REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE

Union - Discipline - Travail

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année: 2013 – 2014 N°.....

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par **AFFI Koffi Amon Hervé**

9

ETUDE DESCRIPTIVE DES EVENEMENTS
INDESIRABLES CLINIQUES DES
COMBINAISONS THERAPEUTIQUES
ANTIPALUDIQUES DANS LE TRAITEMENT
PRESOMPTIF DU PALUDISME SIMPLE

Présentée et soutenue publiquement le 16 Décembre 2013

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur MENAN Eby Ignace H., Professeur Titulaire

Directeur : Monsieur KOUADIO Luc, Professeur Titulaire

Assesseurs : Monsieur OGA Agbaya Stéphane, Professeur agrégé

: Madame KOUASSI Agbessi Thérèse, Maître Assistante

ADMINISTRATION ET PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires : Professeur RAMBAUD André

Professeur FOURASTE Isabelle Professeur BAMBA Moriféré Professeur YAPO Abbé †

Professeur MALAN KlaAnglade Professeur KONE Moussa †

II. ADMINISTRATION

Directeur Professeur ATINDEHOU Eugène

Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie Professeur Ag INWOLEY Kokou André Sous-Directeur Chargé de la Recherche Professeur Ag OGA Agbaya Serge

Secrétaire Principal Monsieur BLAY Koffi

Secrétaire Principal Adjoint Madame AKE Kouadio Api Eugénie
Documentaliste Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert

Intendant Monsieur GAHE Alphonse Responsable de la Scolarité Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1.PROFESSEURS TITULAIRES

Mme AKE Michèle Chimie Analytique

M ATINDEHOU Eugène Chimie Analytique, Bromatologie

Mme KONE BAMBA Diéneba Pharmacognosie

MM KOUADIO Kouakou Luc Hydrologie, Santé Publique

MALAN KlaAnglade Chimie Ana., contrôle de qualité MENAN Eby Ignace Parasitologie - Mycologie

MONNET Dagui Biochimie et Biologie Moléculaire

2.MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mme ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L. Biochimie et Biologie Moléculaire

MM ABROGOUA Danho Pascal Pharmacologie

AHIBOH Hugues Biochimie et Biologie moléculaire

DANO Djédjé Sébastien Toxicologie.

Mme AKE EDJEME N'guessan Angèle Biochimie et Biologie moléculaire

MM INWOLEY Kokou André Immunologie
KABLAN Brou Jérôme Pharmacologie
KOFFI Angely Armand Pharmacie Galénique
Mme KOUAKOU SIRANSY N. Pharmacologie

MM KOUASSI Dinard Hématologie

LOUKOU Yao Guillaume Bactériologie-Virologie

OGA Agbaya Stéphane Santé publique et Economie de la santé

OUATTARA Mahama Chimie thérapeutique

Mme SAWADOGO Duni Hématologie

MM YAPI Ange Désiré Chimie organique, chimie thérapeutique

YAVO William Parasitologie - Mycologie ZINZENDORF NangaYessé Bactériologie-Virologie

3.MAITRES DE CONFERENCES (CAMES)

M YOLOU Séri Fernand Chimie Générale

4.MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M DIAFOUKA François Biochimie et Biologie de la Reproduction

5.MAITRES ASSISTANTS

Mme	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Immunologie	
MM	AMARI Antoine Serge G.	Législation	
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique	
Mme	BARRO KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie	
MM	BONY François Nicaise	Chimie Analytique	
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique	
•	DEMBELE Bamory	Immunologie	
	DJOHAN Vincent	Parasitologie -Mycologie	
	EZOULIN Miezan Jean Marc	Toxicologie	
	GBASSI K. Gildas	Chimie Minérale	
Mme	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie	
MM	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie	
Mme	SACKOU KOUAKOU Julie	Santé Publique	
MM	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie moléculaire	

6.ASSISTANTS

MM	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
	ADJAMBRI AdiaEusebé	Hématologie
Mme	AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
MM	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie
Mme	AYE YAYO Mireille	Hématologie
MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	CABLAN Mian N'DdeyAsher	Bactériologie-Virologie
	DALLY Laba	Galénique
Mlle	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
Mlle	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mlle	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
Mmes	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Sante Publique
	IRIE N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
MM	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mlle	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
M	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire

Mme KONE Fatoumata Biochimie et Biologie moléculaire

MM KOUAKOU Sylvain Landry Pharmacologie
KOUAME Dénis Rodrigue Immunologie
KPAIBE SawaAndre Philippe Chimie Analytique
LATHRO Joseph Serge Bactériologie-Virologie

LATHRO Joseph Serge Bactériologie-Virologie
Mme LEKADOU KORE Sylvie Santé Publique

MM MANDA Pierre Toxicologie
N'GUESSAN Alain Galénique

Mmes N'GUESSAN-BLAO Amoin Rebecca J. Hématologie

OUAYOGODE-AKOUBET Aminata Pharmacognosie

POLNEAU VALLEE Sandrine Mathématiques biophysique

SANGARE Mahawa Biologie Générale
SANGARE TIGORI Béatrice Toxicologie
TRE Eric Serge Chimie Analytique

MM TRE Eric Serge Chimie Analytique
Mmes VANGA ABO Henriette Parasitologie-Mycologie

YAO ATTIA Akissi Régine Santé publique M. YAPO Assi Vincent De Paul Biologie Générale

7.IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa Professeur Titulaire Feu YAPO Abbé Etienne Professeur Titulaire

Feu COMOE Léopold Maître de Conférences Agrégé

Feu GUEU Kaman Maître Assistant

FeuALLADOUMNambelbaye Assistant

Feu COULIBALY Sabali Assistant
Feu TRAORE Moussa Assistant
Feu YAPO Achou Pascal Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. PROFESSEUR

M ASSAMOI Assamoi Paul BiophysiqueM DIAINE Charles Biophysique

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mme TURQUIN née DIAN Louise Biologie Végétale
 MM OYETOLA Samuel Chimie Minérale
 YAO N'Dri Pathologie Médicale

ZOUZOU Michel Cryptogamie

3. NON UNIVERSITAIRES

MM. AHOUSSI Daniel Ferdinand Secourisme

DEMPAH Anoh Joseph Zoologie.

KOUAKOU Tanoh Hilaire Botanique et Cryptogamie

N'GOZAN Marc Secourisme KONAN Kouacou Diététique

KONKON N'Dri Gilles Botanique, Cryptogamie

OKPEKON Aboua Timothée Chimie Analytique, Chimie Générale.

Mme PAYNE Marie Santé Publique

COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE l'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur LOUKOU Yao Guillaume Maître de Conférences Agrégé

Chef de département

Professeur ZINZENDORF NangaYessé Maître de Conférences Agrégé

Docteurs KOUASSI AGBESSI Thérèse Maître Assistante
OUASSA Timothée Maître Assistant

CABLAN Mian N'DédeyAsher Assistant
DOTIA TiepordanAgathe Assistante
LATHRO Joseph Serge Assistant

II. <u>BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE</u>

Professeur MONNET Dagui Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs AHIBOH Hugues Maître de Conférences Agrégée

AKE EDJEME N'Guessan Angèle Maître de Conférences Agrégée

DIAFOUKA François Maître de Conférences

HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L. Maître de Conférences Agrégée

Docteurs YAYO Sagou Eric Maître Assistant

KONAN Konan Jean Louis Assistant
KONE Fatoumata Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur SAWADOGO Duni Maître de Conférences Agrégé

Chef du Département

Professeurs INWOLEY Kokou André Maître de Conférences Agrégé

KOUASSI Dinard Maître de Conférences Agrégé

Docteurs DEMBELE Bamory Maitre-assistant

AFFI-ABOLI Mihessé Roseline Assistante ADJAMBRI AdiaEusebé Assistant AYE YAYO Mireille Assistante KABRAN Tano K. Mathieu Assistant KOUAME Dénis Rodrigue Assistant N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S. Assistante SANGARE Mahawa Assistant YAPO Assi Vincent De Paul Assistant

Thèse de Doctorat en Pharmacie

Affi Koffi Amon Hervé

IV. <u>CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE</u>

Professeur ATINDEHOU Eugène Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeurs MALAN KlaAnglade Professeur Titulaire

AKE Michèle Professeur Titulaire
YOLOU Séri Fernand Maître de Conférences

Docteurs AMIN N'cho Christophe Maître Assistant

BONY Nicaise François Maître Assistant GBASSI K. Gildas Maître Assistant

BROU Amani Germain Assistant
KPAIBE SawaAndre Philippe Assistant
TRE Eric Serge Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur YAPI Ange Désiré Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Professeur OUATTARA Mahama Maître de Conférences Agrégé

