat : imputation | Exclue | | Conditionnelle | Probable | Possible | Probable | Exclue | Probable | Possible | Certaine |

Figure 1 : imputation: méthode de Karch et Lasagna (51)

IV – DEFINITIONS OPERATIONNELLES

IV - 1- Groupes socio-économiques

Nous avons distingué quatre groupes socio-économiques en fonction de l'activité professionnelle et du revenu des patients (15). Les femmes au foyer ont été assimilées au groupe de leur conjoint, les élèves et étudiants à celui de leurs parents et les retraités à leur groupe d'origine. Ces groupes sont classés par niveau socio-économique décroissant : le groupe 1 ou niveau élevé regroupe les cadres supérieurs de l'état et les commerçants de l'import-export ; le groupe 2 ou niveau moyen regroupe les agents de niveau d'instruction équivalent au secondaire et les commerçants moyens ; le groupe 3 ou niveau modeste est composé d'ouvriers et de manœuvres ; le groupe 4 ou niveau bas regroupe les paysans et les travailleurs occasionnels des villes.

IV - 2- Le cas de paludisme présomptif

Il a été évoqué devant toute fièvre isolée ou associée à d'autres signes tels que céphalées, myalgies, nausées ou vomissements, diarrhée, altération de la conscience (46, 47, 62).

IV - 3- Le cas de paludisme confirmé

C'est le cas de paludisme présomptif avec isolement du plasmodium dans le sang du patient, à l'examen microscopique d'une lame de goutte épaisse ou de frottis. La goutte épaisse ou le frottis étaient positifs si au moins un trophozoïte était présent à l'examen de la lame.

IV - 4- La cardiopathie

Il s'agissait de la pathologie cardio-vasculaire diagnostiquée à l'admission du patient, tenant compte de l'examen clinique, des explorations paracliniques et de l'évolution.

IV - 5- Bradycardie due aux antipaludiques

Nous l'avons définie comme toute baisse de la fréquence cardiaque de plus de 10% de la valeur initiale, ou toute baisse de la fréquence cardiaque au dessous de 60 battements par minute, imputable aux médicaments antipaludiques.

IV - 6- Hypotension artérielle due aux antipaludiques

C'est la baisse de la PAS d'au moins 30 mmHg et/ou de la pression artérielle diastolique (PAD) d'au moins 20 mmHg, imputable aux médicaments antipaludiques.

IV - 7- Décompensation cardiaque due aux antipaludiques

C'est l'apparition d'une insuffisance cardiaque, quel que soit le type, ou l'aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante, imputable aux médicaments antipaludiques.

L'aggravation de l'insuffisance cardiaque a été jugée par la majoration de la dyspnée d'effort, et/ou des œdèmes, et/ou du foie cardiaque.

IV - 8- Syncope due au antipaludiques

C'est une perte de connaissance brutale et complète mais transitoire, imputable aux antipaludiques.

IV - 9- Palpitations dues aux antipaludiques

C'est la perception des battements du cœur par le sujet, en rapport avec une augmentation de leur force et/ou de leur fréquence, imputable aux antipaludiques.

IV – 10 – Allongement de l'espace QT dû aux antipaludiques

Nous avons considéré comme tel, toute augmentation de la durée du QT au delà de 0.02 seconde. Il y a risque de troubles du rythme ventriculaire lorsque la valeur de l'espace QT est supérieure ou égale à 0.55 seconde (33, 43).

IV - 11- Degrés de gravité des manifestations cardio-vasculaires imputables aux antipaludiques

Nous avons défini une classification de la tolérance cardio-vasculaire clinique et ECGque des antipaludiques, en grades, suivant le degré de gravité des manifestations décrites.

IV – 11 - 1- Grade 1 ou tolérance bonne

Il désignait l'absence de manifestations cliniques et ECGque au cours du traitement antipaludique, ou la présence d'une ou de plusieurs des manifestations suivantes : palpitations

isolées ; hypotension artérielle avec PAS supérieure à 100mmHg ; allongement de l'espace QT inférieur à 25% de sa valeur initiale et sans risque de troubles du rythme ventriculaire.

IV – 11 - 2- Grade 2 ou tolérance moyenne

Il s'agissait de la présence d'une ou de plusieurs des manifestations suivantes : hypotension artérielle avec PAS comprise entre 100 et 80mmHg ; bradycardie avec fréquence cardiaque restant supérieure à 50 battements par minute ; BAV du premier degré ; allongement de l'espace QT supérieur ou égal à 25% sans risque de troubles du rythme ventriculaire.

IV –11 - 3- Grade 3 ou tolérance mauvaise

Il s'agissait de la présence d'une ou de plusieurs des manifestations suivantes : hypotension artérielle avec PAS inférieure à 80mmHg ; bradycardie avec fréquence cardiaque inférieure ou égale à 50 battements par minute ; syncopes ; allongement de l'espace QT avec risque de troubles du rythme ventriculaire ; BAV du second degré ; bloc intra ventriculaire ; ESV ; fibrillation auriculaire.

IV – 11 - 4- Grade 4 ou engagement du pronostic vital

Il désignait la présence d'une ou de plusieurs des manifestations suivantes : décompensation cardiaque aiguë ; BAV du troisième degré ; torsade de pointes ; tachycardie ventriculaire ; fibrillation ventriculaire ; arrêt cardio-circulatoire.

V – ANALYSES STATISTIQUES

Les données ont été saisies et analysées sur micro-ordinateur à l'aide du logiciel Epi-info, version 6.04. Le test de Chi-carré de Pearson, et le test exact de Fischer ont été utilisés pour la comparaison des proportions. Le test T de Student a été utilisé pour la comparaison des moyennes. Les différences ont été considérées comme statistiquement significatives, pour une valeur de p inférieure à 0.05.

RESULTATS

I - ASPECTS SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES

Nous avons inclus 207 patients dans l'étude.

I - 1 - Répartition selon l'âge et le sexe

L'échantillon était composé de 122 patients de sexe masculin (59%), et 85 de sexe féminin (41%). Le sex-ratio était de 1.44.

L'âge moyen des patients était de 46.41 ± 17.56 ans. Il était de 50.07 ± 16.89 ans chez les hommes, et de 41.14 ± 17.26 ans chez les femmes (p inférieur à 0.001).

La figure 2 indique la répartition des patients selon l'âge et le sexe.

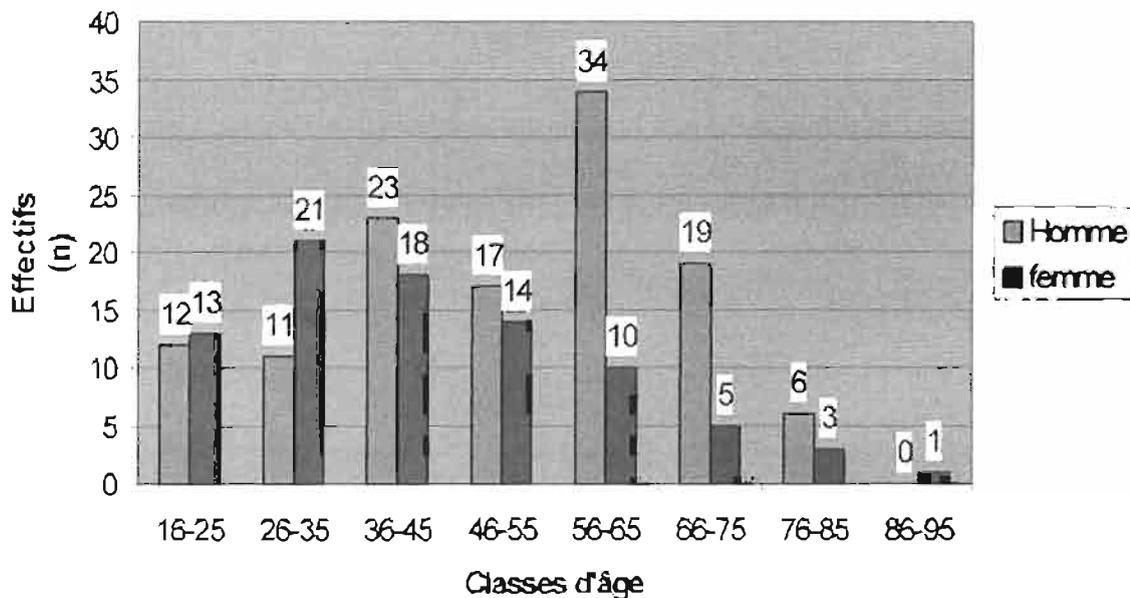


Figure 2 : répartition des patients selon l'âge et le sexe

I - 2 - Provenance des patients

Parmi nos patients, 157 provenaient du Kadiogo (76.2%) et 50 des autres provinces du pays (23.8%) .

I - 3- Niveau socio-économique

Le niveau socio-économique était élevé pour 31 patients de l'échantillon (15%), moyen pour 34 patients (16.4%), modeste pour 30 patients (14.5%) et bas pour 112 d'entre eux (54.1%).

II - ASPECTS CLINIQUES

II - 1 - Signes cliniques du paludisme

La figure 3 indique la répartition des différents signes cliniques du paludisme.

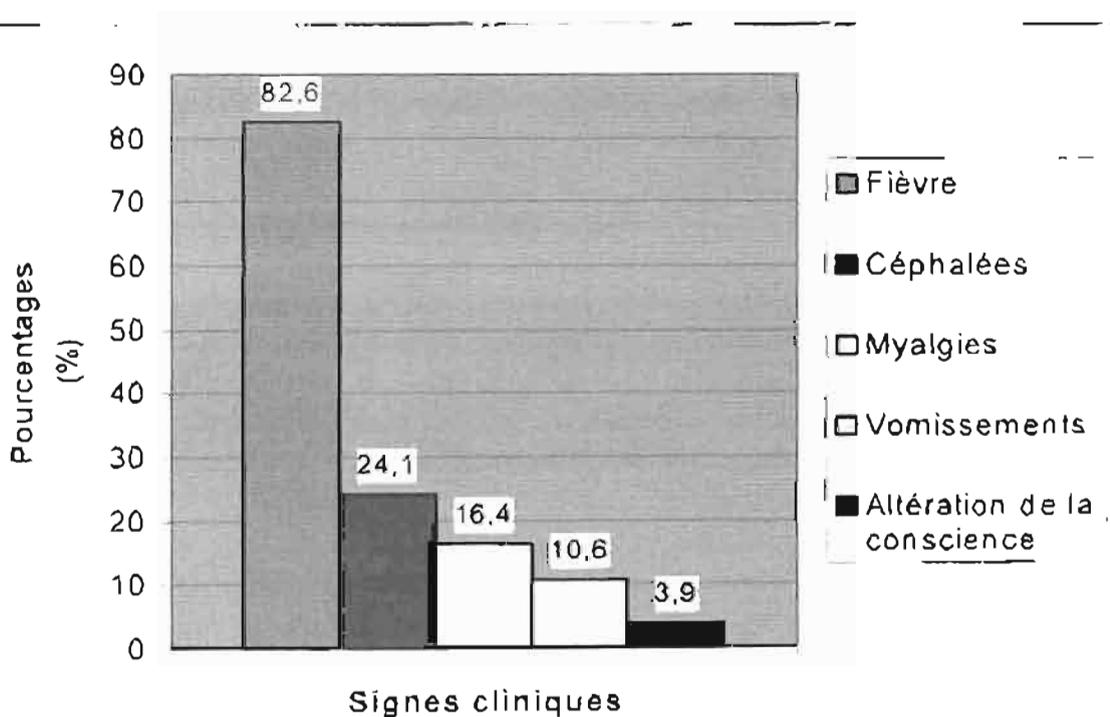


Figure 3 : répartition des signes cliniques du paludisme

II - 2 - Signes fonctionnels cardio-vasculaires

La figure 4 indique la répartition des différents symptômes cardio-vasculaires.

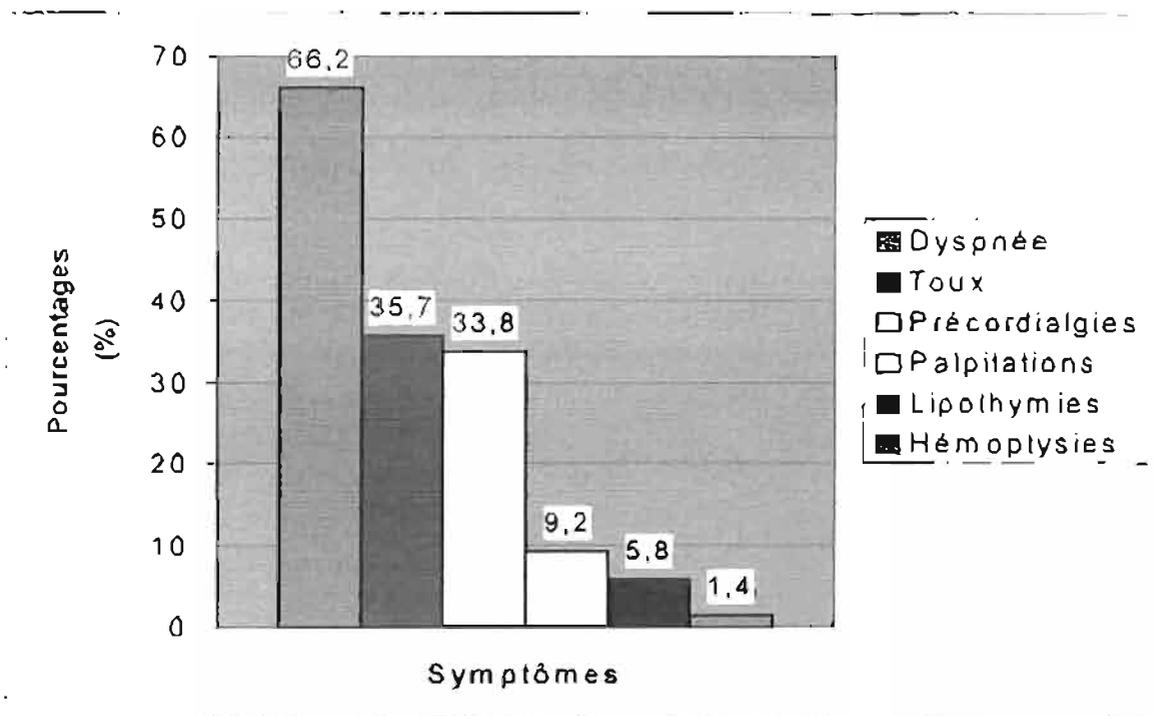


Figure 4 : répartition des symptômes cardio-vasculaires

Sur les 207 patients, 10 (4.8%) avaient une dyspnée stade II, 32 (15.4%) une dyspnée stade III et 95 (45.9%) une dyspnée stade IV de la New York Heart Association.

II - 3 - Type d'insuffisance cardiaque

Parmi les 207 patients, une insuffisance cardiaque globale a été retrouvée dans 112 cas (54.1%), une insuffisance cardiaque gauche dans 24 cas (11.6%), et une insuffisance cardiaque droite dans neuf cas (4.3%). Les moyennes d'âge étaient de 42.25 ± 17.31 ans chez les patients ayant une insuffisance cardiaque globale, de 40.16 ± 17.12 ans chez ceux ayant une insuffisance cardiaque gauche et de 53.62 ± 16.45 ans chez ceux ayant une insuffisance cardiaque droite.

II - 4 - Diagnostics cliniques des affections cardio-vasculaires rencontrées

Les différentes affections cardio-vasculaires diagnostiquées à l'admission des patients sont présentées dans le tableau II.