DocteurKACOU Alain Assistant

VI. <u>PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET</u> ZOOLOGIE

Professeur MENAN Eby Ignace H. Professeur Titulaire

Chef de Département

Professeur YAVO William Maître de Conférences Agrégé

Docteurs BARRO KIKI Pulchérie Maître Assistante

DJOHAN Vincent Maître Assistant

ANGORA Kpongbo Etienne Assistant
KASSI Kondo Fulgence Assistant
KONATE Abibatou Assistante
VANGA ABO Henriette Assistante

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE,

COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION
PHARMACEUTIQUE

Professeur KOFFI Armand A. Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

Docteurs AMARI Antoine Serge G. Maître Assistant

AKA-ANY Grah Armelle A.S. Assistante
DALLY LabaIsmaël Assistant
N'GUESSAN Alain Assistant

VIII. <u>PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGAMIE,</u>

Professeur KONE BAMBA Diénéba Professeur Titulaire

Chef de Département

Docteurs ADJOUGOUA Attoli Léopold Assistant

FOFIE N'Guessan Bra Yvette Assistante
OUAYOGODE-AKOUBET Aminata Assistant

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE, ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeurs KABLAN Brou Jérôme Maître de Conférences Agrégé

Chef de Département

ABROGOUA Danho Pascal Maître de Conférences Agrégé

KOUAKOU SIRANSY N'doua G. Maître de Conférences Agrégé

Docteurs AMICHIA Attoumou M Assistant

DJADJI Ayoman Thierry Lenoir
EFFO Kouakou Etienne
IRIE N'GUESSAN Amenan G.
KAMENAN Boua Alexis
KOUAKOU Sylvain Landry
Assistant
Assistant
Assistant

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur ATINDEHOU Eugène Professeur Titulaire

Chef de Département par intérim

DocteurPOLNEAU VALLEE Sandrine Assistante

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur KOUADIO Kouakou Luc Professeur Titulaire Chef de département

Professeurs DANO Djédjé Sébastien Maître de Conférences Agrégé

OGA Agbaya Stéphane Maître de Conférences Agrégé

Docteurs CLAON Jean Stéphane Maître Assistant

EZOULIN Miézan Jean Marc Maître Assistant SACKOU KOUAKOU J. Maître Assistante

DIAKITE Aissata

HOUNSA-ALLA Annita Emeline

LEKADOU KORE Sylvie

MANDA Pierre

SANGARE TIGORI B.

YAO ATTIA Akissi Régine

Assistante

Assistante

Assistante

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	XI
LISTE DES TABLEAUX	XIII
LISTE DES FIGURES	XV
INTRODUCTION Erreur	! Signet non défini.
PREMIERE PARTIE: REVUE DE LITTERATURE	
CHAPITRE I : GENERALITES SUR LEPALUDISME	5
CHAPITRE II : LES MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES	24
CHAPITRE III : LES EVENEMENTS INDESIRABLES CLI	NIQUES DES
CTA	34
DEUXIEME PARTIE: PARTIE EXPERIMENTALE	
CHAPITRE I : METHODOLOGIE	44
CHAPITRE II: RESULTATS ET COMMENTAIRES	51
CHAPITRE III: DISCUSSIONS	79
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	90
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	87
ANNEXES	

LISTE DES ABREVIATIONS

% : Pourcentage

ADN : **A**dénosine **D**iphosphate**N**ucléotide

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMQ : Amodiaquine ATR : Arthémeter AS : Artésunate

Cm³ : Centimètre cube

CNOP : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens

CTA : Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine

DCI: **D**énomination Commune Internationale

DHA : **D**ihydroartémisinine

DPM : **D**irection de la **P**harmacie du **M**édicament

ECG : Electrocardiogramme

EIC : Evènements Indésirables Cliniques

F : **F**emme

FS : Frottis Sanguin

G: **G**ramme

G6PD : Glucose **6P**hosphate **D**eshydrogenase

GE : Goutte Epaisse

H : Homme

Hb : Taux d'**H**émoglobine

IRA : Insuffisance Rénale Aigue

Kg : KilogrammeLum : LuméfantrineMg : Milligramme

MII : Moustiquaire Imprégnée d'Insecticide

n : Effectif

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

p: **p**-value

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

POP : Pipéraquine Phosphate

PVE : Paludisme Viscérale Evolutif

QBC : Quantitative Buffy Coat
SP :Sufadoxine-Pyriméthamine
TDR : Test de Diagnostic Rapide

TMP : **T**riméthoprime

TPI : Traitement PreventifIntermittent

TPZ/ul : Trophozoïte/microlitreUI : Unité Internationale

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Répartition des patients selon l'âge

Tableau II : Répartition des enfants de 0 à 15 ans

Tableau III : Répartition des adultes ≥ 15 ans

Tableau IV : Répartition des enfants selon l'intervalle de poids

Tableau V : Répartition des adultes selon l'intervalle de poids

Tableau VI : Répartition des patients selon le statut professionnel

Tableau VII : Répartition des adultes selon le niveau d'instruction

Tableau VIII : Répartition des signes cliniques observés avant

l'administration des CTA

Tableau IX : Répartition des patients selon la CTA utilisée

Tableau X : Répartition des CTA selon le caractère spécialité ou

générique

Tableau XI : Répartition des patients selon le mode de délivrance des CTA

Tableau XII: Répartition des patients selon le mode de prise des CTA

Tableau XIII : Répartition des patients selon le nombre de médicaments

Tableau XIV : Répartition des patients selon la forme galénique

Tableau XV : Répartition des patients selon la posologie

Tableau XVI : Répartition des patients selon les médicaments associés au T3

Tableau XVII : Fréquence journalière des événements indésirables cliniques

Tableau XVIII : Répartition des événements indésirables cliniques selon le

type de trouble

Tableau XIX : Répartition de la fréquence des événements indésirables

cliniques

Tableau XX : Répartition des événements indésirables cliniques selon le

sexe

Tableau XXI : Répartition des événements indésirables cliniques

selon l'âge

Tableau XXII : Répartition des événements indésirables cliniques selon

la CTA

Tableau XXIII : Répartition des événements indésirables cliniques selon le mode

de délivrance

Tableau XXIV : Répartition des événements indésirables cliniques selon

le mode de prise

Tableau XXV : Répartition des événements indésirables cliniques selon

la posologie

Tableau XXVI: Suivi de l'évolution des événements indésirables cliniques

Tableau XXVII : Médicaments utilisés pour le traitement des événements

indésirables cliniques

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anophèle femelle

Figure 2 : Répartition de *Plasmodium falciparum* dans le monde

Figure 3 : Cycle évolutif du *Plasmodium* chez l'homme et le moustique

Figure 4 : Structure chimique de l'Amodiaquine

Figure 5 : Structure chimique de la Méfloquine

Figure 6 : Feuille d'Artémisia annua

Figure 7 : Structure chimique del'Artémisinine

Figure 8 : Structure chimique de l'Artémether

Figure 9 : Structure chimique de l'Artésunate

Figure 10 : Répartition des patients selon le sexe

Figure 11 :Répartition des évènements indésirables cliniques au sein de la population



Endémie parasitaire majeure, le paludisme constitue un véritable problème de santé publique dans le monde particulièrement dans les régions tropicales. [OMS, 2011]

Selon le rapport annuel de l'OMS 2012, les estimations font état de 216 millions d'épisodes palustres, dont 81% dans la région d'Afrique soit 174 millions de cas. [OMS ;2012]

Le nombre de décès du au paludisme est estimé à **660 000** pour l'année 2012 dont **91%** en Afrique.

En Côte d'Ivoire, le paludisme constitue le premier motif de consultation et vient en tête des causes de mortalité (10%) et de morbidité (40%) dans la population générale[PNLP, 2010].Les statistiques révèlent qu'un décès sur trois serait dû à cette affection dont les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans sont les plus vulnérables.

Il est responsable de 40% des causes d'absentéisme scolaire et 42% au niveau professionnel. [PNLP, 2010]

L'augmentation des souches de *Plasmodium falciparum* multirésistantes à conduit à l'introduction en thérapeutique des Combinaisons Thérapeutiques à base de dérivés d'Artémisinine (CTA) plus efficace et d'action rapide dont aucune résistante du parasite n'a été observée à ce jour. **[OMS, 2011]**.

Ainsi, selon les directives de l'OMS dans le protocole de prise en charge du paludisme incluant les CTA, le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) en Côte d'Ivoire recommande pour le traitement du paludisme simple l'association Artésunate-Amodiaquine en première intention et l'association Artéméther-Luméfantrine en deuxième ligne [PNLP, 2010].

Des études ont révélé que les associations antipaludiques (CTA) constituent la classe thérapeutique la plus prescrite et mise en cause dans la survenue des Insuffisances Rénales Aigues (IRA) en Côte d'Ivoire. [KOUAME, 2012].

Cette consommation de combinaisons antipaludique présente des risques d'effets indésirables graves et inattendus selon **DIE KACOU [DIE KACOU, 2009]**.

La surveillance des événements indésirables cliniques des CTA devient incontournable pour l'amélioration de la qualité des soins.

Ce travail se situe dans le cadre d'un essai de recueil de données sur les principes de la pharmaco épidémiologie et de la pharmacovigilance.

L'objectif général de ce travail était de collecter les évènements indésirables cliniques des CTA dans les officines privées de pharmacie à Cocody (District d'Abidjan).

Les objectifs spécifiques étaient de:

- Identifier les combinaisons thérapeutiques antipaludiques à base de dérivés d'Artémisinine (CTA) utilisées dans le traitement des accès palustres simples;
- Décrire les événements indésirables cliniques des CTA;
- Déterminer la répartition des évènements indésirables cliniques des CTA dans la population d'étude.

La présente étude s'articulera autour de deux grands axes :

- Un premier sera consacré à la revue de la littérature sur :
 - L'endémie palustre;
 - Les médicaments antipaludiques ;
 - Les événements indésirables cliniques des CTA;
- Un deuxième concerne la partie expérimentale qui présentera successivement la méthodologie, les résultats et commentaires, la discussion qui en découlent, la conclusion générale et les recommandations de notre étude.

Première partie : REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I GENERALITES SUR LE PALUDISME

I-DEFINITION ET HISTORIQUE

I-1 Définition

Endémie parasitaire majeure, le paludisme ou malaria est une érythrocytopathie due à un hématozoaire du genre *Plasmodium* et transmise à l'homme par la piqûre d'un moustique : l'anophèle femelle infestée. [GENTILINI, 1993]



Figure 1: Anophèle femelle [MARTIND, 1991].

I-2 Historique

Connu sous l'appellation de « fièvre des marécages » le paludisme est une maladie très ancienne dont l'histoire se confond avec celle de l'humanité. La maladie est probablement originaire d'Afrique et a suivi les migrations humaines vers les côtes de la Méditerranée jusqu'en Inde et en Asie du Sud-est. [YINGLI, 1994]

C'est en 1830, au Pérou, que les Jésuites recueillent auprès des tribus Incas le secret de l'utilisation de l'écorce de quinquina pour traiter les fièvres. Le succès thérapeutique va susciter l'expansion de l'emploi de cette drogue dans le traitement des fièvres intermittentes en Europe puis en Amérique.

La découverte de l'agent pathogène du paludisme se fera plus tardivement en 1880.

Le rôle d'un moustique du genre *Anopheles* comme vecteur dans la transmission de l'affection est soupçonné par Ross et confirmé par Gram en 1898.

La quinine fut le seul antimalarique utilisé pendant longtemps. C'est autour de 1940 que la synthèse chimique de la chloroquine a été réalisée. [BASCO, 2001]

II- EPIDEMIOLOGIE

II-1 Répartition géographique

Le paludisme est endémique dans les zones intertropicales dans les Amériques, dans de nombreux endroits d'Asie, et dans la plupart des pays africains. C'est toutefois l'Afrique sub-saharienne qui enregistre le plus fort taux de mortalité suite à la maladie, environ 85% de décès. En Europe le paludisme a quasiment disparu, l'on rencontre essentiellement le paludisme des importations et le paludisme des aéroports. [BASCO; 2001]

En Afrique, le paludisme sévit faiblement en Afrique du nord où on rencontre seulement *Plasmodium vivax* et *Plasmodium malariae*. En Afrique intertropicale on rencontre trois espèces : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*. En Côte d'Ivoire on rencontre *Plasmodium falciparum* comme espèce prédominante ensuite *Plasmodium malariae* et *plasmodium ovale*.

L'Amérique du Nord n'est pas touchée par le paludisme mais l'Amérique du Centre et l'Amérique du Sud sont affectées.

En Océanie on retrouve le paludisme dans les îles comme la Nouvelle Guinée et l'île de Salomon. L'on y rencontre des souches résistantes à la chloroquine.

En Asie le paludisme sévit intensément avec des souches multirésistantes. [BASCO, 2001]

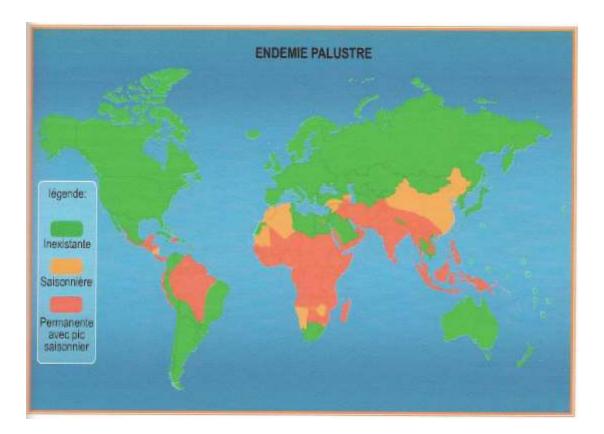


Figure 2: Répartition de Plasmodium falciparum dans le monde [WHO,2005]

II-2 Agents pathogènes

II-2-1 Définition

Les plasmodies sont des protozoaires polymorphes intraerythrocytaires de 2 à 5 µm de diamètre, responsables du paludisme et transmises à l'homme par une piqûre d'anophèle infestée. 5 espèces parasitent l'homme, dont 4 anciennement connus, que sont [ALAE, 2010] :

- Plasmodium falciparum;
- Plasmodium vivax ;
- Plasmodium malariae;
- Plasmodium ovale.

Et une espèce parasite du singe, récemment découverte chez l'homme en Asie du Sud Est. Il s'agit de *Plasmodium knowlesi*. Il est proche génétiquement, cliniquement et microscopiquement de *Plasmodium malariae*. Ces dernières années plusieurs cas de transmission à l'homme ont été rapportés en Malaisie, aux Philippines (4 cas mortels) et à Singapour. L'espèce est sensible à la chloroquine [COULIBALY, 2002].

II-2-2- Mode de transmission

Le principal mode de transmission du paludisme est la piqûre de l'anophèle femelle. Les transmissions congénitales et par accident chez le personnel médical ainsi que la contamination par transfusion de sang parasité, sont des modes mineurs. [WIKIPEDIA, 2010]

II-2-3 Le vecteur

Les femelles d'espèces d'anophèles, chez qui s'effectue le cycle sexué des plasmodies assurent seules la transmission du plasmodium d'un homme à un autre par leur piqûre. Parmi les 400 espèces d'anophèle connues, 70 sont vecteurs du paludisme. [LOLA, 2010]

II-2-3.1 Biologie du vecteur

Le cycle biologique de l'anophèle se déroule en quatre stades classés en deux phases successives.[SARAKA, 2009]

- La première, aquatique ; dans l'eau, les œufs se transforment en larves puis en nymphes et durent au maximum 8 jour en zone tropicale.
- La deuxième, aérienne, donne naissance à une nouvelle génération d'adultes ou imago.

La reproduction des anophèles exige du sang, de l'eau et de la chaleur. La femelle fécondée ne peut pondre qu'après un repas sanguin sur l'hôte. Le cycle « gono-trophique » qui va du repas sanguin à la ponte, puis à la recherche d'un nouvel hôte dure 48 à 72 heures en moyenne en zone tropicale. Les espèces les plus dangereuses sont celles qui ont une affinité pour l'homme (espèces anthropophiles). Elles se nourrissent et digèrent à l'intérieur des maisons (espèces endophiles ou domiciliaires).

Les femelles piquent au crépuscule mais surtout la nuit. Ces espèces possèdent deux types de gîtes :

- ▶ les gîtes de repos : les endophiles vivent et piquent à l'intérieur de la maison, tandis que les exophiles vivent et piquent à l'extérieur de la maison.
- ▶ les gîtes de pontes : les collections d'eau permanentes ou temporaires, douces ou saumâtres, limpides, ensoleillées ou ombragées.

La connaissance de la biologie et de l'écologie des vecteurs a permis la mise en place de moyens de lutte antivectorielle [AVI, 2008].

II-2-4 Cycle biologique des plasmodies

Le cycle biologique des plasmodies comporte deux phases distinctes :

- La schizogonie ou la multiplication asexuée qui s'effectue chez l'homme

- La sporogonie ou la multiplication sexuée qui se déroule chez l'anophèle femelle. [AUBRY, 2009]

> Cycle schizogonique ou asexué chez l'homme

Le cycle se déroule dans le tissu hépatique (schizogonie exoérythrocytaire) puis dans le sang (schizogonie endoérythrocytaire).