Tableau II: répartition des pathologies cardio-vasculaires selon le type clinique

| Diagnostics cliniques des affections cardio-vasculaires | Effectifs (n) | Pourcentages (%) |
|--|----------------------|-------------------------|
| Valvulopathies : | 32 | 15.4 |
| mitrales | 17 | 8.2 |
| mitroaortiques | 11 | 5.3 |
| aortique | 4 | 1.9 |
| Cardiomyopathies dilatées (CMD) d'étiologies non déterminées | 30 | 14.5 |
| Myopéricardite | 26 | 12.6 |
| Cardiomyopathie hypertensive | 24 | 11.6 |
| Hypertension artérielle | 21 | 10.2 |
| Cardiomyopathie ischémique | 11 | 5.3 |
| Infarctus du myocarde | 11 | 5.3 |
| Cœur pulmonaire chronique | 8 | 3.9 |
| Arythmie cardiaque | 16 | 7.7 |
| Péricardite | 6 | 2.9 |
| Accident vasculaire cérébral | 5 | 2.4 |
| Cardiomyopathie du post partum | 4 | 1.9 |
| Endocardite infectieuse | 4 | 1.9 |
| Embolie pulmonaire | 4 | 1.9 |
| Cœur anémique | 2 | 1 |
| Cardiothyroïose | 1 | 0.5 |
| Dysfonctionnement de Pace-maker accompagné de syncopes | 1 | 0.5 |
| Ischémie aiguë du membre inférieur | 1 | 0.5 |
| TOTAL | 207 | 100 |

III - ASPECTS PARACLINIQUES

III - 1 - ECG

Les 207 patients ont bénéficié d'un ECG à leur admission, avant l'institution du traitement antipaludique. Les anomalies ECGque rencontrées sont présentées dans le tableau III.

Tableau III: répartition des anomalies ECGque rencontrées chez 207 patients

| Anomalies ECGque | Effectifs (n = 207) | Pourcentages (%) |
|--------------------------------------|------------------------|---------------------|
| Troubles du rythme : | 108 | 52.2 |
| ESV | 41 | 19.8 |
| tachycardie sinusale | 36 | 17.4 |
| fibrillation auriculaire | 29 | 14 |
| extrasystoles auriculaires | 2 | 1 |
| Troubles de la repolarisation | 98 | 47.3 |
| Hypertrophie auriculaire gauche | 68 | 32.8 |
| Hypertrophie ventriculaire gauche | 66 | 31.9 |
| Troubles de la conduction: | 26 | 12.5 |
| bloc de branche gauche (BBG) complet | 9 | 4.3 |
| bloc de branche droit (BBD) complet | 5 | 2.4 |
| BAV1 | 4 | 1.9 |
| BBG incomplet | 3 | 1.4 |
| Hémi bloc antérieur gauche | 2 | 1 |
| BBD incomplet | 1 | 0.5 |
| BAV2 | 1 | 0.5 |
| BAV3 | 1 | 0.5 |
| Ondes Q de nécrose | 19 | 9.2 |
| Bas voltage diffus des QRS | 16 | 7.7 |
| Hypertrophie ventriculaire droite | 12 | 5.8 |
| Espace QT allongé | 11 | 5.3 |
| Hypertrophie auriculaire droite | 10 | 4.8 |

La valeur moyenne de l'espace QT était de 0.35 ± 0.05 seconde. La fréquence cardiaque moyenne était de 94.49 ± 18.32 battements par minute.

III - 2 - Radiographie du thorax

La radiographie thoracique de face a été effectuée chez 119 patients (57.5%). Les anomalies retrouvées étaient une cardiomégalie dans 108 cas (90.7%), une pleurésie dans sept cas (5.9%), une pneumopathie interstitielle dans trois cas (2.5%), un œdème pulmonaire dans deux cas (1.7%), et un abcès pulmonaire dans un cas (0.8%). La moyenne de l'index cardio-thoracique était de 0.63 ± 0.09 .

III - 3 - Echocardiographie

Au total 70 patients (33.8%) ont bénéficié d'une échocardiographie. Les différentes anomalies rencontrées sont présentées dans le tableau IV.

Tableau IV: répartition des anomalies échocardiographiques chez 70 patients

| Anomalies échocardiographiques | Effectifs (n = 70) | Pourcentages (%) |
|--|-----------------------|---------------------|
| Epanchement péricardique | 27 | 38.6 |
| Dilatation du ventricule gauche (VG) | 27 | 38.6 |
| Baisse de la fonction systolique du VG | 23 | 32.8 |
| Dilatation auriculaire gauche et/ou droite | 20 | 28.6 |
| Remaniements valvulaires | 13 | 18.6 |
| Hypokinésie des parois du VG | 7 | 10 |
| Dilatation du ventricule droit | 2 | 2.8 |
| Thrombus intra ventriculaire | 1 | 1.4 |

III - 4 - aspects biologiques

III - 4 - 1- Goutte épaisse et frottis sanguin

Au total 145 patients (70%) avaient eu une goutte épaisse. Cette goutte épaisse était positive dans 41 cas (28.3%) et négative dans 104 cas (71.7%). Le parasite identifié dans tous les cas était le Plasmodium falciparum. Il n'y avait aucun cas d'examen du frottis sanguin.

III - 4- 2- Fonction rénale

La fonction rénale a été évaluée chez 194 patients (93.7%). La moyenne de l'azotémie était de 5.96 ± 3.27 mmol/l, celle de la créatininémie de 112 ± 98.91 μ mol/l.

Sur les 194 patients, 51 (26.3%) présentaient une insuffisance rénale avec une créatininémie moyenne à 183.05 ± 155.50 μ mol/l ou une azotémie moyenne à 14.60 ± 4.45 mmol/l.

III - 4 - 3 - Hémogramme

III - 4- 3 -1 - Taux de leucocytes

Le taux moyen de leucocytes retrouvé chez 195 patients (94.2%) était de 10101.3 ± 5189.3 éléments/mm³. Une hyperleucocytose existait chez 88 patients (45.4%) avec une moyenne de 14482.9 ± 4587.9 éléments/mm³, tandis que huit patients (4.1%) présentaient une leucopénie avec une moyenne de 3325 ± 420 éléments/mm³.

III - 4 - 3- 2- Taux d'hémoglobine

Le taux moyen d'hémoglobine chez 186 patients (89.8%) était de 11.44 ± 2.64 g/dl. Une anémie était retrouvée chez 95 patients (51.3%) avec un taux moyen d'hémoglobine de 9.42 ± 2.05 g/dl. L'anémie était sévère dans 13 cas (13.7%) avec une moyenne de 5.41 ± 1.40 g/dl d'hémoglobine.

III - 4 -3 -3 - Vitesse de sédimentation

La vitesse de sédimentation a été effectuée chez 161 patients (77.8%). Elle était accélérée dans 145 cas (90.1%)

III - 4 - 4 - Glycémie

La glycémie moyenne était de 5.81 ± 2.23 mmol/l chez 196 patients (94.7%). Il y avait une hyperglycémie dans 40 cas (20.4%) avec une moyenne de 8.99 ± 3.08 mmol/l, dont cinq (2.5%) étaient des diabétiques connus, et une hypoglycémie dans 16 cas (8.2%) avec une moyenne de 3.54 ± 0.39 mmol/l.

III - 4 - 5 - Ionogramme sanguin

III - 4 - 5 - 1 - Kaliémie

La kaliémie a été réalisée chez 155 patients (74.8%). La moyenne était de 3.96 ± 0.67 mmol/l. Une hypokaliémie a été retrouvée dans 39 cas (25.2%) avec une moyenne de 3.11 ± 0.37 mmol/l, et une hyperkaliémie dans trois cas (1.9%) avec une moyenne de 5.99 ± 0.21 mmol/l.

III - 4 - 5 - 2 - Calcémie

La calcémie a été réalisée chez 153 patients (73.9%). La moyenne était de 2.18 ± 0.19 mmol/l. Il y avait 73 cas (47.7%) d'hypocalcémie avec une moyenne de 2.02 ± 0.11 mmol/l, et un cas (0.7%) d'hypercalcémie à 2.70 mmol/l.

III - 4 - 5 - 3 - Magnésémie

La moyenne chez 144 patients (69.5%) était de 0.87 ± 0.16 mmol/l. Une hypermagnésémie était notée chez 15 patients (10.4%) avec une moyenne de 1.14 ± 0.15 mmol/l, et une hypomagnésémie chez 12 patients (8.3%) avec une moyenne de 0.58 ± 0.07 mmol/l.

III - 4 - 5 - 4 - Natrémie

Elle était normale chez les 150 patients (72.4%) ayant bénéficié d'un dosage, avec une moyenne de 139 ± 12.3 mmol/l.

IV - ASPECTS THERAPEUTIQUES

IV - 1 - Traitements des affections cardio-vasculaires

Les médicaments cardio-vasculaires administrés aux patients sont présentés dans le tableau V.

Tableau V: répartition des médicaments cardio-vasculaires administrés chez 207 patients

| Médicaments cardio-vasculaires | Effectifs (n = 207) | Pourcentages (%) |
|---|------------------------|---------------------|
| Diurétiques (<i>furosémide, spironolactone, indapamide</i>) | 151 | 72.9 |
| Supplémentation ionique (<i>Potassium, Calcium ou Magnésium</i>) | 145 | 70 |
| Dérivés nitrés (<i>isosorbide dinitrate, molsidomine</i>) | 141 | 68.1 |
| Digitaliques (<i>digoxine, deslanoside</i>) | 81 | 39.1 |
| Antiagrégants plaquettaires (<i>acide acétylsalicylique, dipyridamole, ticlopidine</i>) | 67 | 32.4 |
| Anticoagulants (<i>héparine, nadroparine, daltéparine, acénocoumarol, fluindione</i>) | 34 | 16.4 |
| Inhibiteurs calciques (<i>nifédipine, nicardipine, amlodipine</i>) | 30 | 14.5 |
| Bêta bloquants (<i>atenolol, propanolol</i>) | 23 | 11.1 |
| Amiodarone | 17 | 8.2 |
| Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (<i>captopril, lisinopril</i>) | 10 | 4.8 |

Au cours des traitements cardio-vasculaires, l'association digitalique plus diurétique plus dérivé nitré apparaissait dans 63 cas (30.4%) et l'association diurétique plus dérivé nitré dans 51 cas (24.6%).

IV - 2 - Traitements antipaludiques

Tableau VI: répartition des traitements antipaludiques chez les 207 patients

| Traitements antipaludiques | Effectifs (n) | Pourcentages (%) |
|-------------------------------------|------------------|---------------------|
| Quinine | 93 | 45 |
| Amodiaquine | 64 | 30.9 |
| Chloroquine | 36 | 17.4 |
| Artésunate | 4 | 1.9 |
| Quinine relayée par amodiaquine | 4 | 1.9 |
| Quinine relayée par chloroquine | 3 | 1.4 |
| Quinine relayée par artésunate | 1 | 0.5 |
| Amodiaquine relayée par chloroquine | 1 | 0.5 |
| Pyriméthamine-sulfadoxine | 1 | 0.5 |
| TOTAL | 207 | 100 |

Sur les 207 traitements antipaludiques, 198 (95.7%) utilisaient un seul médicament et neuf (4.3%) associaient deux médicaments l'un en relais immédiat de l'autre. Quatre patients ont eu une réadministration du même traitement antipaludique au cours de leur hospitalisation.

V - SURVEILLANCE

La surveillance clinique au cours des traitements antipaludiques a porté sur tous les 207 patients, tandis que la surveillance ECGque a porté sur 157 (75.8%) patients ayant eu un ECG pendant et après le traitement antipaludique.

V - 1- Manifestations cardio-vasculaires survenues au cours des traitements antipaludiques

Au total 99 manifestations cliniques sont survenues au cours des traitements antipaludiques chez 78 (37.7%) patients ayant bénéficié d'une surveillance clinique.

Nous avons observé au total 83 manifestations ECGque chez 80 (50.9%) patients ayant bénéficié d'une surveillance ECGque.

Le tableau VII montre le degré d'imputation des manifestations cardio-vasculaires cliniques et ECGque survenues au cours des traitements antipaludiques.

Tableau VII : répartition des manifestations cardio-vasculaires survenues au cours des traitements antipaludiques selon le degré d'imputation

| Degré d'imputation | Manifestations Cliniques (n) | Manifestations ECGque (n) |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| Exclu | 5 | 18 |
| Possible | 57 | 39 |
| Probable | 35 | 26 |
| Vraisemblable | 2 | 0 |
| TOTAL | 99 | 83 |

V - 2- Manifestations cardio-vasculaires dues aux antipaludiques

V – 2 – 1 – Prévalences des manifestations cardio-vasculaires dues aux antipaludiques

Les manifestations cardio-vasculaires dues aux antipaludiques étaient au nombre de 63. Au total 37 manifestations cliniques étaient observées chez 34 des 207 patients ayant eu une surveillance clinique (16.4%). Ces manifestations ne sont pas apparues chez 173 patients (83.6%).

Au total 26 manifestations ECGq dues aux antipaludiques étaient observées chez 24 des 157 patients ayant eu une surveillance ECGq (15.3%). Ces manifestations ne sont pas apparues chez 133 patients (84.7%). Les 26 manifestations ECGq dues aux antipaludiques étaient composées de 24 cas d'allongement de l'espace QT (92.3%) et de deux cas d'ESV (7.7%).

Le tableau VIII montre la répartition selon le type exact, des manifestations cardio-vasculaires cliniques dues aux antipaludiques.

Tableau VIII : répartition des manifestations cardio-vasculaires cliniques dues aux antipaludiques

| Manifestations cliniques | Effectifs (n) | Pourcentages (%) |
|---------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Hypotension artérielle | 15 | 40.6 |
| Bradycardie | 10 | 27 |
| Décompensation cardiaque aiguë | 9 | 24.3 |
| Palpitations | 2 | 5.4 |
| Syncope | 1 | 2.7 |
| TOTAL | 37 | 100 |

Parmi les manifestations dues aux antipaludiques, les associations suivantes étaient notées: quatre cas d'hypotension artérielle plus allongement de l'espace QT ; trois cas de bradycardie plus allongement de l'espace QT ; deux cas d'ESV en salves plus allongement de l'espace QT ; un cas de palpitations plus allongement de l'espace QT ; un cas de bradycardie plus décompensation cardiaque aiguë ; un cas de bradycardie plus hypotension artérielle ; un cas de bradycardie plus syncope.

V – 2 – 2 – Modes de survenue et caractéristiques des manifestations cardio-vasculaires dues aux antipaludiques

Les manifestations cardio-vasculaires sont apparues dans 50 cas (79.4%) entre le premier et le deuxième jour des traitements utilisant un seul antipaludique. Toutes les manifestations observées au cours des traitements utilisant deux antipaludiques l'un en relais de l'autre, sont apparues pendant l'administration du second médicament.

V – 2 – 2 – 1 - Hypotension artérielle

Elle est apparue dans 10 cas (66.7%) chez des patients dont la PAS initiale était inférieure à 120 mm Hg, et dans cinq cas (33.3%) chez des patients dont la PAS initiale était comprise entre 120 mm Hg et 130 mm Hg .

Dans tous les cas d'hypotension, la PAS chutait au dessous de 100 mm Hg . Dans 12 cas (80%) elle était comprise entre 100 et 80 mm Hg, et dans trois cas (20%) elle était inférieure à 80 mm Hg .

V – 2 – 2 – 2 – Bradycardie

Elle est apparue dans neuf cas (90%) chez des patients n'ayant pas de bradycardie initiale, et dans un cas (10%) elle était aggravée chez un patient ayant une fréquence cardiaque initiale à 44 battements par minute.

Dans huit cas de bradycardie (80%), la fréquence cardiaque était comprise entre 60 et 50 battements par minute; dans deux cas (20%) elle était inférieure à 50 battements par minute. La fréquence cardiaque moyenne est passée de 84.20 ± 16.64 battements par minute à 54.30 ± 8.67 battements par minute pendant les traitements antipaludiques chez les 10 patients. Elle est revenue à 71.62 ± 13.18 battements par minute après l'arrêt de ces traitements.