• Schizogonie exoérythrocytaire

Lors d'un repas sanguin l'anophèle femelle injecte à l'homme des éléments fusiformes appelés sporozoïtes. Ces éléments envahissent les hépatocytes où ils se transforment en trophozoïtes; ces derniers vont ensuite se multiplier pour former des schizontes hépatocytaires qui à maturité vont éclater et libérer des milliers de mérozoïtes dans la circulation générale. La durée de ce cycle cliniquement latent, varie selon les espèces. Pour l'homme elle varie de 6 à 10 jours.

• Schizogonie endoérythrocytaire

Les mérozoïtes de provenance hépatique pénètrent dans les hématies et s'y transforment en trophozoites, qui se divisent en schizontes sanguins puis en rosaces. A maturité les rosaces font éclater la cellule pour libérer les mérozoïtes qui vont amorcer une nouvelle schizogonie. C'est l'éclatement quasi simultané des corps en rosace qui provoque l'accès de fièvre. Cette phase dure 48 heures pour l'espèce *falciparum*, ovale et vivax puis 72 heures pour l'espèce malariae. Après plusieurs cycles schizogoniques, certains trophozoïtes vont se différencier à l'intérieur des hématies et donner des formes sexuées; les seules aptes à contaminer l'anophèle.[BASCO, 2001]

> Cycle sporogonique ou sexué chez l'anophèle femelle

L'anophelle absorbe les gamétocytes mâles et femelles lors de son repas sanguin; ceux-ci se transforment en gamètes, ils donnent après fécondation un ookinète puis un oocyste.

L'oocyste à maturité libère les sporozoïtes qui vont gagner les glandes salivaires de l'anophèle femelle qui devient ainsi infestante et pourra lors de son prochain repas sanguin inoculer les sporozoïtes à l'homme.

Le cycle chez l'anophèle dure entre 10 et 40 jours selon l'espèce plasmodiale.

[ATTOGBAIN, 2006]

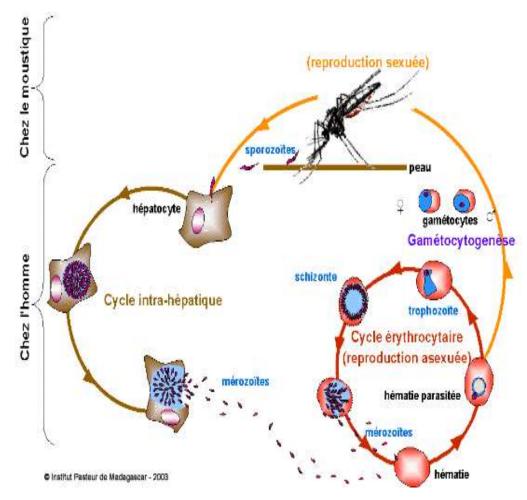


Figure 3 : Cycle évolutif du Plasmodium [CDC, 2010]

III-PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME

Le paludisme et ses complications sont les résultats d'une cascade d'évènements physiopathologiques dont la symptomatologie dépend de plusieurs facteurs liés :

- Soit au malade (niveau d'immunité);
- Soit au parasite (espèce plasmodiale, intensité de l'infestation, mode d'inoculation, phase de développement parasitaire). [PNLP, 2005]

IV-DIAGNOSTIC DU PALUDISME

IV-1 Diagnostic clinique

Le paludisme est une maladie dont la gravité dépend à la fois du parasite et de l'hôte. [DELUOL, 2008]

IV-1-1 Accès palustres simples

Ils sont communs à toutes les espèces plasmodiales avec cependant quelques différences liées au parasite; ces accès comprennent: la primo-invasion et les accès intermittents.

- La primo-invasion : cliniquement caractérisée par la fièvre, un malaise général, des céphalées, des douleurs abdominales. Correctement traitée elle guérit vite.
- Les accès intermittents ou accès palustres à fièvre périodique: caractérisés par des frissons, la chaleur, les sueurs; ces signes sont souvent précédés de céphalées et de nausées. L'évolution de l'accès est rapidement favorable sous traitement. [DELUOL, 2008]

IV-1-2 Paludisme viscéral évolutif (PVE)

Le tableau clinique associe: une anémie, une asthénie, une anorexie, une hyperthermie. Chez l'adulte on peut noter un amaigrissement rapide. [SARAKA, 2009]

IV-1-3 Accès pernicieux ou neuro-paludisme

Syndrome de début brutal ou progressif, il se manifeste par une fièvre qui dépasse 41°C dans certains cas, des troubles neurologiques avec notamment un coma, des convulsions. Ce tableau peut évoluer spontanément vers la mort. [SARAKA, 2009]

IV-1- 4 Fièvre bilieuse hémoglobinurique

Elle atteint surtout les sujets neufs; ses principaux signes sont: l'ictère, la fièvre, les lombalgies et une chute tensionnelle.

Elle est déclenchée par une infection récurrente ou par une prise de quinine. [BRUNEEL, 2010]

IV-1-5. Paludisme grave

Il est fréquent chez l'enfant de moins de 5 ans et le sujet non-immun dans les zones de transmission stable et dans toutes les classes d'âge dans les zones de paludisme instable et intermédiaire. Le paludisme sévère nécessite une hospitalisation avec une prise en charge rapide et un traitement par voie parentérale. [PAUL, 2010]

L'OMS a établit des critères qui, isolés ou associés, font poser le diagnostic de paludisme sévère et permettent une meilleure prise en charge (critères OMS 2000)

- -Neuropaludisme
- -Troubles de la conscience
- -Convulsions répétées
- -Prostration
- -Vomissements itératifs
- -Syndrome de détresse respiratoire
- -Ictère clinique
- -Acidose métabolique bicarbonates plasmatiques
- -Lactatémie
- -Anémie grave (Hb< 5g/dl)
- -Hyperparasitémie
- -Hypoglycémie (glycémie < 0,7g/l)
- -Hémoglobinurie macroscopique
- -Insuffisance rénale diurèse
- -Collapsus circulatoire
- -Hémorragie anormale
- -Œdème pulmonaire (radiologique)

IV-2 Diagnostic biologique

L'observation de l'hématozoaire dans le sang circulant, permet d'affirmer avec certitude l'infection plasmodiale. C'est le diagnostic direct.

Les méthodes immunologiques caractérisées par la mise en évidence dans le sang des anticorps dirigés contre les antigènes du parasite constituent le diagnostic indirect. [KOKO, 2008]

IV-2-1 Examens directs de certitude

Ils permettent la mise en évidence des plasmodies dans le sang. Trois principales techniques sont utilisées :

La mise en évidence de l'hématozoaire dans le sang est la seule méthode capable d'apporter une certitude diagnostique. C'est le diagnostic direct; l'immunologie étant le diagnostic indirect.

La goutte épaisse et le frottis sanguin

Il s'agit de la mise en évidence au microscope, du *Plasmodium* dans le sang sur un frottis sanguin et/ou une goutte colorée au Giemsa ou May-Grünwald-Giemsa (MGG).

La goutte épaisse est une technique de concentration de *Plasmodium* (1 à 20 fois par rapport au frottis) sur une petite surface permettant de dépister une parasitémie même faible. Le frottis permet le diagnostic rapide et le diagnostic d'espèce.

L'association de ces deux techniques doit être systématique.

Le diagnostic d'espèce permet d'apprécier la gravité et la possibilité d'une résistance au traitement s'il s'agit de *Plasmodium falciparum* et de tenir compte d'éventuelles rechutes, lorsqu'il s'agit de *Plasmodium vivax* et de *Plasmodium ovale*.

> Technique de la goutte épaisse et du frottis sanguin

La mise en évidence du parasite se fait habituellement par l'examen au microscope d'un frottis de sang et d'une goutte épaisse colorée au Giemsa. La goutte et le frottis sanguin sont réalisés généralement sur la même lame (frottis mixte).

> Principe du frottis sanguin

Le doigt est soigneusement désinfecté avec un tampon imbibé d'alcool éthylique à 70°. A l'aide d'une lancette stérile à usage unique, on effectue une piqûre au bout du doigt. La première goutte de sang est nettoyée avec du coton hydrophile sec. On dépose une petite goutte de sang à l'extrémité d'une lame porte-objet bien dégraissée. Une deuxième lame placée en avant de la goutte de sang est amenée au contact de celle-ci de sorte à obtenir un angle de 45 degré par

rapport à l'horizontale. Puis d'un mouvement régulier et uniforme, on étale le sang en une couche mince.

Le frottis ainsi réalisé est rapidement séché par agitation pour éviter que les hématies soient crénelées. Il est ensuite fixé au méthanol.

> Principe de la goutte épaisse

C'est une technique qui consiste à concentrer une grande quantité de sang sur une petite surface. Une grosse goutte de sang est recueillie au milieu d'une nouvelle lame ou sur la seconde moitié de la première lame, s'il s'agit d'un frottis mixte. A l'aide de la pointe d'une autre lame, on réalise des mouvements circulaires d'environ 1 cm de diamètre, assurant ainsi la défibrination du sang.

La goutte est séchée à la température du laboratoire ou à l'aide d'un sèchecheveux (20, 33, 59)

➤ Coloration du frottis sanguin et de la goutte épaisse

La coloration est assurée par une solution de Giemsa diluée au 1/10ème. La lame est entièrement recouverte de la solution pendant 15 à 20 minutes. Au bout de ce temps, on rejette le colorant et la lame est rincée à l'eau de robinet puis séchée.

> Lecture et diagnostic d'espèce

La lecture se fait au microscope optique à immersion (objectif×100). L'identification est basée sur la forme et la taille des hématies parasitées ainsi que sur l'observation des différents stades évolutifs du parasite sur le frottis sanguin.

➤ Le QBC test (Quantitative Buffy Coat)

C'est une technique de diagnostic simple, rapide, et d'introduction relativement récente en biologie. Ce test utilise des tubes capillaires contenant de l'acridine orange pour la recherche des plasmodies par fluorescence directe.

L'acridine orangée se fixe sur les acides nucléiques des éventuels parasites et émet une longueur d'onde. L'observation des éléments se fait en microscopie ultraviolette. [DELUOL, 2008]

> Les tests de diagnostic rapide

Parfois appelés bandelettes réactives ce sont des tests immunochromatographiques qui détectent les antigènes spécifiques (protéines ou enzymes) produits par les parasites du paludisme. [AVI, 2008]

CHAPITRE II LES MEDICAMENTS ANTIPALUDIQUES

I-DEFINITION

Les antipaludiques sont des médicaments utilisés pour lutter contre l'infestation de l'organisme humain par des hématozoaires du genre *Plasmodium*. Seule la quinine et l'artémisinine (qinghaosu) sont naturelles, les autres dérivent tous de synthèse. [OURA, 2007]

En fonction de leur site et mode d'action les antipaludiques se distinguent en deux grands groupes :

- Les schizontocides
- Les gamétocytocides

II- SCHIZONTOCIDES

Les schizontocides agissent au niveau de la phase asexuée et sont utilisés autant en monothérapie qu'en association médicamenteuse. [N'DOUA, 2005]

II-1 Dérivés quinoléiques

Ils renferment dans leur structure un noyau quinoléine et se répartissent en deux groupes : les quinoléines de type I représentées essentiellement par les amino-4-quinoléines (chloroquine et amodiaquine) et les quinoléines de type II représentées par les arylamino alcools (quinine, méfloquine, halofantrine)[CARINE, 2004]

Quinoléine de type I

Ils agissent par inhibition de l'ADN polymérase de l'hématozoaire, empêchant ainsi la réplication de l'ADN. Il faut signaler que ces produits souffrent de l'existence d'un phénomène de résistance notamment la chloroquine.

✓ Chloroquine

✓ Amodiaquine

L'amodiaquine possède une action schizontocide sur toutes les espèces plasmodiales. Elle est recommandée en association avec l'artésunate dans le traitement en première intention du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* en zone de chloroquino-résistance. [CARINE, 2004]

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ &$$

Figure 4 : Structure chimique de l'Amodiaquine [NIAMKE, 2009]

➤ Quinoléine de type II

✓ Quinine

La quinine constitue le principal alcaloide naturel extrait des écorces de Quinquina (*Cinchona sp*, *Rubiaceae*). Elle possède des propriétés pharmacologiques schizontocide endoérythrocytaire, gametocytocide faible,

antipyrétique et analgésique. Elle est utilisée dans le traitement d'urgence du paludisme grave à *Plasmodium falciparum* [ATTOGBAIN, 2009].

✓ Dérivés de synthèse de type aryl-amino-alcool

• Méfloquine

Elle est active sur les schizontes érythrocytaires des quatre espèces plasmodiales. [ALAE, 2010]

Figure 5 : Structure chimique de la Mefloquine[SNOW, 2010]

• Halofantrine

Il s'agit d'un schizontocide actif sur les formes érythrocytaires de toutes les espèces. [SALIM, 2008]

II-2 Antimétabolites

Ils regroupent les antifoliques et les antifoliniques.[ALAE, 2010]

> Antifoliques

Ils rassemblent certains sulfamides et sulfones qui inhibent la transformation de l'acide para-amino-benzoïque en acide dihydrofolique (acide folique) dont l'hématozoaire a besoin pour sa croissance en bloquant l'activité enzymatique de

la dihydrofolate synthétase. Ils possèdent une action lente susceptible de favoriser l'apparition rapide de résistance lorsqu'ils sont utilisés seuls d'où leur association permanente avec les antifoliniques. [VIDAL, 2011].

Les principaux antifoliques sont :

- Les sulfamides à durée d'action longue : sulfadoxine, sulfamethopyrazine et sulfalène
- Les sulfones : diaminodiphényl sulfone (DDS)

> Antifoliniques

Ils sont représentés par les biguanides et les pyrimidines qui sont des schizontocides d'action lente. Ils agissent par inhibition de la dihydrofolate réductase du parasite empêchant ainsi la réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique (acide folinique).

Les antifoliniques les plus utilisés sont le proguanil et la pyriméthamine. [LOLA, 2010]

II-3 Dérivés du qinghaosu

Isolé en 1971, le qinghaosu est extrait des feuilles d'une plante de culture chinoise appelée *Artemisia annua*. Le qinghaosu et ses dérivés que sont l'artesunate et l'artemeter sont de puissants schizontocides à action rapide. Ils agissent par simple inhibition de la synthèse protéique des trophozoites en croissance. Ils sont actifs sur les souches plasmodiales résistantes aux autres antipaludiques médicamenteuses. [ADISA, 2008]

II-4 Antibiotiques

Les antibiotiques utilisés dans la lutte contre le paludisme possèdent une action schizontocide lente et faible. Ce sont [N'DOUA, 2005] :

- Les Cyclines
- Les Macrolides (Erythromycine, spiramycine),
- Les Fluoroquinolones (Ofloxacine).

Ils sont associés à la quinine dans le traitement du paludisme polychimiorésistant.

III-GAMETOCYTOCIDES

Ce sont les **amino-8-quinoléines**. Les molécules sont actives sur les formes exoérythrocytaires tissulaires de toutes les espèces plasmodiales. Ces antipaludiques inhibent la transformation des gamétocytes du sang humain en gamètes et assure donc la prévention de l'infestation des moustiques vecteurs.

Ils présentent aussi de nombreux effets secondaires d'où la restriction de leur usage. Comme molécule nous avons essentiellement la Primaquine. [FOFANA, 2012].

IV-DIRECTIVES DU PROGRAMME NATIONALE DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME EN COTED'IVOIRE (PNLP)

IV-1 Paludisme simple

Le médicament antipaludique de première intention est l'association **Artésunate** + **Amodiaquine** à la posologie de 4 mg/kg/j d'**Artésunate** et 10 mg/kg/j d'**Amodiaquine** pendant 3jours consécutifs par voie orale.

En cas de contre-indication ou de non disponibilité de l'association **Artésunate** + **Amodiaquine**, il faut recourir à la combinaison **Artémether** + **Luméfantrine** (6 doses) à la posologie de 4 mg/kg d'**Artémether** et 24 mg/kg de **Luméfantrine** par jour pendant 3 jours consécutifs.

Chez la femme enceinte en particulier, l'antipaludique utilisé est la quinine par voie orale à la posologie de 24 mg/kg/j en 3 prises pendant 5 à 7 jours. [PNLP, 2010].

IV-2 Paludisme grave

L'antipaludique à utiliser est la quinine à la posologie de 8mg/kg/j de quinine base en 3 perfusions le premier jour, puis en 2 perfusions au moins par 24h pendant 5 à 7 jours. Dès que l'état du malade le permet (après 3 jours), prendre le relais par la quinine orale pour le reste de la durée du traitement. La posologie maximale journalière étant de 24mg/kg/j de quinine base.