V – 2 – 2 – 3 - Décompensation cardiaque aiguë

Dans tous les neuf cas, la décompensation cardiaque aiguë due aux antipaludiques était l'aggravation d'une insuffisance cardiaque stade III, ou stade IV préexistante de la New York Heart Association .

V – 2 – 2 – 4 – Palpitations

Les deux cas de palpitations sont survenus chez des patients ne présentant pas initialement de palpitations.

V – 2 – 2 – 5 - Syncope

L'unique cas de syncope observé est survenu chez une patiente ayant déjà présenté des pertes de connaissance brèves au cours de sa cardiopathie.

V – 2 – 2 – 6 - Allongement de l'espace QT

Il est survenu dans 22 cas (91.7%) chez des patients ayant un QT normal, et dans deux cas (8.3%) il s'agissait de l'aggravation d'un QT initialement long.

L'allongement du QT était inférieur à 25% dans 14 cas (58.3%) et supérieur à 25% dans 10 cas (41.7%). Aucun cas d'allongement n'avait atteint le seuil de risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire. Dans deux cas (8.3%) l'allongement du QT était accompagné de troubles du rythme à type d'ESV.

La moyenne du QT est passée de 0.34 ± 0.06 seconde à 0.41 ± 0.05 seconde pendant les traitements antipaludiques chez les 24 patients. Elle est revenue à 0.36 ± 0.06 seconde après l'arrêt de ces traitements.

V – 2 – 2 – 7 – ESV

Elles sont apparues dans les deux cas après un allongement de l'espace QT inférieur à 25% de la valeur initiale dans un cas, et supérieur à 25% dans l'autre cas. Ces ESV préexistaient chez un des patients, où elles ont été aggravées par le traitement.

V – 2 – 3 – Prévalences des manifestations selon le médicament antipaludique utilisé

Les prévalences des différentes manifestations cardio-vasculaires observées chez les patients en fonction des médicaments antipaludiques utilisés, sont présentées dans le tableau IX.

Tableau IX : prévalences des manifestations cardio-vasculaires dues aux antipaludiques selon le médicament utilisé

| Manifestations dues aux antipaludiques | Médicaments antipaludiques | | | |
|--|----------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
| | Quinine (n = 93) | Amodiaquine (n = 64) | Chloroquine (n = 36) | Artésunate (n = 4) |
| Hypotension n (%) | 9 (9.7) | 3 (4.7) | 2 (5.5) | 0 |
| Bradycardie n (%) | 4 (4.3) | 2 (3.1) | 3 (8.3) | 0 |
| Décompensation cardiaque aiguë n (%) | 7 (7.5) | 1 (1.6) | 0 | 0 |
| Palpitations n (%) | 1 (1.1) | 1 (1.5) | 0 | 0 |
| Syncopes n (%) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 |
| Allongement du QT n (%) | 8 (8.6) | 9 (14.1) | 4 (11.1) | 0 |
| ESV n (%) | 0 | 2 (3.1) | 0 | 0 |

L'unique cas traité par la pyriméthamine-sulfadoxine a présenté un allongement du QT. Chez les neuf patients traités par deux antipaludiques en relais, nous avons observé cinq manifestations survenues comme suit: avec la quinine relayée par l'amodiaquine, deux cas (22.2%) d'allongement du QT, un cas (11.1%) de décompensation cardiaque, et un cas (11.1%) de bradycardie ; avec la quinine relayée par l'artésunate, un cas (11.1%) d'hypotension artérielle.

VI - ETUDE DES FACTEURS ASSOCIES A LA SURVENUE DES MANIFESTATIONS CLINIQUES CARDIO-VASCULAIRES DUES AUX ANTIPALUDIQUES

VI - 1 - Hypotension artérielle

VI - 1 -1 - Facteurs socio-démographiques

L'hypotension artérielle due aux antipaludiques est survenue chez 12 (9.8%) hommes et trois (3.5%) femmes ($p = 0.08$).

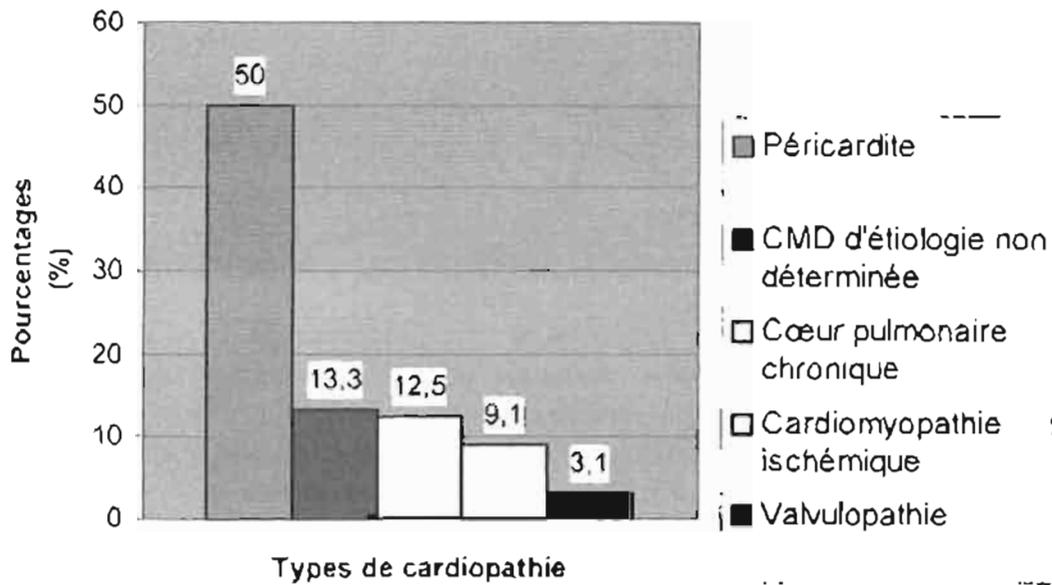
La moyenne d'âge était de 46 ± 21.25 ans chez les patients ayant eu une hypotension due aux antipaludiques, contre 46.45 ± 17.35 ans chez ceux n'ayant pas eu d'hypotension ($p = 0.97$).

VI - 1 -2 - Facteurs cliniques

La fréquence de survenue de l'hypotension artérielle selon la préexistence ou non d'un symptôme cardio-vasculaire, se présentait comme suit : 1.4% (un cas) chez les patients ayant des précordialgies, contre 5.8% (huit cas) chez ceux n'ayant pas de précordialgies ($p = 0.27$) ; 5.2% (10 cas) chez les patients ayant des palpitations, contre 7.4% (14 cas) chez ceux n'ayant pas de palpitations ; 8.3% (un cas) chez les patients ayant des lipothymies, contre 7.2% (14 cas) chez ceux n'ayant pas de lipothymies ($p = 0.60$).

Par ailleurs, 6.2% (neuf cas) des patients ayant une insuffisance cardiaque ont présenté une hypotension artérielle due aux antipaludiques, contre 9.7% (six cas) des patients ayant une fonction cardiaque normale ($p = 0.38$).

La figure 5 montre la fréquence de survenue de l'hypotension artérielle due aux antipaludiques selon la cardiopathie sous-jacente.



P = 0.02

Figure 5 : fréquence de l'hypotension artérielle due aux antipaludiques selon la cardiopathie sous-jacente

VI - 1 -3 - Facteurs paracliniques

VI - 1 -3 -1 - ECG et échocardiographie

Les fréquences de survenue de l'hypotension artérielle due aux antipaludiques selon la préexistence ou non d'anomalies ECGque, puis échocardiographiques sont représentées respectivement par les tableaux X et XI.

Tableau X : fréquence de l'hypotension artérielle due aux antipaludiques selon la préexistence ou non d'anomalies à l'ECG initial

| Présence ou non d'anomalies ECGque | Survenue d'une hypotension artérielle n (%) | p |
|---|--|-------------|
| Espace QT allongé Espace QT normal | 3 (27) 12 (6.1) | 0.04 |
| BAV quel que soit le degré Absence de BAV | 0 15 (7.5) | 1 |
| BBG complet Absence de BBG complet | 3 (33.3) 12 (6) | 0.02 |
| BBD complet Absence de BBD complet | 2 (40) 13 (6.4) | 0.04 |
| Troubles de la repolarisation Repolarisation normale | 5 (5.1) 10 (9.2) | 0.26 |
| Fibrillation auriculaire Absence de fibrillation auriculaire | 3 (10.3) 12 (6.7) | 0.45 |
| Ondes Q de nécrose Absence de nécrose | 2 (10.5) 13 (6.9) | 0.63 |
| ESV Absence d'ESV | 4 (9.7) 11 (6.6) | 0.50 |

Tableau XI : fréquence de l'hypotension artérielle due aux antipaludiques selon la préexistence ou non d'anomalies échocardiographiques

| Présence ou non d'anomalies échocardiographiques | Survenue d'une hypotension artérielle n (%) | p |
|---|--|----------|
| Epanchement péricardique Absence d'épanchement péricardique | 3 (11.1) 4 (9.3) | 1 |
| Baisse de la fonction systolique du VG Bonne fonction systolique du VG | 2 (8.7) 5 (10.6) | 1 |
| Dilatation du VG Absence de dilatation du VG | 2 (7.4) 5 (11.6) | 0.69 |
| Hypokinésie des parois du VG Bonne cinétique des parois du VG | 1 (14.3) 6 (9.5) | 0.53 |
| Dilatation auriculaire Absence de dilatation auriculaire | 0 7 (14) | 0.18 |

VI - 1- 3 -2- biologie sanguine

L'hypotension artérielle due aux antipaludiques est survenue chez un (2%) patient ayant une insuffisance rénale, contre 13 (9%) patients ayant une fonction rénale normale ($p = 0.12$). Il n'y avait aucun cas d'hypotension artérielle chez les patients ayant une anémie sévère. La fréquence d'apparition de l'hypotension artérielle due aux antipaludiques selon les données de l'ionogramme sanguin est présentée dans le tableau XII.

Tableau XII : fréquence de l'hypotension artérielle due aux antipaludiques selon l'ionogramme sanguin

| Ionogramme sanguin | Survenue d'une hypotension artérielle n (%) | p |
|---------------------------|--|----------|
| Hypokaliémie | 1 (2.6) | 0.37 |
| Hyperkaliémie | 0 | |
| Kaliémie normale | 10 (8.8) | |
| Hypomagnésémie | 0 | 0.39 |
| Hypermagnésémie | 1 (6.7) | |
| Magnésémie normale | 8 (6.8) | |
| Hypocalcémie | 3 (5.5) | 0.84 |
| Hypercalcémie | 0 | |
| Calcémie normale | 7 (7.6) | |

VI - 1- 4 - Facteurs thérapeutiques

La fréquence de survenue de l'hypotension artérielle due aux antipaludiques selon l'association ou non de médicaments cardio-vasculaires est représentée par le tableau XIII.

Tableau XIII : fréquence de l'hypotension artérielle due aux antipaludiques selon l'association ou non de médicaments cardio-vasculaires

| Présence ou non de médicaments cardio-vasculaires | Survenue d'une hypotension artérielle n (%) | p |
|---|--|------|
| Amiodarone | 3 (17.6) | 0.11 |
| Absence d'amiodarone | 12 (6.3) | |
| Bêta bloquants | 1 (4.3) | 1 |
| Absence de bêta bloquants | 14 (7.6) | |
| Diurétiques | 9 (6) | 0.24 |
| Absence de diurétiques | 6 (10.7) | |
| Digitaliques | 5 (6.2) | 0.63 |
| Absence de digitaliques | 10 (7.9) | |
| Vasodilatateurs inhibiteurs calciques | 1 (3.3) | 0.70 |
| Absence d'inhibiteurs calciques | 14 (7.9) | |
| IEC | 0 | 1 |
| Absence d'IEC | 15 (7.6) | |
| Dérivés nitrés | 7 (5) | 0.08 |
| Absence de dérivés nitrés | 8 (12.1) | |

VI - 2- Bradycardie

VI - 2 -1 - Facteurs socio-démographiques

La bradycardie due aux antipaludiques est survenue chez six (7%) femme et quatre (3.3%) homme ($p = 0.32$).

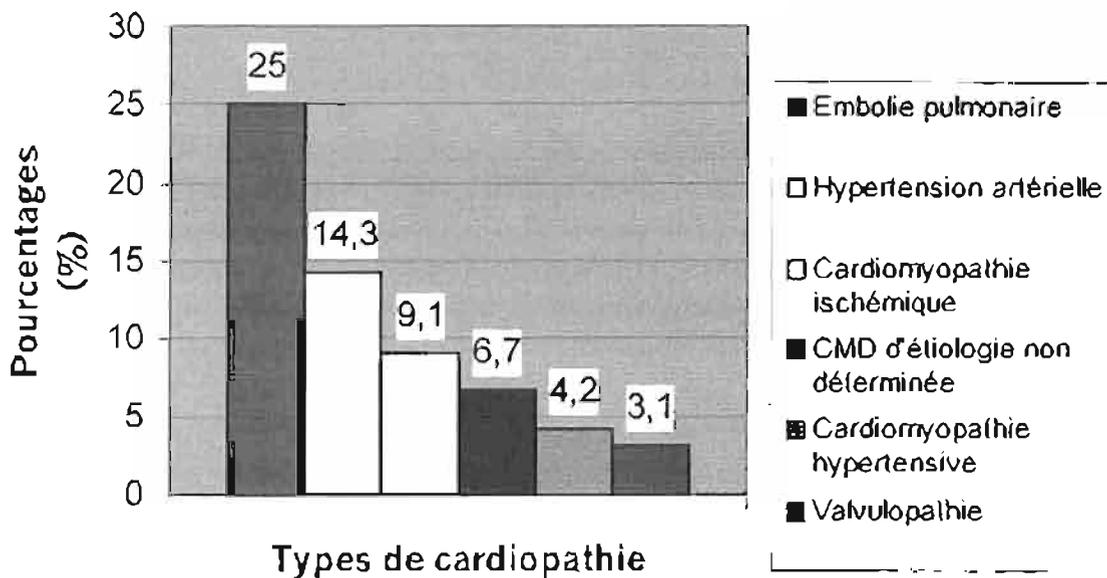
La moyenne d'âge était de 50.30 ± 15.40 ans chez les patients ayant présenté une bradycardie due aux antipaludiques, contre 46.21 ± 17.67 ans chez ceux n'ayant pas présenté de bradycardie ($p = 0.57$).

VI - 2 -2- Facteurs cliniques

La fréquence d'apparition de la bradycardie due aux antipaludiques selon la préexistence ou non d'un symptôme cardio-vasculaire se présentait comme suit : 2.8% (deux cas) chez les patients ayant des précordialgies, contre 5.8% (huit cas) chez ceux n'ayant pas de précordialgies ($p = 0.50$) ; 5.3% (un cas) chez les patients ayant des palpitations, contre 4.8% (neuf cas) chez ceux n'ayant pas de palpitations ($p = 1$) ; 16.7% (deux cas) chez les patients ayant des lipothymies, contre 4.1% (huit cas) chez ceux n'ayant pas de lipothymies ($p = 0.10$).

Nous avons observé par ailleurs que 3.4% (cinq cas) des patients ayant une insuffisance cardiaque ont présenté une bradycardie due aux antipaludiques, contre 8.1% (cinq cas) des patients ayant une fonction cardiaque normale ($p = 0.16$).

La figure 6 montre la fréquence d'apparition de la bradycardie due aux antipaludiques selon la cardiopathie sous-jacente.



$P = 0.47$

Figure 6 : fréquence de la bradycardie due aux antipaludiques selon la cardiopathie sous-jacente

VI - 2- 3 - Facteurs paracliniques

VI - 2 -3 -1- ECG et échocardiographie

Les fréquences d'apparition de la bradycardie due aux antipaludiques selon la préexistence ou non d'anomalies ECGque, puis échocardiographiques sont représentées respectivement par les tableaux XIV et XV.

Tableau XIV : fréquence de la bradycardie due aux antipaludiques selon la préexistence ou non d'anomalies à l'ECG initial

| Présence ou non d'anomalies ECGque | Survenue d'une bradycardie n (%) | p |
|---|---|-------------|
| Espace QT allongé | 3 (27.3) | 0.01 |
| Espace QT normal | 7 (3.6) | |
| BAV quel que soit le degré | 1 (16.7) | 0.26 |
| Absence de BAV | 9 (4.5) | |
| BBG complet | 1 (11.1) | 0.36 |
| Absence BBG complet | 9 (4.6) | |
| BBD complet | 0 | 1 |
| Absence de BBD complet | 10 (4.9) | |
| Troubles de la repolarisation | 6 (6.1) | 0.52 |
| Repolarisation normale | 4 (3.7) | |
| Fibrillation auriculaire | 2 (6.9) | 0.63 |
| Absence de fibrillation auriculaire | 8 (4.7) | |
| Ondes Q de nécrose | 1 (5.3) | 1 |
| Absence de nécrose | 9 (4.8) | |
| ESV | 0 | 0.22 |
| Absence d'ESV | 10 (6) | |

Tableau XV : fréquence de la bradycardie due aux antipaludiques selon la préexistence ou non d'anomalies échocardiographiques

| Présence ou non d'anomalies échocardiographiques | Survenue d'une bradycardie n (%) | p |
|---|-------------------------------------|------|
| Hypokinésie des parois du VG Bonne cinétique des parois du VG | 2 (28.6) 3 (4.8) | 0.07 |
| Dilatation du VG Absence de dilatation du VG | 3 (11.1) 2 (4.6) | 0.36 |
| Dilatation auriculaire Absence de dilatation auriculaire | 1 (5) 4 (8) | 1 |
| Baisse de la fonction systolique du VG Bonne fonction systolique du VG | 1 (4.3) 4 (8.5) | 1 |
| Epanchement péricardique Absence d'épanchement | 1 (3.7) 4 (9.3) | 0.64 |

VI - 2 -3 -2 – biologie sanguine

La bradycardie due aux antipaludiques est survenue chez un (2%) patient ayant une insuffisance rénale, contre huit (5.6%) patients ayant une fonction rénale normale (p = 0.45).

La fréquence de survenue de la bradycardie selon les données de l'ionogramme sanguin est représentée par le tableau XVI.

Tableau XVI : fréquence de la bradycardie due aux antipaludiques selon l'ionogramme sanguin

| Ionogramme sanguin | Survenue d'une bradycardie n (%) | p |
|---|-------------------------------------|------|
| Hypokaliémie Hyperkaliémie Kaliémie normale | 3 (7.7) 0 3 (2.6) | 0.35 |
| Hypomagnésémie Hypermagnésémie Magnésémie normale | 0 0 4 (3.4) | 0.62 |
| Hypocalcémie Hypercalcémie Calcémie normale | 3 (4.1) 0 2 (2.5) | 0.85 |

VI - 2 -4 - Facteurs thérapeutiques

La fréquence de survenue de la bradycardie due aux antipaludiques selon l'association ou non de médicaments cardio-vasculaire est présentée dans le tableau XVII.

Tableau XVII : fréquence de la bradycardie due aux antipaludiques selon l'association ou non de médicaments cardio-vasculaires

| Présence ou non de médicaments cardio-vasculaires | Survenue de bradycardie n (%) | p |
|---|-------------------------------|------|
| Digitaliques | 5 (6.1) | 0.51 |
| Absence de digitaliques | 5 (4) | |
| Vasodilatateurs inhibiteurs calciques | 3 (10) | 0.16 |
| Absence d'inhibiteurs calciques | 7 (3.9) | |
| IEC | 1 (10) | 0.39 |
| Absence d'IEC | 9 (4.6) | |
| Diurétiques | 7 (4.6) | 1 |
| Absence de diurétiques | 3 (5.3) | |
| Dérivés nitrés | 5 (3.5) | 0.29 |
| Absence de diurétiques | 5 (7.6) | |
| Amiodarone | 1 (5.9) | 0.58 |
| Absence d'amiodarone | 9 (4.7) | |
| Bêta bloquants | 0 | 0.60 |
| Absence de bêta bloquants | 10 (5.4) | |

VI - 3 - Décompensation cardiaque aiguë

VI - 3 -1- Facteurs socio-démographiques

La décompensation cardiaque aiguë due aux antipaludiques est survenue chez six (7%) femme et trois (2.4%) homme ($p = 0.16$).

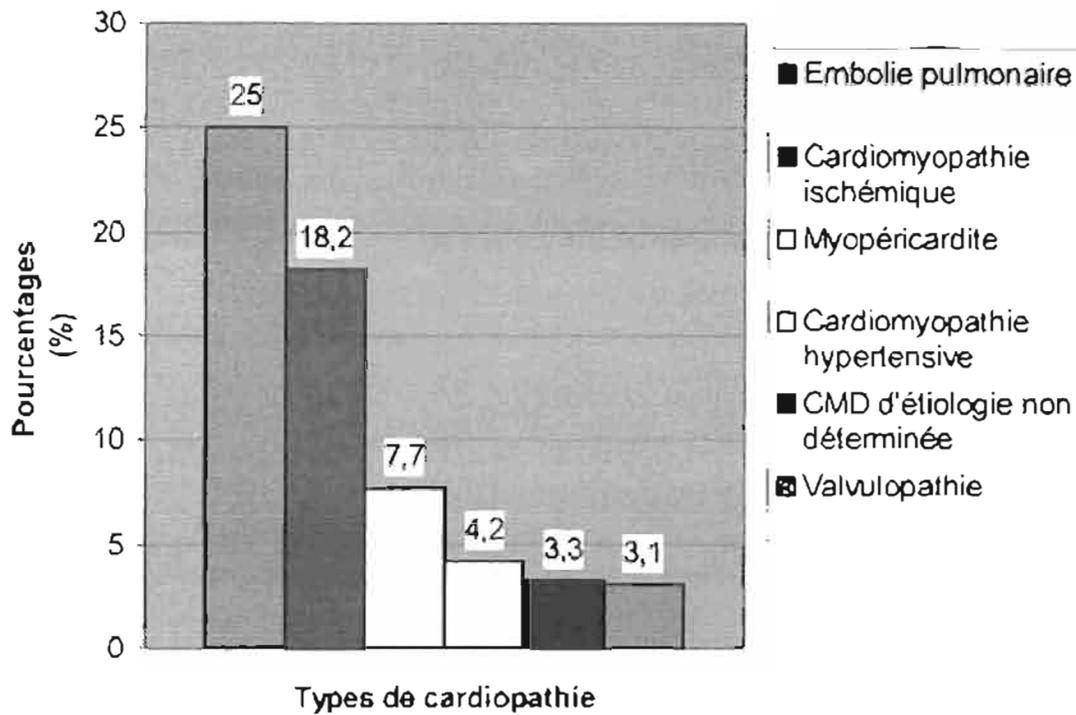
La moyenne d'âge était de 44.88 ± 12.07 ans chez les patients ayant eu une décompensation cardiaque aiguë due aux antipaludiques, contre 46.47 ± 17.78 ans chez ceux n'ayant pas eu de décompensation cardiaque ($p = 0.69$).

VI - 3 -2 - Facteurs cliniques

La décompensation cardiaque aiguë due aux antipaludiques est apparue dans quatre cas (5.7%) chez des patients ayant des précordialgies, contre cinq cas (3.6%) chez ceux n'ayant pas de précordialgies ($p = 0.49$). Aucun cas de décompensation cardiaque aiguë due aux antipaludiques n'a été observé chez les patients ayant des palpitations, ou des lipothymies.

Par ailleurs, neuf (6.2%) patients ayant une insuffisance cardiaque préexistante, ont présenté une décompensation cardiaque aiguë due aux antipaludiques, tandis qu'aucun cas de décompensation cardiaque n'est survenu chez les patients ayant une fonction cardiaque normale ($p= 0.06$).

La figure 7 montre la fréquence d'apparition de la décompensation cardiaque aiguë due aux antipaludiques selon la cardiopathie sous-jacente.



P = 0.28

Figure 7 : fréquence de la décompensation cardiaque aiguë due aux antipsychodiques selon la cardiopathie sous-jacente

VI - 3 -3- Facteurs paracliniques

VI - 3 -3 -1 - ECG et échocardiographie

Les fréquences de survenue de la décompensation cardiaque aiguë due aux antipsychodiques selon la préexistence ou non d'anomalies ECG que, puis échocardiographiques sont respectivement représentées par les tableaux XVIII et XIX.

Tableau XVIII : fréquence de la décompensation cardiaque aiguë due aux antipaludiques selon la préexistence ou non d'anomalies à l'ECG initial

| Présence ou non d'anomalies ECGque | Survenue d'une décompensation cardiaque aiguë n (%) | P |
|---|--|-------------|
| Fibrillation auriculaire | 4 (13.8) | 0.01 |
| Absence de fibrillation auriculaire | 4 (2.2) | |
| BBG complet | 0 | 1 |
| Absence de BBG complet | 8 (4) | |
| BBD complet | 1(20) | 0.18 |
| Absence de BBD complet | 7 (3.5) | |
| Ondes Q de nécrose | 3 (15.8) | 0.03 |
| Absence de nécrose | 5 (2.6) | |
| Troubles de la repolarisation | 3 (3.1) | 0.72 |
| Repolarisation normale | 5 (4.6) | |
| Espace QT allongé | 1 (11.1) | 0.30 |
| Espace QT normal | 7 (3.5) | |
| ESV | 1 (2.4) | 1 |
| Absence d'ESV | 7 (4.2) | |
| BAV quel que soit le degré | 0 | 1 |
| Absence de BAV | 8 (4) | |

Tableau XIX : fréquence de la décompensation cardiaque aiguë due aux antipaludiques selon la préexistence ou non d'anomalies échocardiographiques

| Présence ou non d'anomalies échocardiographiques | Survenue d'une décompensation cardiaque aiguë n (%) | P |
|---|--|----------|
| Epanchement péricardique | 2 (7.4) | 0.63 |
| Absence d'épanchement | 2 (4.6) | |
| Baisse de la fonction systolique du VG | 0 | 0.29 |
| Bonne fonction systolique du VG | 4 (8.5) | |
| Dilatation du VG | 0 | 0.15 |
| Absence de dilatation du VG | 4 (9.3) | |
| Dilatation auriculaire | 2 (10) | 0.57 |
| Absence de dilatation auriculaire | 2 (4) | |
| Hypokinésie des parois du VG | 0 | 1 |
| Bonne cinétique des parois du VG | 4 (6.3) | |

VI - 3 -3 -2- biologie sanguine

La décompensation cardiaque aiguë due aux antipaludiques est survenue chez deux (3.9%) patients ayant une insuffisance rénale, contre six patients (4.2%) patients ayant une fonction rénale normale ($p = 1$). Aucun cas de décompensation cardiaque aiguë due aux antipaludiques n'a été observé chez les patients ayant une anémie sévère.

La fréquence de survenue de la décompensation cardiaque aiguë due aux antipaludiques selon les données de l'ionogramme sanguin est présentée dans le tableau XX.

Tableau XX : fréquence de la décompensation cardiaque aiguë due aux antipaludiques selon l'ionogramme sanguin

| Ionogramme sanguin | Survenue d'une décompensation cardiaque aiguë n (%) | P |
|---------------------------|--|----------|
| Hypokaliémie | 4 (10.2) | 0.24 |
| Hyperkaliémie | 0 | |
| Kaliémie normale | 4 (3.5) | |
| Hypomagnésémie | 1 (8.3) | 0.88 |
| Hypermagnésémie | 1 (6.7) | |
| Magnésémie normale | 6 (5.1) | |
| Hypocalcémie | 4 (5.5) | 0.86 |
| Hypercalcémie | 0 | |
| Calcémie normale | 3 (3.8) | |

VI - 3 -4 - Facteurs thérapeutiques

La fréquence d'apparition de la décompensation cardiaque aiguë due aux antipaludiques selon l'association ou non de médicaments cardio-vasculaires est représentée par le tableau XXI.

Tableau XXI : fréquence de la décompensation cardiaque aiguë due aux antipaludiques selon l'association ou non de médicaments cardio-vasculaires

| Présence ou non de médicaments cardio-vasculaires | Survenue d'une décompensation cardiaque aiguë n (%) | P |
|---|--|------|
| Vasodilatateurs artériels | 3 (7.5) | 0.62 |
| Absence de vasodilatateurs artériels | 6 (3.6) | |
| IEC | 1 (10) | 0.36 |
| Absence d'IEC | 8 (4.1) | |
| Amiodarone | 2 (11.8) | 0.16 |
| Absence d'amiodarone | 7 (3.7) | |
| Digitaliques | 6 (7.4) | 0.15 |
| Absence de digitaliques | 3 (2.4) | |
| Dérivés nitrés | 8 (5.7) | 0.27 |
| Absence de dérivés nitrés | 1 (1.5) | |
| Diurétiques | 8 (5.3) | 0.44 |
| Absence de diurétiques | 1 (1.8) | |
| Bêta bloquants | 0 | 0.60 |
| Absence de bêta bloquants | 9 (4.9) | |

VI - 4 - Palpitations

Les cas de palpitations dues aux traitements antipaludiques sont survenus chez deux patients de sexe masculin, âgés respectivement de 35 et 70 ans.

Il y avait dans un cas, l'association de précordialgies et de lipothymies. Dans les deux cas une insuffisance cardiaque globale existait. L'un des patients avait une valvulopathie et l'autre une cardiomyopathie hypertensive. Les anomalies ECG que préexistantes étaient dans un cas une hypertrophie auriculaire et ventriculaire gauches, et dans l'autre cas des ESV polymorphes. Un seul des patients avait une échocardiographie qui montrait une dilatation auriculaire gauche et une baisse de la fonction systolique du VG. La fonction rénale ainsi que la glycémie étaient normales dans les deux cas. Aucun des patients ne présentait une anémie sévère. L'ionogramme sanguin étudiant la kaliémie, la calcémie, la magnésémie et la natrémie, était normal dans un cas, et montrait une hypermagnésémie chez le second patient. Les traitements cardio-vasculaires administrés étaient chez les deux patients l'association de digitaliques, de diurétiques et de dérivés nitrés, avec en plus un anticoagulant et une supplémentation potassique chez l'un des patients .

VI - 5 – Syncope

Le cas de syncope dû aux antipaludiques était survenu chez une femme âgée de 26 ans, présentant des lipothymies avec parfois syncopes, sur un terrain d'hypertension artérielle. Son ECG montrait une fibrillation auriculaire, et à l'échocardiographie il y avait une hypokinésie des parois du VG. La patiente avait une insuffisance rénale. Elle ne présentait pas d'anémie sévère. La glycémie était normale. L'ionogramme sanguin montrait une hypokaliémie et une hypocalcémie, la magnésémie n'ayant pas été étudiée. Le traitement cardiaque associait de l'amiodarone, un vasodilatateur inhibiteur calcique, du potassium, du calcium et du magnésium.

VII – ETUDE DES FACTEURS ASSOCIES A LA SURVENUE DES MANIFESTATIONS ECGque DUES AUX ANTIPALUDIQUES

VII - 1- Allongement de l'espace QT

VII - 1-1 - Facteurs socio-démographiques

L'allongement de l'espace QT dû aux antipaludiques est survenu chez 14 (16.1%) hommes et 10 (14.3%) femmes ayant bénéficié d'une surveillance ECGque (p = 0.75).