En cas de contre indication à l'utilisation de la quinine par voie parentérale (anémie, fièvre), utiliser l'artémether injectable à la posologie de 1,6 mg/kg en intramusculaire (IM) 2 fois le premier jour puis une fois par jour pendant les 6 jours suivants. [PNLP, 2010]

IV-3Prophylaxie

Elle repose sur la lutte contre les vecteurs et sur la protection de l'homme sain. [SARAKA, 2008]

> Lutte anti-vectorielle

Il s'agit ici de lutter contre le moustique vecteur en réduisant et/ou en interrompant la transmission. Elle s'adresse aussi bien au stade larvaire qu'au stade adulte des insectes. Elle se résume à l'emploi de larvicide et d'insecticides actifs à effet rémanent.[SARAKA, 2008]

> Protection de l'homme sain

• Chimioprophylaxie

La chimioprophylaxie consiste en la prise périodique d'un antipaludique donné chez un sujet sain afin de prévenir le paludisme.

Elle est recommandée aux personnes cibles telles que :

- La femme enceinte
- Les personnes transfusées fébriles
- Les personnes venant des zones non impaludées. [SARAKA, 2008]

• Protection mécanique et chimique

Les mesures de protection mécanique et chimique sont nombreuses. Actuellement sont préconisés les moustiquaires, les rideaux et autres matériaux imprégnés d'insecticides à longue durée d'action tels que les pyréthrinoïdes de synthèse. [SARAKA, 2008]

V- LES COMBINAISONS THERAPEUTIQUES ANTIPALUDIQUES A BASE DE DERIVES D'ARTEMISININE (CTA)

V-1. Définition

C'est une combinaison qui consiste à associer un antipaludique à courte durée d'action (un dérivé de l'Artémisinine) et un autre antipaludique à action prolongée (Amodiaquine, Luméfantrine, Méfloquine, Sulfadoxine-pyrimétamine) en vue de mettre à profil l'association synergique ou additive afin d'améliorer leur efficacité thérapeutique et de retarder l'apparition d'une résistance. [ADISA, 2008]

V-2 Artemisinine et ses dérivés

V-2-1<u>Historique</u>

La prise en charge thérapeutique du paludisme se heurte actuellement au problème de la résistance du *Plasmodium* vis à vis des antipaludiques; une nouvelle classe chimique d'antimalariques d'origine végétale a été découverte grâce à l'isolement par des chimistes chinois en 1970, de l'**ARTEMISININE** appelé « QINGHAOSU ».

Ses propriétés antimalariques ont été décrites pour la première fois en 341 après Jésus-Christ en Chine; *Artemisia annua*, *la* seule espèce productrice d'artémisinine est Connue depuis des siècles pour ses vertus antipyrétiques. [YINGLI, 1994].

V-2-2 Artemisinine

> formule chimique et nomenclature

- Dénomination commune internationale (D C I): Artémisinine. [GUEVARD, 2009]

- Nom commun: Qinghaosu

- Formule brute: $C_{15}H_{22}O_5$

- Formule développée :

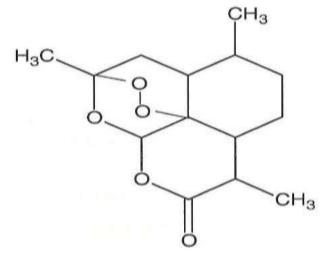


Figure 7 : Structure chimique de l'artémisinine

> obtention

L'extraction à partir des feuilles et des fleurs de *Artemisia annua* présente le meilleur rendement.

V-2-3 Artemether

> formule chimique et nomenclature [KAMYA, 2007]

- Dénomination commune internationale : Artémether

- Formule brute: C₁₆H₂₆O₅

- Nom chimique: 3 6 9-triméthyl, 10-méthoxy, 3 12- époxydécahydro, 12-pyrano, 1 2-benzodioxépine
- Formule développée :

Figure 8 : Structure chimique de l'Artémether

> obtention

L'Artémether est un dérivé sémi synthétique préparé à partir de l'Artémisinine en deux étapes d'abord une réduction de l'oxygène fixé sur le carbone en position 12 ensuite une estérification du groupement OH formé. La réaction aboutit à la formation de deux isomères alpha et béta. **[KAMYA, 2007]**

V-2-4 Artesunate

> Formule chimique et nomenclature

- Dénomination commune internationale: Artésunate
- Formule moléculaire : C₁₉H₂₈O₈
- Nom chimique: dihydroartémisinine 10-hémisuccinate

- Formule développée :

Figure 9: Structure chimique de l'artésunate

obtention

La synthèse de l'artésunate se fait à partir de l'artémisinine. La réduction du groupement lactone entraîne l'obtention de la dihydroartémisinine avec un rendement de 88 à 90 %. En présence de pyridine de chloroforme et d'anhydride succinique, on obtient l'hémisuccinate de dihydroartémisinine. [FOFANA, 2012]

> Propriétés physico-chimiques

- Description : c'est une fine poudre cristalline blanche
- Solubilité : l'artesunate est faiblement soluble dans l'eau, très soluble dans le dichlorométhane et librement soluble dans l'éthanol et l'acétone.

V-2-5 Les raisons du choix des CTA

Les CTA entrainent [PAUL, 2010]:

- Une réduction rapide et sensible de la densité parasitaire,
- Une disparition rapide des symptômes cliniques,
- Une action efficace contre *Plamodium falciparum* polychimiorésistant,

- Une diminution de la durée du traitement (observance améliorée),
- Une diminution de la charge gamétocytaire responsable de la transmission,
- Une absence de résistance connue à l'Artémisinine et à ses dérivés,
- Peu d'effets cliniques indésirables signalés.

V-2-6 Les CTA disponibles en Côte d'Ivoire sont :

- Artémether+lumefantrine
- Artésunate+amodiaquine
- Artésunate+Sulfadoxine/pyriméthamine
- Artésunate+Mefloquine
- Dihydroartémisinine+Pipéraquine phosphate
- Dihydroartémisinine+Pipéraquinephosphate+Triméthoprime [KOUABIZOU, 2009].

V-2-7Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action

L'Artémisinine et ses dérivés sont de puissants schizonticides, notamment avec les souches de *Plasmodium falciparum* chimiorésistances.

Des études réalisées en microscopie électronique montrent que la cible principale de l'Artémisinine et de ses dérivés est la structure membranaire du *Plasmodium*.

Au point de vue biochimique, leur mécanisme d'action in vitro semble être l'inhibition de la synthèse protéique.[KOUADIO, 2008]

V-2-8 Pharmacocinétique

L'Artémisinine et ses dérivés sont rapidement hydrolysés in vitro en Dihydroartémisinine; ce métabolite actif s'élimine plus lentement que la molécule mère.

Dix minutes après l'administration par voie orale la concentration en Artésunate est plus élevée dans l'intestin que dans les tissus; des concentrations élevées sont retrouvées dans le cerveau, le foie et les reins; par contre, une heure après l'injection d'Artésunate les concentrations ont fortement diminué dans la majorité des tissus, à l'exception du cerveau et des graisses; ceci serait dû au caractère lipophile de la Dihydroartémisine, le métabolite principal de l'Artésunate.

La fixation aux protéines plasmatiques est de 76%, le pic est atteint au bout de 6 heures environ; la demi-vie d'élimination est de 4 heures, avec une concentration efficace qui se maintient pendant 50 heures.

Le métabolisme est hépatique et faiblement rénale; l'élimination se fait dans l'urine et les selles. [KOUADIO, 2008]

V-3 Observance thérapeutique

L'observance se définit comme le degré de concordance entre le comportement d'un individu (en termes de prise médicamenteuse, de suivi du régime thérapeutique ou de changement de style de vie) et les recommandations médicales.

Dans l'optique de l'utilisation en première intention des combinaisons thérapeutiques à base des dérivés de l'Artémisinine (CTA) et afin de prévenir la survenue de résistance, il semble important d'insister sur l'observance aux antipaludiques. L'observance du patient est un déterminant majeur du succès du

traitement antipaludique, généralement ambulatoire et pris en dehors de toute supervision médicale.

Le paludisme étant surtout marqué par la fièvre, le risque d'inobservance est majoré si une fois l'apyrexie obtenue, les patients ou les parents pour les enfants ne perçoivent plus l'intérêt du traitement antipaludique.

L'observance est également essentielle chez les expatriés voyageant en zone d'endémie palustre, en raison de leur absence de prémunition, qui les expose aux formes graves du paludisme. [PAUL, 2009].

CHAPITRE III EVENEMENTS INDESIRABLES CLINIQUES DES CTA

I- PHARMACOEPIDEMIOLOGIE

I-1 Définition

La pharmacoépidémiologie est une discipline mettant en application les méthodes et/ou le raisonnement épidémiologique (s) pour évaluer, souvent sur de grandes populations, l'efficacité, le risque et l'usage des médicaments.