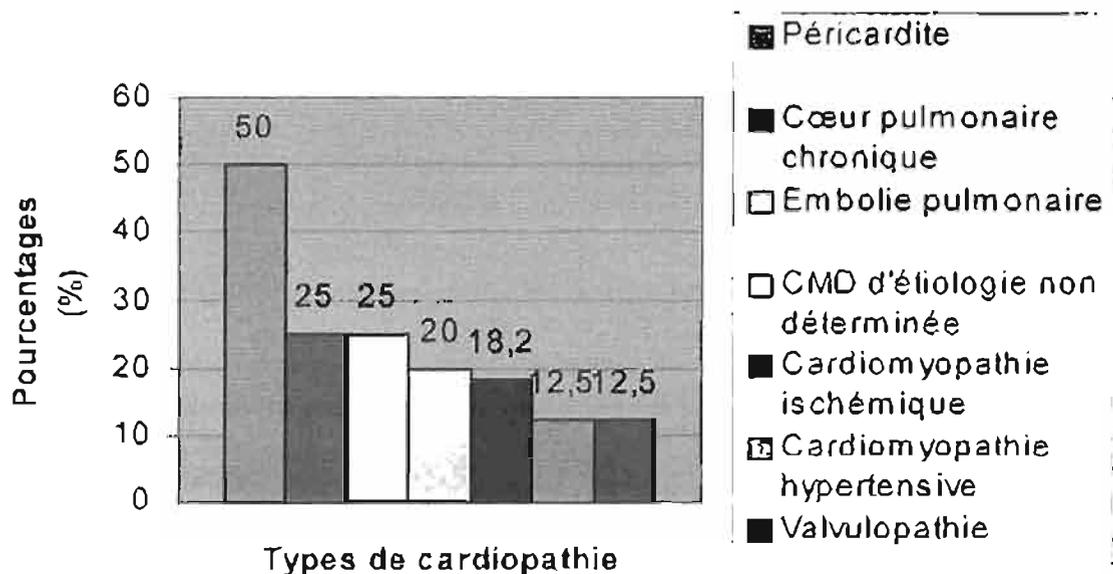
La moyenne d'âge était de 43.29 ± 15.63 ans chez les patients ayant un allongement du QT dû aux antipaludiques, contre 47.86 ± 18.38 ans chez les patients n'ayant pas un QT modifié par le traitement antipaludique (p = 0.24).

VII - 1- 2 - Facteurs cliniques

La fréquence de l'allongement du QT dû aux antipaludiques selon la préexistence ou non d'un symptôme cardio-vasculaire se présentait comme suit : 15% (huit cas) chez les patients ayant des précordialgies, contre 15.4% (16 cas) chez les patients n'ayant pas de précordialgies (p = 0.96) ; 23.5% (quatre cas) chez les patients ayant des palpitations, contre 14.3% (20 cas) chez les patients n'ayant pas de palpitations (p = 0.29) ; 11.1% (un cas) chez les patients ayant des lipothymies, contre 15.5% (23 cas) chez ceux n'ayant pas de lipothymies (p = 1).

Par ailleurs 16.8% (18 cas) des patients ayant une insuffisance cardiaque ont présenté un allongement du QT dû aux antipaludiques, contre 12% (six cas) des patients ayant une fonction cardiaque normale ($p = 0.43$).

la figure 8 montre la fréquence de survenue de l'allongement du QT dû aux antipaludiques selon la cardiopathie sous-jacente.



$p = 0.45$

Figure 8 : fréquence de l'allongement du QT dû aux antipaludiques selon la cardiopathie sous-jacente

VII - 1 -3 - Facteurs paracliniques

VII - 1 -3 -1 - ECG et échocardiographie

L'échocardiographie a été effectuée chez 45 des 157 patients ayant bénéficié d'une surveillance ECGque. Les fréquences d'apparition de l'allongement du QT dû aux antipaludiques selon la préexistence ou non d'anomalies ECGque, puis échocardiographiques sont respectivement présentées dans les tableaux XXII et XXIII.

Tableau XXII : fréquence de l'allongement du QT dû aux antipaludiques selon la préexistence ou non d'anomalies à l'ECG initial

| Présence ou non d'anomalies ECGque | Survenue d'un allongement du QT n (%) | p |
|---|--|----------|
| Fibrillation auriculaire Absence de fibrillation auriculaire | 4 (20) 20 (14.6) | 0.51 |
| ESV Absence d'ESV | 6 (20) 18 (14.2) | 0.41 |
| Troubles de la repolarisation Repolarisation normale | 10 (12) 14 (18.9) | 0.23 |
| Espace QT allongé Espace QT normal | 2 (20) 22 (15) | 0.65 |
| BAV quel que soit le degré Absence de BAV | 1 (14.3) 23 (15.3) | 1 |
| BBG complet Absence de BBG complet | 1 (20) 23 (15.1) | 0.56 |
| BBD complet Absence de BBD complet | 0 24 (15.6) | 1 |
| Ondes Q de nécrose Absence de nécrose | 3 (14.3) 21 (15.4) | 1 |

Tableau XXIII : fréquence de l'allongement du QT dû aux antipaludiques selon la préexistence ou non d'anomalies échocardiographiques

| Présence ou non d'anomalies échocardiographiques | Survenue d'un allongement du QT n (%) | p |
|---|--|----------|
| Dilatation auriculaire Absence de dilatation auriculaire | 1 (6.7) 2 (6.7) | 1 |
| Dilatation du VG Absence de dilatation du VG | 1 (5.5) 2 (7.4) | 1 |
| Baisse de la fonction systolique du VG Bonne fonction systolique du VG | 1 (7.7) 2 (6.2) | 1 |
| Hypokinésie des parois du VG Bonne cinétique des parois du VG | 0 3 (7.5) | 1 |
| Epanchement péricardique Absence d'épanchement | 2 (12.5) 1 (3.4) | 0.28 |

VII - 1 -3 -2 – biologie sanguine

La fonction rénale a été étudiée chez 148 patients ayant eu une surveillance ECGque. Un allongement du QT dû aux antipaludiques est survenu chez trois (8.3%) patients ayant une insuffisance rénale, contre 21 (18.7%) chez ceux ayant une bonne fonction rénale (p = 0.14). La natrémie, la kaliémie, la calcémie et la magnésémie ont été étudiées respectivement chez 135, 122, 120 et 114 patients ayant eu une surveillance ECGque.

Le tableau XXIV indique la fréquence de survenue de l'allongement du QT dû aux antipaludiques selon les données de l'ionogramme sanguin.

Tableau XXIV : fréquence de l'allongement du QT dû aux antipaludiques selon l'ionogramme sanguin

| Ionogramme sanguin | Survenue d'un allongement du QT n (%) | p |
|---------------------------|--|----------|
| Hypokaliémie | 3 (8.8) | 0.32 |
| Hyperkaliémie | 0 | |
| Kaliémie normale | 17 (19.5) | |
| Hypocalcémie | 7 (12.7) | 0.05 |
| Hypercalcémie | 1 (100) | |
| Calcémie normale | 11 (17.2) | |
| Hypomagnésémie | 1 (9.1) | 0.12 |
| Hypermagnésémie | 4 (40) | |
| Magnésémie normale | 15 (16.1) | |

VII - 1 -4 - Facteurs thérapeutiques

La fréquence d'apparition de l'allongement du QT dû aux antipaludiques selon l'association ou non de médicaments cardio-vasculaires est représentée par le tableau XXV.

Tableau XXV : fréquence de l'allongement du QT dû aux antipaludiques selon l'association ou non de médicaments cardio-vasculaires

| Présence ou non de médicaments cardio-vasculaires | Survenue d'un allongement du QT n (%) | P |
|---|--|------|
| Diurétiques | 17 (15) | 0.89 |
| Absence de diurétiques | 7 (15.9) | |
| Digitaliques | 12 (20.3) | 0.17 |
| Absence de digitaliques | 12 (12.2) | |
| Dérivés nitrés | 15 (13.6) | 0.38 |
| Absence de dérivés nitrés | 9 (19.1) | |
| Bêta bloquants | 3 (16.7) | 0.74 |
| Absence de Bêta bloquants | 21 (15.1) | |
| Amiodarone | 0 | 0.61 |
| Absence d'amiodarone | 24 (16.1) | |
| IEC | 0 | 0.59 |
| Absence d'IEC | 24 (16) | |
| Vasodilatateurs inhibiteurs calciques | 1 (3.6) | 0.08 |
| Absence d'inhibiteurs calciques | 23 (17.8) | |

VII - 2 – Extrasystoles ventriculaires

Les cas d'ESV dus aux traitements antipaludiques sont survenus chez des patients de sexe masculin âgés respectivement de 41 et 57 ans.

Ces ESV ont aggravé dans 8.3% des cas un allongement du QT dû aux antipaludiques. Il y avait une insuffisance cardiaque dans les deux cas. L'un des patients avait une cardiomyopathie hypertensive et l'autre une cardiomyopathie dilatée d'étiologie non déterminée. Les anomalies ECGque préexistantes étaient dans un cas une tachycardie sinusale, et dans l'autre cas l'association d'ESV et d'une hypertrophie auriculaire gauche. L'échocardiographie n'a été effectuée dans aucun des deux cas. Dans un cas il y avait une

insuffisance rénale, et dans l'autre cas la fonction rénale était normale. L'ionogramme sanguin était normal dans les deux cas. Les traitements cardiaques administrés étaient dans les deux cas une association de digitalique, de diurétique, de dérivé nitré et de potassium.

VIII- ASPECTS EVOLUTIFS ET FACTEURS PRONOSTIQUES

VIII - 1 – Evolution

Au total 179 patients (86.5%) ont connu une évolution favorable, et 28 patients (13.5%) une évolution défavorable (décès) dont 16 au cours d'un traitement antipaludique, et 12 après l'arrêt du traitement antipaludique.

VIII - 1 -1- Evolution des manifestations cliniques cardio-vasculaires dues aux antipaludiques

Sur les 34 patients ayant eu des manifestations cliniques cardio-vasculaires dues aux traitements antipaludiques, cinq ont eu une évolution défavorable (14.7%), contre 23 sur les 173 patients (13.3%) n'ayant pas eu de manifestations cliniques dues aux antipaludiques ($p = 0.78$). Tous les cinq cas d'évolution défavorable observés chez les patients ayant présenté des manifestations cardio-vasculaires cliniques dues aux antipaludiques, faisaient suite à la décompensation cardiaque aiguë induite par ces traitements.

Le tableau XXVI indique la fréquence d'évolution défavorable notée chez les patients en fonction de la présence ou non d'une manifestation cardio-vasculaire clinique due aux antipaludiques.

Tableau XXVI : fréquence d'évolution défavorable des patients selon la présence ou non de manifestations cardio-vasculaires cliniques dues aux antipaludiques

| Présence ou non de manifestations cardio-vasculaires cliniques dues aux antipaludiques | Evolution défavorable n (%) | P |
|---|------------------------------------|--------------|
| Décompensation cardiaque aiguë | 5 (55.5) | 0.003 |
| Absence de décompensation | 23 (11.6) | |
| Hypotension artérielle | 0 | 0.23 |
| Absence d'hypotension | 28 (14.6) | |
| Bradycardie | 0 | 0.36 |
| Absence de bradycardie | 28 (14.2) | |
| Palpitations | 0 | 1 |
| Absence de palpitations | 28 (13.7) | |
| Syncope | 0 | 1 |
| Absence de syncope | 28 (13.6) | |

VIII – 1 – 2 – Evolution des manifestations ECGque dues aux antipaludiques

L'évolution des manifestations ECGque dues aux traitements antipaludiques était favorable chez tous les 24 patients ayant présenté de telles manifestations.

VIII – 1 – 3 – Mesures prises lors de la survenue des manifestations dues aux antipaludiques

Les mesures suivantes ont été prises lors de la survenue de certaines manifestations dues aux antipaludiques : l'interruption du traitement antipaludique dans deux cas d'hypotension artérielle, un cas de bradycardie et un cas de syncope ; l'administration de macromolécules dans un cas d'hypotension artérielle et un cas de décompensation cardiaque aiguë ; l'administration d'amiodarone dans un cas d'ESV.

VIII – 1 – 4 – Motifs de décès

Chez les 28 patients ayant eu une évolution défavorable, le décès était dû à un arrêt cardiaque dans 11 cas (39.3%), un choc cardiogénique dans cinq cas (17.8%), un coma dans sept cas (25%) et une détresse respiratoire dans trois cas (10.7%) . Le motif du décès n'était pas précisé dans deux cas (7.1%).

Les motifs des cinq cas de décès observés parmi les patients ayant eu des manifestations cliniques cardio-vasculaires dues aux antipaludiques se présentaient comme suit : trois cas de choc cardiogénique, survenus chez un premier patient ayant une endocardite infectieuse, chez un second patient ayant une myopéricardite et chez un troisième ayant une cardiomyopathie ischémique ; un cas d'arrêt cardio-circulatoire chez une patiente ayant une cardiomyopathie dilatée d'étiologie non déterminée ; un cas de détresse respiratoire chez une patiente ayant également une cardiomyopathie dilatée d'étiologie non déterminée.

VIII -1 - 5 – Durée moyenne d'hospitalisation

La durée moyenne d'hospitalisation des patients était de 19.68 ± 12.16 jours. Elle était de 18.44 ± 10.13 jours pour les patients ayant eu des manifestations cliniques dues aux antipaludiques et de 19.92 ± 12.52 jours pour ceux n'ayant pas eu de manifestations cliniques ($p = 0.57$). Pour les patients ayant présenté des manifestations ECGque dues aux antipaludiques, la durée moyenne d'hospitalisation était de 19.33 ± 12.28 jours, contre 19.15 ± 12.17 jours pour ceux n'ayant pas eu de manifestations ECGque ($p = 0.93$).

VIII - 2 – Facteurs pronostiques des manifestations cardio-vasculaires cliniques dues aux antipaludiques chez 34 patients

VIII - 2 - 1- Facteurs socio-démographiques et cliniques

Parmi les patients ayant présenté des manifestations cardio-vasculaires cliniques dues aux antipaludiques, la moyenne d'âge était de 46.17 ± 18.03 ans pour ceux ayant eu une évolution favorable, contre 47.80 ± 13.44 pour ceux ayant eu une évolution défavorable ($p = 0.97$).

L'évolution des manifestations cliniques dues aux antipaludiques était défavorable chez cinq patients (55.5%) ayant une insuffisance cardiaque préexistante ; ceux ayant une fonction cardiaque initiale normale ont tous connu une évolution favorable (**p inférieur à 0.001**).

VIII - 2- 2 - Facteurs biologiques

Chez les patients ayant eu des manifestations cardio-vasculaires cliniques dues aux antipaludiques, la fonction rénale était étudiée dans 31 cas, le taux d'hémoglobine dosé dans 33 cas, la natrémie dans 30 cas, la kaliémie dans 26 cas, la calcémie et la magnésémie dans 23 cas. Il n'y avait aucun cas d'anémie sévère, et aucun cas d'hyperkaliémie ni d'hypercalcémie.

Le tableau XXVII montre la fréquence d'évolution défavorable des manifestations cardio-vasculaires cliniques selon les facteurs biologiques.

Tableau XXVII : fréquence d'évolution défavorable des manifestations cardio-vasculaires cliniques dues aux antipaludiques selon les facteurs biologiques

| Facteurs biologiques | Evolution défavorable n (%) | P |
|-----------------------------|--|----------|
| Insuffisance rénale | 2 (50) | 0.07 |
| Bonne fonction rénale | 2 (7.4) | |
| Hypokaliémie | 2 (28.6) | 0.28 |
| Kaliémie normale | 2 (10.5) | |
| Hypocalcémie | 2 (20) | 0.55 |
| Calcémie normale | 1 (7.7) | |
| Hypomagnésémie | 0 | 1 |
| Magnésémie normale | 3 (16.7) | |
| Hypermagnésémie | 1 (25) | 1 |
| Magnésémie normale | 3 (16.7) | |

VIII - 2 - 3 – Facteurs ECGque et échocardiographiques

Une échocardiographie existait chez 14 des 34 patients ayant eu des manifestations cliniques cardio-vasculaires dues aux antipaludiques. Les fréquences d'évolution défavorable de ces manifestations selon la préexistence ou non d'anomalies ECGque, puis échocardiographiques sont respectivement présentées dans les tableaux XXVIII et XXIX.

Tableau XXVIII : fréquence d'évolution défavorable des manifestations cardio-vasculaires cliniques selon la préexistence ou non d'anomalies à l'ECG initial

| Présence ou non d'anomalies ECGque | Evolution défavorable n (%) | P |
|---|------------------------------------|----------|
| Fibrillation auriculaire | 3 (33.3) | 0.10 |
| Absence de fibrillation auriculaire | 2 (8) | |
| ESV | 1 (16.7) | 1 |
| Absence d'ESV | 4 (14.3) | |
| BAV quel que soit le degré | 0 | 1 |
| Absence de BAV | 5 (15.1) | |
| BBG complet | 0 | 1 |
| Absence de BBG complet | 5 (15.6) | |
| BBD complet | 0 | 1 |
| Absence de BBD complet | 5 (16.1) | |
| Espace QT allongé | 1 (20) | 1 |
| Espace QT normal | 4 (13.8) | |
| Ondes Q de nécrose | 1 (25) | 0.49 |
| Absence de nécrose | 4 (13.3) | |
| Troubles de la repolarisation | 2 (14.3) | 1 |
| Repolarisation normale | 3 (15) | |

Tableau XXIX : fréquence d'évolution défavorable des manifestations cardio-vasculaires cliniques selon la préexistence ou non d'anomalies échocardiographiques

| Anomalies échocardiographiques | Evolution défavorable n (%) | P |
|--|------------------------------------|----------|
| Dilatation auriculaire | 2 (50) | 0.17 |
| Absence de dilatation auriculaire | 1 (10) | |
| Dilatation du VG | 0 | 0.50 |
| Absence de dilatation du VG | 3 (30) | |
| Baisse de la fonction systolique du VG | 0 | 1 |
| Bonne fonction systolique du VG | 3 (27.3) | |
| Hypokinésie des parois du VG | 0 | 1 |
| Bonne cinétique des parois du VG | 3 (27.3) | |
| Epanchement péricardique | 1 (20) | 1 |
| Absence d'épanchement | 2 (22.2) | |

VIII - 2 - 4- Facteurs thérapeutiques

La fréquence d'évolution défavorable des manifestations cliniques dues aux antipaludiques selon l'association ou non de médicaments cardio-vasculaires est présentée dans le tableau XXX.

Tableau XXX : fréquence d'évolution défavorable des manifestations cliniques dues aux antipaludiques selon l'association ou non de médicaments cardio-vasculaires

| Présence ou non de médicaments cardio-vasculaires | Evolution défavorable n (%) | P |
|--|--|----------|
| Digitaliques | 2 (12.5) | 1 |
| Absence de digitaliques | 3 (16.7) | |
| Diurétiques | 5 (20.8) | 0.29 |
| Absence de diurétiques | 0 | |
| Dérivés nitrés | 5 (25) | 0.06 |
| Absence de dérivés nitrés | 0 | |
| Amiodarone | 2 (33.3) | 0.20 |
| Absence d'amiodarone | 3 (10.7) | |
| Bêta bloquants | 0 | 1 |
| Absence de bêta bloquants | 5 (15.1) | |
| Vasodilatateurs inhibiteurs calciques | 1 (25) | 0.48 |
| Absence d'inhibiteurs calciques | 4 (13.3) | |
| IEC | 1 (50) | 0.27 |
| Absence d'IEC | 4 (12.5) | |

VIII – 3 – Gravité des manifestations cardio-vasculaires dues aux antipaludiques

VIII – 3 – 1 – Gravité des manifestations cliniques

Le degré de gravité de l'hypotension artérielle due aux antipaludiques était jugé moyen dans 12 cas (80%) et mauvais dans trois cas (20%). La bradycardie avait une gravité moyenne dans huit cas (80%) et mauvaise dans deux cas (20%). Les neuf cas de décompensation cardiaque aiguë mettaient en jeu le pronostic vital. Le degré de gravité était jugé bon pour les deux cas de palpitations et mauvais pour l'unique cas de syncope.

Au total, sur les 207 patients, la tolérance cardio-vasculaire clinique des traitements antipaludiques était bonne dans 175 cas (les deux cas de palpitations plus les 173 patients n'ayant pas eu de manifestations cliniques dues aux antipaludiques) soit 84.5% des cas. La tolérance était moyenne chez 18 patients (8.7%) et mauvaise chez cinq patients (2.4%). Il y avait mise en jeu du pronostic vital chez neuf patients (4.4%).

VIII – 3 – 2 – Gravité des manifestations ECGque

L'allongement du QT avait un degré de gravité jugé bon dans 14 cas (58.3%), moyen dans sept cas (29.2%) et mauvais dans trois cas (12.5%). La gravité des ESV était classée mauvaise dans tous les deux cas.

Au total, sur 157 patients, la tolérance ECGque des traitements antipaludiques était bonne dans 145 cas (92.4%), moyenne dans sept cas (4.4%) et mauvaise dans cinq cas (3.2%). Il n'y avait pas de mise en jeu du pronostic vital.

DISCUSSION

Notre étude a montré que la tolérance cardio-vasculaire clinique et ECGque des traitements curatifs antipaludiques utilisés était globalement bonne (respectivement 84.5% et 92.4%), même si la mortalité chez les patients ayant présenté des manifestations cliniques était élevée (14.7%). Les prévalences des manifestations cardio-vasculaires dues aux antipaludiques étaient relativement élevées chez les patients traités par deux antipaludiques en relais. La décompensation cardiaque aiguë due aux antipaludiques était toujours l'aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante ; elle était la seule manifestation cardio-vasculaire associée à une évolution le plus souvent défavorable (55.5%).

I – LIMITES ET CONTRAINTES DE L'ETUDE

Le type rétrospectif de cette étude a constitué en lui même une limite dans la collecte des informations. Les données cliniques, biologiques et ECGque parfois incomplètes, ainsi que l'irrégularité du suivi de certains patients ont pu introduire des biais dans l'interprétation des résultats et la discussion. Par ailleurs, les faibles effectifs obtenus pour certains traitements antipaludiques (dérivés du quinghaosu, pyriméthamine-sulfadoxine) et certaines manifestations cardio-vasculaires (palpitations, syncope ESV), ont constitué une limite à la réalisation de tests d'analyse statistique fiables.

Bien que convenant le mieux à notre étude, la méthode d'imputation choisie a présenté quelques limites. D'une part, la rareté des cas de réadministration du traitement antipaludique n'a pas permis de vérifier dans la plupart des cas, la réapparition éventuelle d'une manifestation observée au cours du premier traitement. Les cas d'imputation « vraisemblable » ont donc été rarement observés. Cet état de fait nous a poussé à inclure les manifestations d'imputation « probable » avec celles d'imputation « vraisemblable », dans l'ensemble des manifestations dues aux antipaludiques. La conséquence pouvant être alors une erreur d'attribution par excès de certaines manifestations, aux traitements antipaludiques. D'autre part, notre étude a porté sur des patients ayant des pathologies cardio-vasculaires et présentant de nombreux facteurs biologiques et/ou thérapeutiques reproduisant parfois l'action cardio-vasculaire des antipaludiques. Cela a fait attribuer un degré d'imputation « possible » à la plupart des manifestations survenues au cours des traitements antipaludiques. La conséquence pouvant être

dans ce cas, une erreur d'exclusion par excès de certaines manifestations réellement dues aux antipaludiques. En outre, le fait de ne prendre en compte que les manifestations survenues strictement pendant la durée du traitement antipaludique (en sachant la possibilité d'effets retardés apparaissant même après arrêt du traitement) a pu également produire ce type d'erreurs.

II – POPULATION

Notre population d'étude était composée de sujets des deux sexes, ayant un âge moyen de 46.41 ± 17.56 ans, et ayant pour la plupart un niveau socio-économique bas (54.1%). Tous nos patients présentaient des affections cardio-vasculaires évolutives, avec une insuffisance cardiaque globale dans 54.1% des cas. Les anomalies ECGque initiales étaient dominées par les troubles du rythme (52.2%), et les troubles de la repolarisation (47.3%). Nos patients étaient tous soumis à diverses thérapeutiques cardio-vasculaires pouvant pour la plupart reproduire l'action cardiaque des médicaments antipaludiques (digitaliques, diurétiques, vasodilatateurs, antiarythmiques).

Les principales caractéristiques des populations étudiées par d'autres auteurs, diffèrent de la nôtre par l'inexistence d'affections cardio-vasculaires évolutives, et l'absence de toute autre thérapeutique concomitante aux traitements antipaludiques (2, 12, 26, 27, 31, 33, 42, 48, 53, 55, 57, 59). Cependant, certains auteurs ont rapporté des cas isolés de patients ayant des affections cardio-vasculaires sous-jacentes (palpitations, syncopes, syndrome de Romano-Ward, antécédents de tachyarythmie), mais non soumis à une autre thérapeutique que le traitement antipaludique (5, 36, 43, 54).

III – METHODES

Nous avons évalué la tolérance des antipaludiques par une étude rétrospective, alors que toutes les études précédentes sur ce sujet ont été prospectives (2, 5, 12, 26, 27, 31, 33, 36, 40, 42, 43, 48, 53, 54, 55, 57, 59). Les médicaments antipaludiques étaient administrés en traitement curatif dans presque tous les cas, sauf chez Jaspers et coll. (26) qui ont étudié la tolérance de la méfloquine en chimioprophylaxie sur une durée de trois mois.

Aucun des auteurs connus n'a utilisé comme dans notre cas, une méthode d'imputation des manifestations cardio-vasculaires aux traitements antipaludiques. Ces manifestations ont donc été directement attribuées aux traitements antipaludiques, en raison de l'absence de tout autre facteur concomitant pouvant reproduire les effets des médicaments antipaludiques, et de la meilleure qualité de la surveillance dans ces cas d'études prospectives.

Les auteurs des études antérieures n'ont pas prédéfini comme dans notre cas, une gradation de la sévérité des manifestations cardio-vasculaires dues aux traitements antipaludiques, ni une classification en degré de gravité, de la tolérance de ces traitements. Jaspers et coll. (26) ont parlé de bonne tolérance de la prophylaxie antipaludique par la méfloquine parce que les perturbations ECG que observées n'ont pas été accompagnées de manifestations cliniques. Selon Michel (35), et Mpandi et coll. (40), la tolérance des traitements curatifs par la dihydroartémisinine, et l'amodiaquine était bonne parce qu'il n'y avait aucune manifestation cardio-vasculaire en dehors d'une élévation transitoire des transaminases chez quelques patients.

IV – FREQUENCES DES MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES DUES AUX ANTIPALUDIQUES

IV – 1 – Manifestations cliniques

Dans notre étude, la prévalence globale des manifestations cliniques cardio-vasculaires dues aux antipaludiques était de 16.4%. L'hypotension artérielle était la manifestation clinique la plus fréquemment induite par les traitements antipaludiques (40.5%). Elle était la seule manifestation clinique observée par Karbwang et coll. (27) au cours de traitements antipaludiques administrés à des sujets non atteints de cardiopathie.

La décompensation cardiaque aiguë observée dans 24.3% des cas dans notre étude, n'a jamais été rapportée par d'autres auteurs. En fait, nos cas de décompensation cardiaque représentaient toujours l'aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante, alors que les séries antérieures ne comptaient pas de terrain d'insuffisance cardiaque dans leurs populations d'étude (12, 27, 36, 43, 54).

Les palpitations dues aux antipaludiques, rares dans notre étude (5.4%), n'ont pas été décrites par les autres auteurs.

Les cas isolés de syncopes avec arrêt cardio-circulatoire ont été plus fréquemment rapportés en France (36) et en Thaïlande (43, 54) que chez nous (un seul cas). Chez ces auteurs, ils ont toujours été le fait de traitements par les aryls-amino-alcools, alors que ces médicaments étaient absents de notre étude.

IV – 2 – Manifestations ECGque

La prévalence globale des manifestations ECGque dues aux traitements antipaludiques était de 15.3% dans notre étude.

Nous avons trouvé que l'allongement du QT était la manifestation ECGque la plus fréquemment induite par les traitements antipaludiques (92.3% des cas).

Les autres manifestations ECGque dues aux antipaludiques, que sont les troubles du rythme ventriculaire (ESV, torsades de pointes, tachycardie ou fibrillation ventriculaire), compliquent de façon aléatoire l'allongement du QT (5, 7, 22, 33, 36). Dans notre étude, il s'agissait de deux cas d'ESV (7.7%) ayant compliqué un allongement du QT.

V – FACTEURS ASSOCIES A LA SURVENUE DES MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES DUES AUX ANTIPALUDIQUES

Les traitements associant deux antipaludiques en relais, induisaient une prévalence relativement élevée de manifestations cardio-vasculaires (cinq cas sur neuf). Nosten et coll. (43), ainsi que Ter Kuile et coll. (54) ont montré que l'utilisation de l'halofantrine immédiatement après échec d'un traitement par la méfloquine, était associé à un risque plus élevé de survenue de manifestations cardio-vasculaires. Cela pourrait être à notre sens, le fait de la potentialisation de l'effet du premier traitement par le second, et/ou de la prolongation de la durée totale du traitement.

V – 1 – Manifestations cliniques

Dans notre étude, la préexistence d'une péricardite liquidienne était le facteur de risque clinique le plus fréquemment associé à la survenue d'une hypotension artérielle au cours des traitements antipaludiques (50%). Cette association a pu être favorisée par la tendance à la baisse des chiffres tensionnels au cours des péricardites à liquide abondant. Les anomalies ECG que telles que l'espace QT long, le BBD complet, et le BBG complet ont accru de façon significative le risque de survenue de l'hypotension, sans que nous ne puissions en donner une explication conséquente.

L'existence d'un QT long à l'ECG initial élevait de façon significative le risque de survenue de la bradycardie due aux antipaludiques. Nous n'y avons pas trouvé d'explication.

Le risque non négligeable d'aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante par les traitements antipaludiques mérite d'être souligné dans notre étude, même s'il n'est pas statistiquement significatif. Comme dans les études réalisées chez les sujets non atteints de cardiopathies (12, 27, 36, 43, 54), aucun cas de décompensation aiguë par les antipaludiques n'était observé chez nos patients ayant une fonction cardiaque normale. La présence à l'ECG d'une fibrillation auriculaire ou d'ondes Q de nécrose, constituait un facteur de risque de décompensation aiguë d'une insuffisance cardiaque préexistante par les traitements antipaludiques. Nous n'y avons pas trouvé d'explication.

L'unique cas de syncope était survenu chez une patiente ayant déjà présenté des épisodes de lipothymies et de syncopes, avec une tachyarythmie par fibrillation auriculaire préexistante à l'ECG. Cette syncope serait probablement liée à une aggravation du trouble du

rythme cardiaque par le traitement antipaludique, même si cela n'a pas été prouvé par une surveillance ECGque. En effet, les cas de syncopes rapportés par Monlun et coll. (36) ont toujours succédé à de graves troubles du rythme cardiaque (ESV, torsades de pointes, tachycardie ventriculaire).

Notre étude n'a révélé aucun facteur de risque biologique sanguin associé à la survenue des manifestations cardio-vasculaires cliniques dues aux traitements antipaludiques. A partir de nos données, nous n'avons pas été en mesure de déterminer de façon significative, les médicaments antipaludiques les plus fréquemment associés à la survenue des manifestations cliniques. Toutefois, la plupart des auteurs s'accordent à dire que les aryl-amino-alcools sont les antipaludiques les plus souvent responsables de manifestations cardio-vasculaires graves (18, 36, 43, 55, 59, 60).