Cette science d'évaluation assez récente fait appel à des études observationnelles pour déterminer les effets favorables et défavorables des médicaments dans la pratique courante après leur autorisation de mise sur le marché (AMM). [SAMY, 2011]

I-2 Champ d'application

La pharmacoépidémiologie a trois principaux aspects qui sont les suivants :

I-2-1 La pharmacoépidémiologie comme outil sécuritaire

La pharmacoépidémiologie intervient comme dispositif de détermination des effets favorables ou défavorables observés chez les populations réellement utilisatrices. Cette détermination s'effectue à travers des effets cliniquement pertinents (qualité de vie, morbidité, mortalité) en faisant appel à une population bien plus importante, non sélectionnée et incluant l'analyse de la coprescription, des cofacteurs et des impacts écologiques. [SAMY, 2011]

I-2-2 La pharmacoépidémiologie comme outil d'évaluation de la prescription et de la consommation

Des études de prescription ont pour but la description des acteurs de santé ou des utilisateurs d'un médicament et celle des conditions dans lesquelles ce médicament est utilisé.

Des études de consommation visent l'obtention d'informations sur les quantités, les volumes d'utilisation et les profils des médicaments utilisés. [SAMY, 2011]

I-2-3 La pharmacoépidémiologie comme outil d'évaluation des coûts

Elle tient une place grandissante dans l'évaluation de l'ensemble des conséquences médico-économiques imputables à l'usage d'un médicament. Elle identifie, mesure et compare les coûts et les effets. [SAMY, 2011]

I-3 Approches méthodologiques

Les études épidémiologiques d'observation utilisées en pharmacoépidémiologie sont les suivantes :

I-3-1 Les études transversales

Les enquêtes transversales permettent de mesurer la prévalence d'une variable (exposition, événement, maladie, etc.) dans une population à un instant donné. [SAMY, 2011]

I-3-2 Les études de Cohorte

L'étude de Cohorte a pour but de rechercher l'existence d'une relation entre la survenue d'un problème de santé dans une population et la présence d'un facteur suspecté de pouvoir influencer cette survenue. [SAMY, 2011]

I-3-3 Les études cas-témoins

Elles permettent de mettre en évidence de façon rétrospective une relation entre une exposition à divers facteurs de risque potentiels et un état de santé. [SAMY, 2011].

I-3-4 Les études écologiques

Une étude écologique est une étude ou analyse basée sur des données populationnelles globales (données agrégées) disponibles à l'échelon d'une région ou d'un pays. Elles permettent de tester une hypothèse. [SAMY, 2011].

II- PHARMACOVIGILANCE

II-1 Définition

Est la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation et à la prévention des effets indésirables et de tout autre problème liés à l'utilisation des médicaments.

La pharmacovigilance garantit:

- L'authenticité et la qualité des données recueillies en pharmacovigilance, permettant d'évaluer à tout instant les risques liés aux médicaments,
- La confidentialité sur l'identité des patients ayant présenté ou notifié des effets indésirables, des abus ou des mésusages des médicaments. [YAVO, 2009].

II-2 Effets Indésirables des médicaments (E I M)

Tout traitement médicamenteux comporte un risque qu'il convient de mettre en balance avec les bénéfices attendus .Les effets indésirables sont une réalité reconnues depuis longtemps. [PAUL, 2010].

II-2-1 Définition

Ce sont toutes réactions nocives et non voulues se produisant soit :

- Aux posologies normalement définies pour l'utilisation par l'homme pour :
- -La prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie
- -La modification d'une fonction physiologique.
- Lors d'un usage mésusage du produit. [PAUL, 2010].

II-2-2 Classification des effets indésirables

- Classification des E.I. selon le Mécanisme d'Action
- Effets indésirables de type A : Augmentation action du médicament
- -Liés à un effet pharmacologique (exagéré), fréquents, dose dépendants et prévisibles ;
- -Souvent déjà identifiés avant la commercialisation
 - Effets indésirables de type B ou Bizarre réaction du patient
- Liés à l'industrie, mécanisme immuno-allergique ou non, indépendant de la dose et imprévisible, ils ne surviennent que chez une minorité des patients.
- Les réactions allergiques nécessitent une sensibilisation préalable du patient,
- Réactions pseudo-anaphylactiques
- Exemple : morphine, curare, sulfites, AINS, produits de contrastes radiologique
- Reactions idiosyncrasiques : patients prédisposés, porteurs d'un déficit enzymatique. [PAUL, 2010]
 - > Classifications des E.I selon la gravité
 - Effets indésirables graves :

Mise en jeu du pronostic vital ou décès ;

Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation;

Incapacité persistance ou invalidité;

Réaction de dépendance ;

Il nécessite l'arrêt définitif du médicament en cause et une surveillance de la sécurité d'emploi des médicaments. [PAUL, 2010].

• Effets indésirables sévères :

Nécessite en plus de l'arrêt du médicament des soins supplémentaires. [PAUL, 2010].

• Effets indésirables modérés

> Classification des EIM selon la fréquence

Un EIM de médicament est dit fréquent lorsque sa fréquence est supérieure 5% Un EIM de médicament est dit occasionnel lorsque sa fréquence est comprise entre 0,1% à 5%.

Un EIM de médicament est dit rare lorsque sa fréquence est inferieure à, 1%. [PAUL, 2010].

> Classifications des EIM selon la nature

-Les critères anatomiques : ce sont :

Les troubles digestifs, les troubles rénaux, les troubles hépatiques, les troubles osteo-tendineux, et les troubles cardio-vasculaires.

- Les critères cliniques : ils sont constitués de :

Les Céphalées, l'asthénie, les troubles du sommeil, l'hypotension orthostatique, la constipation, les diarrhées, la dyspnée, les œdèmes des membres inferieurs.[PAUL, 2010].

II-4 Principaux évènements indésirables des CTA

> Artémether-Luméfantrine

Ils peuvent entraîner:

- des troubles neuropsychiatriques : troubles du sommeil, asthénie,
 céphalée, vertige, paresthésie, ataxie ;
- des troubles cardiaques : palpitation, allongement de l'onde QT à
 l'ECG ;
- des troubles digestifs : nausée, vomissement ;
- des manifestations dermatologiques : prurit, éruption cutanée ;
- des atteintes hépatiques : augmentation des transaminases ;

- des atteintes hématologiques : baisse du taux de réticulocytes ;
- les autres effets sont : l'hypersensibilité, la toux, les arthralgies [VIDAL,
 2011].

> Artésunate-Amodiaquine

Cette combinaison peut entraîner :

- des troubles hépatiques : augmentation des transaminases ;
- des accidents hématologiques : agranulocytose, réticulopénie ;
- des manifestations dermatologiques : prurit, éruption cutanée,
 pigmentation ardoisée ;
- des troubles digestifs : nausée, vomissement, diarrhée ;
- des troubles oculaires : vision floue ;
- des troubles neurologiques : neuropathie périphérique, syndrome extra pyramidal ;
- des troubles cardiaques : bradycardie. [VIDAL, 2011].

> Artésunate-Méfloquine

Cette association peut être à l'origine de :

- troubles digestifs : nausée, anorexie, vomissement ;
- troubles neurologiques : insomnie ;
- réactions allergiques : rash, prurit ;
- troubles hépatiques : augmentation des transaminases et de la bilirubine totale ;
- accidents hématologiques : agranulocytose, réticulopénie[VIDAL, 2011].

> Artésunate-Pyriméthamine-Sulfaméthoxypyrazine

Les effets indésirables associés à l'Artésunate sont rares. Dans certains cas, cependant, de légères modifications des valeurs hématologiques ont été enregistrées, y compris une réduction du nombre de réticulocytes, de même qu'une légère augmentation des transaminases. L'on observe aussi, dans certains cas, une réduction modérée et passagère du rythme cardiaque sinusal. Des crampes abdominales et une légère diarrhée ont été signalées à des doses élevées. Ces symptômes sont transitoires.

La Sulfaméthoxypyrazine risque de provoquer le syndrome de Stevens-Johnson ou le syndrome de Lyell, bien qu'aucun cas n'ait été signalé à ce jour [VIDAL, 2011].

> <u>Dihydroartémisinine-Pipéraquine</u>

Les effets secondaires les plus courants sont ceux affectant l'appareil digestif (nausée, diarrhée, perte de l'appétit). De rares réactions allergiques ont été décrites (rash, prurit) [VIDAL, 2011].

> Dihydroartémisinine-Pipéraquine-Triméthoprime

Les effets indésirables sont d'ordre :

- digestif : nausée, vomissement, troubles de l'appétit, douleur abdominale et diarrhée ;
- neurologique : vertige, céphalée, irritation, asthénie, insomnie ;
- allergique : prurit, rash cutané ;
- hépatique : augmentation transitoire des transaminases ;
- hématologique :érythropénie transitoire, leucopénie et thrombocytopénie [VIDAL, 2011].