V – 2 – Manifestations ECGque

Notre étude n'a pas prouvé que la préexistence d'un QT long augmentait de façon significative le risque d'allongement de ce QT par les traitements antipaludiques, tel que rapporté par les séries françaises (36) et britanniques (5). Selon Matson et coll. (33) ainsi que Nosten et coll. (43), l'allongement du QT au-delà d'une valeur de 0.55 seconde, accroît le risque d'aggravation par des troubles du rythme ventriculaire. Dans notre étude, l'aggravation de l'allongement du QT par des ESV est survenue alors que le QT n'avait pas atteint ce seuil habituellement reconnu comme facteur de risque d'arythmie ventriculaire. Nous n'avons isolé aucun facteur de risque biologique sanguin accroissant de façon significative la prévalence des manifestations ECGque. Lorenz et coll. (32) n'ont pas établi non plus de corrélation entre les anomalies sanguines étudiées (transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine, sodium, potassium, calcium) et la fréquence de survenue des perturbations ECGque. Cependant, pour Sukontason et coll. (52), le risque d'allongement du QT par la quinine est significativement élevé chez les patients ayant une insuffisance rénale.

Nos données n'ont pas permis d'identifier des médicaments antipaludiques à risque plus élevé d'intolérance ECGque.

VI – GRAVITE DES MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES DUES AUX MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES

Le pronostic évolutif global de nos patients, de même que la durée moyenne d'hospitalisation n'étaient pas modifiés de façon significative par les manifestations cardio-vasculaires dues aux traitements antipaludiques.

VI – 1 – Gravité des manifestations cliniques

La tolérance cardio-vasculaire clinique des traitements antipaludiques chez nos patients était globalement bonne (84.5%). Des auteurs néerlandais (26), français (35) et congolais (40), estiment également que les médicaments antipaludiques sont bien tolérés chez les sujets non atteints de pathologies cardio-vasculaires.

Le taux de létalité des manifestations cliniques dues aux traitements antipaludiques (14.7%) n'était pas significativement différent de celui des pathologies cardio-vasculaires diagnostiquées à l'admission des patients (13.3%). Toutefois, nous estimons que ce taux de 14.7% est relativement élevé, et dénote d'un potentiel de gravité important des manifestations cliniques dues aux antipaludiques. En effet, la plupart des auteurs attirent l'attention sur la gravité potentielle de ces manifestations en cas de cardiopathie préexistante (5, 7, 8, 18, 36, 37). L'hypotension artérielle dans notre étude a toujours connu une évolution favorable, même si elle a nécessité l'interruption du traitement antipaludique dans deux cas, et l'administration de macromolécules par voie veineuse dans un cas. Elle était de gravité moyenne dans la majorité des cas (12 cas sur 15).

Tous nos cas de bradycardie dues aux traitements antipaludiques ont connu une évolution favorable, comme dans les études réalisées chez les sujets non atteints de cardiopathie (12, 55). Cependant un des cas de notre étude a nécessité l'interruption du traitement antipaludique. Le degré de gravité de la bradycardie était en général moyen (huit cas sur 10).

La décompensation cardiaque aiguë due aux antipaludiques mettait toujours en jeu le pronostic vital de nos patients et avait le plus souvent une évolution défavorable (cinq cas sur neuf). La préexistence d'une insuffisance cardiaque constituait un facteur de mauvais pronostic. Ceci pourrait s'expliquer par la difficulté de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, qui représente en elle même une affection grave sur le plan évolutif.

Les cas de palpitations que nous avons observés avaient un degré de gravité jugé bon. Quant à l'unique cas de syncope, il avait un degré de gravité mauvais, mais a connu une évolution favorable après interruption du traitement antipaludique.

VI – 2 – Gravité des manifestations ECGque

La tolérance ECGque des traitements antipaludiques chez nos patients était globalement bonne (92.4%). Il n'y avait aucun cas d'évolution défavorable. Ces résultats ne confirment pas la sévérité des manifestations ECGque, notée en cas de cardiopathie préexistante (en particulier QT initial long, et antécédents de syncopes ou de palpitations) chez les patients traités par la quinine (5) ou les aryl-amino-alcools (7, 18, 22, 36, 43) . En fait, dans notre étude, les patients ayant un QT initial long étaient peu nombreux (5.3%) et l'unique patient ayant des antécédents de syncope n'a pas bénéficié d'une surveillance ECGque.

L'évolution de l'allongement du QT a connu une aggravation par des ESV en salves dans deux cas (8.3%) au cours du traitement antipaludique. L'ionogramme sanguin de ces patients était normal et le QT comme nous l'avions annoncé, n'avait pas atteint la valeur seuil de 0.55 seconde. L'allongement du QT était associé dans huit cas à des manifestations cliniques (quatre cas d'hypotension artérielle, trois cas de bradycardie et un cas de palpitations). Cependant, l'imprécision des chronologies de survenue ne permettait pas de savoir si ces manifestations cliniques étaient indépendantes, ou si elles représentaient une complication de l'allongement du QT.

Le degré de gravité de l'allongement du QT était jugé bon chez la majorité de nos patients (58.3%). Celui des ESV était toujours mauvais, l'un des cas ayant nécessité l'administration d'amiodarone. En effet, les auteurs britanniques (5), néerlandais (22) et français (36) notent que les troubles du rythme ventriculaire aggravant l'allongement du QT dû aux traitements antipaludiques, évoluent en général vers la syncope ou l'arrêt cardiaque.

VII – CONDUITE DES TRAITEMENTS ANTIPALUDIQUES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CARDIOPATHIE

Au vu des résultats de notre étude, et même en l'absence d'associations statistiquement significatives, la conduite du traitement antipaludique peut être modulée selon la pathologie cardiaque sous-jacente. Dans tous les cas, les aryls-amino-alcools qui passent pour être les antipaludiques les plus souvent responsables de manifestations cardio-vasculaires graves (18, 36, 43, 55, 59, 60), doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints de cardiopathie.

VII – 1 – Chez un patient ayant une insuffisance cardiaque

Nous proposons l'utilisation de la chloroquine en première intention. L'amodiaquine pourrait être utilisée seulement si le paludisme est confirmé par une goutte épaisse positive. Comme le préconisent Touze et coll. (60), il faudrait éviter autant que possible l'utilisation de la quinine, et avoir recours aux dérivés du quinghaosu (arthémether en particulier) en cas de paludisme grave et compliqué.

Dans tous les cas il est nécessaire de renforcer le traitement digitalo-diurétique pour limiter le risque de décompensation cardiaque aiguë.

VII – 2 – Chez un sujet ayant une péricardite liquidienne

Nous proposons l'administration de l'amodiaquine en première intention. La chloroquine pourrait être utilisée seulement si la goutte épaisse est positive.

Il est indispensable de surveiller régulièrement la pression artérielle au cours du traitement antipaludique : si la PAS est supérieure ou égale à 100 mmHg, le traitement pourrait être poursuivi simplement. Si la PAS est comprise entre 100 mmHg et 80 mmHg, il serait souhaitable d'associer des macromolécules au traitement antipaludique, avec en plus de la dopamine si la PAS est inférieure à 80 mmHg.

VII – 3 – Chez un sujet ayant une bradycardie

Nous préconisons l'utilisation de l'amodiaquine en première intention, en évitant autant que possible la chloroquine.

Il faudrait surveiller de façon régulière la fréquence cardiaque surtout en cas de QT initial long à l'ECG : si la fréquence cardiaque est supérieure à 50 battements par minute, le traitement pourrait être poursuivi simplement. Si la fréquence cardiaque est inférieure ou égale à 50 battements par minute, il serait souhaitable d'associer de l'isoprenaline au traitement antipaludique.

VII – 4 – Chez un sujet ayant des antécédents de syncopes, ou présentant des syncopes au cours du traitement antipaludique

Notre étude ne nous permet pas de proposer l'administration d'un antipaludique de premier choix dans ce cas ci. Cependant nous pensons qu'en absence d'anomalies ECGque, le traitement antipaludique pourrait être poursuivi avec une surveillance régulière de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. En présence d'ESV, nous proposons l'association d'antiarythmiques au traitement antipaludique. En présence de torsades de pointes, ou de tachycardie ventriculaire, ou de fibrillation ventriculaire, il serait prudent d'interrompre le traitement si la goutte épaisse est négative et de poursuivre si elle est positive, en administrant dans tous les cas des antiarythmiques avec si possible un choc électrique externe.

VII – 5 – Chez un sujet ayant un QT long avant ou pendant le traitement antipaludique

Il faudrait limiter autant que possible l'utilisation de l'amodiaquine. La chloroquine ou la quinine pourront être utilisées avec une surveillance attentive de la fréquence cardiaque et de l'intervalle QT. Si la fréquence cardiaque est supérieure à 50 battements par minute, nous proposons de poursuivre simplement le traitement. Si la fréquence cardiaque est inférieure ou égale à 50 battements par minute, l'association d'isoprenaline au traitement antipaludique pourrait être envisagée. Si l'espace QT est supérieur ou égal à 0.55 seconde, il serait souhaitable d'associer des antiarythmiques au traitement antipaludique même en l'absence de troubles du rythme.

TROISIEME PARTIE

CONCLUSION

SUGGESTIONS ET RECOMMANDATIONS

BIBLIOGRAPHIE

CONCLUSION

Cette étude rétrospective menée au centre hospitalier national Yalgado Ouédraogo, nous a permis de décrire les manifestations cardio-vasculaires induites par les traitements antipaludiques chez les cardiopathes, et de déterminer certains facteurs pouvant accroître le risque d'intolérance cardio-vasculaire de ces traitements.

Ainsi nous avons trouvé que, même si les manifestations cardio-vasculaires dues aux antipaludiques chez les patients atteints de cardiopathie ont été globalement bien tolérées et relativement peu fréquentes, leur gravité potentielle reste préoccupante. En effet des cas de décès imputables aux traitements antipaludiques ont été notés chez les patients présentant une insuffisance cardiaque. A cet égard, une attention particulière doit être portée sur la surveillance cardio-vasculaire de ces traitements chez les cardiopathes. L'association de différents antipaludiques en relais présente des risques importants d'intolérance cardio-vasculaire, et devrait être évitée chez les patients atteints de cardiopathie, en particulier ceux ayant une insuffisance cardiaque.

En raison des nombreuses limites liées au caractère rétrospectif de notre étude, il est souhaitable que soient réalisées des études de cohortes prospectives utilisant un plus grand éventail d'antipaludiques. Cela permettrait d'accroître la fiabilité des résultats, et de définir les antipaludiques convenant le mieux à chaque cas de cardiopathie.

SUGGESTIONS ET RECOMMANDATIONS

Au vu des résultats de notre étude, nous pouvons suggérer :

AUX PRATICIENS

- d'effectuer un ECG avant et pendant un traitement antipaludique chez tout sujet ayant une pathologie cardio-vasculaire
- d'éviter l'association des antipaludiques usuels (dérivés du quinquina et du quinghaosu, amino-4-quinoléines, aryl-amino-alcools) l'un en relais de l'autre, chez les patients ayant une pathologie cardio-vasculaire
- dans les cas de résistance, d'effectuer l'association synergique de la quinine et des antibiotiques à activité antiplasmodium n'ayant pas d'effets cardiaques (cyclines, fluoroquinolones), comme préconisé par certains auteurs (9, 10, 12)
- de réserver chez les cardiopathes, l'utilisation de la quinine par voie intraveineuse, aux cas de paludisme grave et compliqué (9, 44, 46, 47, 60).

AUX CHERCHEURS

- d'approfondir les conclusions de notre travail en réalisant des études de cohortes prospectives, sur la tolérance cardio-vasculaire des médicaments antipaludiques chez les patients atteints de cardiopathie
- d'orienter les efforts vers la recherche de médicaments antipaludiques efficaces mais dépourvus d'effets cardiaques
- d'œuvrer à la mise au point d'un vaccin efficace, pouvant concourir à limiter l'usage intempestif des médicaments antipaludiques en zone d'endémie.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Baudon D, Gazin P, Galaup B, Pelletier-Guinart E, Picq JJ. Fiabilité de l'examen clinique dans le diagnostic des fièvres palustres en zone d'endémie ouest-africaine. *Méd. Trop.*, 1988 ; 48 : 123-6.
- 2 - Bhavnani SM, Preston SL. Monitoring of intravenous quinidine infusion in the treatment of plasmodium falciparum malaria. *Ann. Pharmacother.*, 1995 ; 29 : 33-5.
- 3 - Bertrand E, Clerc G, Renambot J, Odi-Assamoï J, Chauvet J. 50 cas de paludisme aigu. Etude symptomatologique et notamment cardiaque. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1975 ; 68 : 456-66.
- 4 - Bertrand E, Vacher P, Baudin L, Barabe P, Aye H. La dissociation du pouls et de la température dans 100 cas de paludisme aigu. *Presse Méd.*, 1966 ; 75 : 1051.
- 5 - Bonington A, Robert ND, Peter AW, Geoffrey P. Fatal quinine cardiotoxicity in the treatment of falciparum malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1996 ; 90 : 305-7.
- 6 - Bouree P. Malaria : what treatment today. *Presse Med.*, 1997 ; 26 : 156-7.
- 7 - Castot A, Rapoport P, Le Coz P. Prolonged QT interval with halofantrine. *Lancet*, 1993 ; 341 : 1541-2.
- 8 - Charles D, Bertrand E. cœur et paludisme. *Méd. Trop.*, 1982 ; 42 : 405-9.
- 9 - Charmot G. Protocoles thérapeutiques. In : Martin Danis, Jean Mouchet, eds. Paludisme. Paris : *Ellipses*, 1991 ; 168-78.
- 10 - Cook GC. Prevention and treatment of malaria. *Lancet*, 1988 : 32-6.

- 11 - Danis M. Médicaments antipaludiques. In : Martin Danis, Jean Mouchet, eds. Paludisme. Paris : *Ellipses*, 1991 ; 131-45.
- 12 - Danis M, Brucker G, Dialo A, M'pele P, Traore B, Gentilini M. les nouveaux antipaludiques. *Méd. d'Afr. Noire*, 1986 ; 33 : 811-25.
- 13 - Davis TM, Suparanavond W, Pukrittayamee S et coll. A safe and effective consecutive infusion regimen for rapid quinine loading in severe malaria. *J. infect. Dis.*, 1990 ; 161 : 1305-8.
- 14 - Dei-Cas E. Anatomie pathologique du paludisme. In : Martin Danis, Jean Mouchet, eds. Paludisme. Paris : *Ellipses*, 1991 ; 72-6.
- 15 - Diallo BA, Toure M . Morbidité et mortalité cardio-vasculaires à Bamako (Mali). *Cardiol. Trop.*, 1994 ; 20 : 21-5.
- 16 - Edmond Bertrand. Parasitoses et cœur. *Cardiol. Trop.*, 1988 ; 14 : 99-110.
- 17 - Fauran F. Les antipaludiques. Aspects pharmacologiques. *Méd. d'Afr. Noire*, 1973 ; 20 : 729-41.
- 18 - Fonteyne W, Bauwens A, Jordaens L. Atrial flutter with 1:1 conduction after administration of the antimalarial drug mefloquine. *Clin. Cardiol.*, 1996 ; 19 : 967-8.
- 19 - Franzen D, Curtius JM, Heitz W, Hopp HW, Diehl V, Hilger HH. Cardiac involvement during and after malaria. *Clin. Invest.*, 1992 ; 70 : 670-3.
- 20 - Garane K, Sanou G. Comment établir l'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *La lettre du CEDIM*, 1999 ; 3 (8) : 13-7.
- 21 - Gazin P, Baudon D, Rea D, Galaup B. La part du paludisme dans la pathologie fébrile d'un dispensaire en milieu rural Burkinabè. *Méd. d'Afr. Noire*, 1986 ; 33 : 651.

- 22 - Gundersen SG, Rostrup M, Von Der Lippe E, Platou ES, Myrvang B, Edwards G. Halofantrine associated ventricular fibrillation in a young woman with no predisposing QTc prolongation. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1997 ; 29 : 207-8.
- 23 - Gentilini M. Généralités. In : Martin Danis, Jean Mouchet, eds. Paludisme. Paris : *Ellipses*, 1991 ; 13-6.
- 24 - Hanno L Tan, Charles JY Hou, Michael R Lauer, Ruey J Sung. Electrophysiologic Mechanisms of the Long QT Interval Syndromes and Torsade de Pointes. *Ann. Int. Med.*, 1995 ; 122 : 701-14.
- 25 - Hovette P, Raphenon G, Martet G, Gras C. Actualité dans les traitements anti-parasitaires. *Méd. d'Afr. Noire*, 1988 ; 35 : 802-5.
- 26 - Jaspers CAJJ, Hopperus Buma APCC, Van Thiel PPAM, Van Hulst RA, Kajer PA. Tolerance of mefloquine chemoprophylaxis in dutch military personnel. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1996 ; 55 : 230-4.
- 27 - Karbwang J, Laothavorn P, Sukontason K et coll. Effect of arthemether on electrocardiogram in severe falciparum malaria. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 1997 ; 28 : 472-5.
- 28 - Karbwang J, Milton KA, NA Bangchang K, Ward SA, Edwards G, Bunnag D. Pharmacokinetics of halofantrine in Thai patients with acute uncomplicated falciparum malaria. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1991 ; 31 : 484-7.
- 29 - Kochar Shubhakaran DA, Kumawat B, Kochar SK. A patient with falciparum malaria and bilateral gangrene of the feet who developed arrhythmia/ ventricular fibrillation after quinine therapy. *QJM*, 1998 ; 91 : 246.
- 30 - Labat P, Fauxpoint B, Carrica A, Rivaud C, Vedy J. La rétinopathie par les antipaludéens de synthèse du groupe des amino-4-quinoléines. *Méd. Trop.*, 1979 ; 39 : 307-13.

- 31** - Laothavorn P, Karbwang J, Na Bangchang K, Bunnag D, Harinasuta T. Effect of mefloquine on electrocardiographic changes in uncomplicated falciparum malaria patients. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 1992 ; 23 : 51-4.
- 32** - Lorenz Von Seidlein, Shabbar Jaffar, Brian Greenwood. Prolongation of the QT interval in african children treated for falciparum malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1997 ; 56 : 494-7.
- 33** - Matson PA, Luby SP, Redd SC, Rolka HR, Meriwether RA. Cardiac effects of standard-dose halofantrine therapy. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1996 ; 54 : 229-31.
- 34** - Michael BVH, Dominic K, Bob VDB et coll. Quinine pharmacokinetics in young children with severe malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1996 ; 54 : 237-42.
- 35** - Michel R. L'amodiaquine, antipaludique de première intention. *Afr. Méd. Santé*, 1991 ; 58 : 43-44.
- 36** - Monlun E, Leenhardt A, Pillet O et al. Arythmies ventriculaires et prise d'halofantrine : effet délétère probable. A propos de trois observations. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1993 ; 86 : 365-8.
- 37** - Monlun E, Le Metayer P, Szwandt S et coll. Cardiac complications of halofantrine : a prospective study of 20 patients. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1995 ; 89 : 430-3.
- 38** - Monsuez JJ, Charniot JC. Accidents cardiaques des médicaments non cardiologiques. *Ann. Cardiol. Angéiol.*, 1999 ; 48 : 447-53.
- 39** - Mouchet J, Baudon P, Carnevale P. Moyens de lutte et stratégie. In : Martin Danis, Jean Mouchet, eds. Paludisme. Paris : *Ellipses*, 1991 ; 198-227.
- 40** - Mpandi M, Makita C, Ndolo J et coll. Etude de l'efficacité et de la tolérance de Cotecxin^R (dihydroartémisinine) dans le traitement du paludisme à Plasmodium falciparum. *Méd. d'Afr. Noire*, 1998 ; 45 : 543-5.

- 41 - Nevill GG, Verhoeff FH, Munafu CG, Ten Hove WR, Van Der Kaay HJ, Were JBO. Place de l'amodiaquine dans le traitement du paludisme à *P. falciparum* en Afrique de l'est. *Méd. d'Afr. Noire*, 1992 ; 39 : 697-701.
- 42 - Nicolas X, Nicolas F. Surveillance de l'intervalle QT corrigé lors du traitement du paludisme par halofantrine. *Méd. Trop.*, 1995 ; 55 : 394-5.
- 43 - Nosten F, Ter Kuile FO, Luxemburger C et coll. Cardiac effects of antimalarial treatment with halofantrine. *Lancet*, 1993 ; 341 : 1054-56.
- 44 - OMS. Practical chemotherapy of malaria. *Technical Report*, 1990 ; 805.
- 45 - Pick JJ. Epidémiologie du paludisme. Première endémie mondiale. *Méd. Trop.*, 1982 ; 42 : 365-81.
- 46 - Programme National de Lutte contre le Paludisme. Burkina Faso. Directives nationales pour une prise en charge rationnelle des cas de paludisme au Burkina Faso (traitement curatif et chimioprophylaxie), 2^e version Octobre 1999 ; 1-11.
- 47 - Programme National de Lutte contre le Paludisme. Burkina Faso. Directives nationales pour une prise en charge rationnelle des cas de paludisme au Burkina Faso (traitement curatif et chimioprophylaxie), 2^e version Janvier 2000 ; 1-11.
- 48 - Ribeyro IR, Oliario P. Safety of artemisinin and its derivatives. A review of published and unpublished clinical trials. *Med. Trop.*, 1998 ; 58 : 50-53.
- 49 - Sankalé M, Philippe F. Pathologie iatrogène des antimalariques. *Méd. d'Afr. Noire*, 1986 ; 33 : 129-39.
- 50 - Siqueira-Batista R, Ramos Junior AN, Pessanha BS, Sforza-de-Almeida MP, Potsch DF. Chloroquine and cardiac arrhythmia : case report. *East Afr. Med. J.*, 1998 ; 75 : 117-9.
- 51 - Spriet A, Dupin A T. Bonne pratique des essais cliniques des médicaments. Bâle (Suisse) : Karger, 1990 ; 207-29.

- 52** - Sukontason K, Karbwang J, Rimchala W et coll. Plasma quinine concentration in falciparum malaria with acute renal failure. *Trop. Med. Intern. Health*, 1996 ; 2 : 236-42.
- 53** - Supanaravond W, Suputtamongkol Y, Davis TM et coll. Lack of significant adverse cardiovascular effect of combined quinine and mefloquine therapy for uncomplicated malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1997 ; 91 : 694-6.
- 54** - Ter Kuile FO, Dolan G, Nosten F et coll. Halofantrine versus mefloquine in treatment of multidrug-resistant falciparum malaria. *Lancet*, 1993 ; 341 : 1044-9.
- 55** - Tester-Dalderup CBM. Antiprotozoal drugs. In : Dukes MNG ed. *Meyler's Side Effects of drugs*. 13th ed. Amsterdam : Elsevier Science Publishers, 1996 ; 799-826.
- 56** - Tietche F, Tegua S, Tetanye E, Louis FJ, Mbonda E, Epee MF. Diagnostic présomptif d'accès palustre et positivité de la goutte épaisse chez l'enfant de 0 à 5 ans à Yaoundé (Cameroun). *Méd. d'Afr. Noire*, 1996 ; 43 : 318-21.
- 57** - Touze JE, Bernard J, Keundjian A et coll. Electrocardiographic changes and halofantrine plasma level during acute falciparum malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1996 ; 54 : 225-8.
- 58** - Touze JE, Deharo JC, Imbert P, Fourcade L. Effets proarythmiques de l'halofantrine. *Presse Med.*, 1994 ; 23 : 1450-1.
- 59** - Touze JE, Fourcade L, Peyron F, Heno P, Deharo JC. Is halofantrine still advisable in malaria attacks ? *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1997 ; 91 : 867-73.
- 60** - Touze JE, Heno P, Fourcade L, Deharo JC, Lemaître X, Mafart B. Cœur et antipaludéens. *Réalités Cardiol.*, 2000 ; 153 : 4-12.
- 61** - Wade B, Cloatre G, Camara P, Gueye PM, Thiam M, Klotz F. Les manifestations cardiovasculaires au cours de l'accès palustre chez l'adulte à Dakar. *Cardiol. Trop.*, 1998 ; 24 : 79-81.

62 - Wéri M. Diagnostic biologique. In : Martin Danis, Jean Mouchet, eds. Paludisme. Paris : *Ellipses*, 1991 ; 111-27.

ANNEXES

FICHE D'ENQUETE N°

I – IDENTITE

Sexe : M F :

Age :

Profession :

Groupe socio-économique : 1, 2, 3, 4.

Provenance : Kadiogo autre province

II – DATE D'ENTREE..... DATE DE SORTIE.....

III – ANTECEDENTS : cardio-vasculaires personnels..... autres.....

IV – SYMPTOMES ET SIGNES CLINIQUES :

| | |
|---|---|
| Température : | Dyspnée : <input type="checkbox"/> stade <input type="checkbox"/> 1, 2, 3, 4. |
| Céphalées : <input type="checkbox"/> | Insuffisance cardiaque gauche : <input type="checkbox"/> |
| Courbatures : <input type="checkbox"/> | Insuffisance cardiaque droite : <input type="checkbox"/> |
| Troubles digestifs: <input type="checkbox"/> (diarrhée/vomissements) | Insuffisance cardiaque globale : <input type="checkbox"/> |
| Ictère : <input type="checkbox"/> | Palpitations : <input type="checkbox"/> |
| Altération de la conscience : <input type="checkbox"/> | Précordialgies : <input type="checkbox"/> |
| Autres | Lypothimies ou syncopes : <input type="checkbox"/> |

V – DIAGNOSTIC DE LA CARDIOPATHIE

VI – EXAMENS PARACLINIQUES :

Radiographie pulmonaire : index cardio-thoracique normal :
index cardio-thoracique élevé :
autres

ECG : normal :
troubles du rythme supraventriculaire :
troubles du rythme ventriculaire :
troubles de la conduction auriculo-ventriculaire :
troubles de la conduction intraventriculaire :
troubles de la repolarisation :
ondes Q de nécrose :
hypertrophie ventriculaire gauche :
valeur de l'espace QT

espace QT allongé :

autres

diagnostic ECG exact

Echocardiographie : normal :

dilatation ventriculaire : gauche droite

dilatation auriculaire :

hypokinésie des parois ventriculaires :

fraction de raccourcissement inférieure à 25% :

épanchement péricardique :
autres.....

Biologie sanguine : goutte épaisse : positive négative
hémoculture : positive négative
taux d'hémoglobine taux de leucocytes
taux de plaquettes
vitesse de sédimentation accélérée :
glycémie
azotémie
créatininémie
kaliémie
natrémie
calcémie
magnésémie.....

VII – THERAPEUTIQUE :

Traitement de la cardiopathie : digitaliques : diurétiques :
dérivés nitrés : inhibiteurs calciques :
bêta-bloquants :
antiarythmiques non bêta-bloquants:
inhibiteurs de l'enzyme de conversion :
autres médicaments.....

Traitements antipaludiques : quinine : chloroquine :
amodiaquine : méfloquine :
halofantrine : artésunate :
pyriméthamine- sulfadoxine :
associations

VIII – TROUBLES SURVENUS OU AGGRAVES AU COURS DU TRAITEMENT

ANTIPALUDIQUE : jour :

décompensation cardiaque aiguë : hypotension artérielle :
bradycardie : palpitations : syncopes :
allongement du QT : valeur du QT.....
troubles du rythme
troubles de la conduction.....
autres

IX – INTERRUPTION DU TRAITEMENT ANTIPALUDIQUE :

Raison de l'interruption

X- IMPUTABILITE DES MANIFESTATIONS AUX TRAITEMENTS

ANTIPALUDIQUES :

vraisemblable : probable : possible : conditionnelle : exclue :

XI – DEVENIR DU PATIENT :

sortie :
décès pendant le traitement antipaludique :
décès après le traitement antipaludique :
motif du décès : arrêt cardio-circulatoire : coma :
choc cardiogénique : détresse respiratoire :
accident vasculaire cérébral :

**TOLERANCE CARDIO-VASCULAIRE CLINIQUE ET
ELECTROCARDIOGRAPHIQUE DES TRAITEMENTS ANTIPALUDIQUES CHEZ
LES PATIENTS ATTEINTS DE CARDIOPATHIES :
ETUDE DE 207 CAS AU CENTRE HOSPITALIER NATIONAL YALGADO
OUEDRAOGO.**

RESUME

Notre étude qui s'est déroulée dans le service de cardiologie du centre hospitalier national Yalgado Ouédraogo de Ouagadougou (Burkina Faso), est une étude descriptive et analytique rétrospective, couvrant une période de cinq ans (Janvier 1994 à Décembre 1998). Ont été inclus dans l'étude les patients ayant une pathologie cardio-vasculaire évolutive, soumis à un traitement antipaludique (AP) curatif au cours de leur hospitalisation, et ayant bénéficié d'une surveillance cardio-vasculaire clinique et/ou électrocardiographique (ECGque) régulière. Au total 207 patients ont été retenus, tous ayant bénéficié d'une surveillance clinique, et 157 (75.8%) d'entre eux d'une surveillance ECGque. La prévalence des manifestations cardio-vasculaires cliniques dues aux traitements antipaludiques était de 16.4%, dont 40.6% d'hypotension artérielle, 27% de bradycardie, 24.3% de décompensation cardiaque aiguë, 5.4% de palpitations, et 2.7% de syncope. La prévalence des perturbations ECGque était de 15.3%, dont 92.3% d'allongement de l'espace QT, et 7.7% d'extrasystoles ventriculaires. Les traitements associant deux AP en relais, induisaient une prévalence relativement élevée de manifestations cardio-vasculaires (cinq cas sur neuf). La préexistence d'une péricardite liquidienne, ou d'un QT long, ou d'un bloc de branche droit complet, ou d'un bloc de branche gauche complet, ont accru le risque d'hypotension artérielle due aux AP. La préexistence d'un QT long élevait le risque de bradycardie, tandis qu'une fibrillation auriculaire, ou des ondes Q de nécrose, étaient des facteurs de risque de décompensation cardiaque aiguë due aux AP. La décompensation aiguë survenait toujours chez des patients ayant initialement une insuffisance cardiaque. La préexistence d'une insuffisance cardiaque constituait un facteur de mauvais pronostic pour les manifestations cliniques. La tolérance cardio-vasculaire clinique et ECGque des traitements AP chez nos patients était globalement bonne (respectivement 84.5% et 92.4% des cas), même si la létalité des manifestations cliniques était élevée (14.7%). Notre étude confirme la bonne tolérance des médicaments AP, mais il faut insister sur la gravité potentielle des manifestations cardio-vasculaires dues à ces médicaments, en cas de cardiopathie préexistante. La nécessité d'une surveillance clinique et ECGque accrue s'impose donc chez ces patients.

MOTS CLES : Antipaludiques – Cardiopathie – Hypotension artérielle – Bradycardie – Insuffisance cardiaque – Allongement du QT – Tolérance.

AUTEUR : Boro Théodore 01 BP 3936 Ouagadougou 01.

SERMENT D'HIPPOCRATE

"En présence des maîtres de cette école et de mes chers condisciples, je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais de salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

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

Université de Ouagadougou
UFR/SDS

VU AVEC AUTORISATION D'IMPRIMER

Le Directeur de thèse



P. Amoussy

17/04/02

Le président du jury

BORENI ALIENGANI
M. A. BORENI ALIENGANI
H. K. BORENI ALIENGANI
CHRYO OUKREWAU SOS (BORENI ALIENGANI ASO)

Un le 25/04/02

Ouagadougou le