II-5 Conduite à tenir devant un événement indésirable

- 1. Quel que soit le lieu d'exercice du médecin et quelle que soit la gravité de cet événement indésirable ; il convient d'agir en urgence pour éliminer tout diagnostic autre que médicamenteux et bien sûr corriger s'il le faut la symptomatologie accidentelle.
- 2. Immédiatement, le cas doit être déclaré au centre de Pharmacovigilance le plus proche (les numéros de téléphone et de fax sont dans le Vidal).
- 3. Avec l'aide des pharmacovigiles un dossier de pharmacovigilance sera établi insistant sur le degré de gravité et le degré de lien existant entre l'évènement notifié et la thérapeutique suspectée (imputabilité).
- 4. Rappelons simplement qu'un évènement grave (qui alors implique une déclaration immédiate) correspond à : un décès, un accident menaçant la vie ou responsable d'une hospitalisation ou de son prolongement, un surdosage, un cancer ou une anomalie congénitale. [DIE-KACOU, 2009].

III- L'IMPUTABILITE

L'imputabilité est quant à elle, l'analyse au cas par cas, du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un EI (analyse individuelle pour une notification donnée). En France, il existe au moins une méthode officielle d'imputabilité qui a un mérite immense, celui d'homogénéiser toutes les observations. Cette méthode combine des critères sémiologiques (S) et des critères chronologiques (C) classés chacun de 0 à 4 selon le degré de plausibilité du critère.

Ces deux critères C et S donnent, selon des tableaux de décision, le score final d'imputabilité intrinsèque I, comportant 5 possibilités d'I0 à I4. En terme littéraire, on conclura alors que le rôle du médicament dans l'apparition de l'EI est exclu (I0), douteux, plausible, vraisemblable et très vraisemblable (I4).[KOUAME, 2012].

Deuxième partie : PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I: METHODOLOGIE

I- CADRE DE L'ETUDE

Notre étude s'inscrit dans une série de recherches de collecte des événements indésirables cliniques des CTA dans les dix (10) communes d'Abidjan.

Ce présent travail a été réalisé dans les officines privées de pharmacies de la commune de Cocody (District d'Abidjan).

La commune de Cocody est délimitée à l'est par la commune de Bingerville, à l'ouest par les communes du Plateau et d'Adjamé, au sud par la lagune Ebrié et au nord par la commune d'Abobo.

La population est estimée à **251000** habitants selon le dernier recensement de la population et de l'habitat en 1998 (RGPH) [BNETD, **2000**].

I-1-Infrastructures sanitaires

La commune de Cocody dispose :

- Un centre hospitalier et universitaire (CHU)
- Un institut Pasteur
- Un service de santé scolaire et universitaire
- De centres de santé urbains à base communautaire (CSU-COM)
- De cliniques et d'infirmeries privées.
- D'officines de pharmacie privées.

I-1-1Officine privée de pharmacie

Cette commune compte en son sein 65 officines privées de pharmacie.

On entend par **officine privée de pharmacie** un établissement privé assurant la dispensation au public des médicaments, produits et objets compris dans le monopôle pharmaceutique et la préparation éventuelle de médicaments. Selon la section de regroupement du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens de Côte d'Ivoire (**CNOP**), la répartition des officines se présente comme suit:

[SNPPCI, 2010].

Section 1: Cocody centre: **15**officines

Section 2: Cocody Riviera: **18** officines

Section 3: Cocody 2 Plateaux : **16** officines

Section 4 : Cocody Angré : **16** officines

Total 65 officines

II- TYPE ET DUREE D'ETUDE

Il s'agissait d'une étude descriptive transversale réalisée de juillet 2011 à janvier 2012 dans les officines privées de pharmacie.

III- POPULATION D'ETUDE

La population d'étude est représentée par les patients ayant reçu un traitement à base d'une CTA délivrée dans les officines de pharmacie.

IV-ECHANTILLONNAGE

IV-1 Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été calculée à partir de la fréquence d'apparition (P) des événements indésirables cliniques des CTA obtenues après consultation des dossiers d'AMM.

Nous avons pris par défaut la fréquence P = 0,5. La taille de l'échantillon a donc été calculée par la formule statistique de SCHWARTZ.

$$N=E^2\frac{pq}{d^2}$$

N : la taille de l'échantillon = effectif minimal nécessaire

E : 1,96% au risque $\alpha = 5\%$

d : la précision retenue = 5%

q=1-p

q = 0.5

p = 0.5

AN:
$$N = \frac{(0.5 \times 0.5)}{(0.05)^{2}} \times (0.0196)^{2}$$
$$= 0.0384 = 384$$
$$= 0.384 \times 100\%$$
$$= 384$$
$$N = 384$$

IV-2- Mode d'échantillonnage

C'est un échantillonnage en grappe à 2 degrés.

- 1^{er} degré : les officines sélectionnées

Le choix des officines et des patients pour l'étude s'est donc réalisée à partir d'une méthodologie de l'OMS portant sur l'étude de l'utilisation des médicaments dans les services de santé

- Choix des pharmacies privées

Pour la commune concernée par l'enquête **65** pharmacies ont été identifié. Un tirage aléatoire des 5 premières officines par section a été effectué. Nous disposons de 4 sections, donc au total 20 pharmacies ont été retenues pour l'étude.[ANNEXE 1]

- 2^e degré: les patients dans les officines

- Choix des patients

Dans chaque officine sélectionnée, nous avons choisi les 20 premiers patients venant pour l'achat d'une CTA.

V-CRITERE DE SELECTION

V-1- Critère d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients :

- ayant reçu une CTA pour le traitement de leur paludisme durant la période d'étude;
- dont on a obtenu un consentement éclairé ou celui de son tuteur légal quand ils sont mineurs.

V-2- Critère de non inclusion

Nous n'avons pas pris en compte :

- Les patients qui se sont révélés injoignables lors des appels téléphoniques pour le recueil des informations ;

VI- METHODE D'INVESTIGATION

Nous avons rencontré les responsables et le personnel des officines sélectionnées pour la présentation du projet d'étude en vue de l'obtention de leur consentement.

La collecte des données a été faite à partir d'un questionnaire (fiche d'enquête) [annexe 3] appliqué par interview à chaque patient.

Pour la collecte des événements indésirables cliniques dans les officines, nous avions procédé officine par officine puis lorsque le quota d'une officine était atteint, nous passions à une officine.

Nous nous sommes rendu nous-mêmes dans l'officine sélectionnée pour l'identification du patient et le recueil des informations.

L'interview a été réalisée par appel téléphonique pour la plupart de nos patients pendant sept jours consécutifs. Par contre pour d'autres, nous avons effectué le déplacement à domicile de sorte à réduire le coût de la communication.

La notion d'événements indésirables cliniques a été signifiée au patient comme une manifestation clinique survenant chez une personne exposée à un médicament sans qu'il existe nécessairement un lien de causalité avec ce traitement[KOUAME, 2012].

Il s'agit d'identifier les signes cliniques indésirables nouveaux apparus chez les patients après la prise de CTA et non répertorier parmi les symptômes de paludisme à l'inclusion.

Les parents ou tuteurs des enfants ont été invité à nous communiquer les événements indésirables cliniques.

Les principaux thèmes du questionnaire sont liés : [Annexe 3]

- Aux modalités de prise de médicament que sont :
 - Les heures de prise
 - Le nombre de comprimés par prise
 - Les posologies de prise
 - Le mode de prise des CTA.
- Aux événements indésirables liés à la prise d'une CTA :
 - Apparition d'événements indésirables cliniques
 - Eventuel arrêt du traitement
 - Modification du traitement en vue de palier aux événements indésirables cliniques.

VII- TRAITEMENT ET ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES

Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel Epi info 6.0fr.

Le test statistique était le test de Khi deux de Pearson au risque $\alpha = 0.05$ pour effectuer les comparaisons.

Le degré de signification (P-Value) de test a été significatif pour toute valeur de P-Value<0,05.

VIII-LES LIMITES DE NOTRE ETUDE

- Difficulté à déterminer la fréquence d'apparition des événements indésirables cliniques des CTA.
- Insuffisance de documentation sur les études de fréquences des événements indésirables cliniques des CTA.
- Absence d'études d'imputabilité des événements indésirables observés aux médicaments utilisés lors de notre étude.

CHAPITRE II: RESULTATS ET COMMENTAIRES

I- DESCRIPTION DES CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES

I-1 L'âge

Les adultes étaient les plus représentés soit une proportion de 84,10%.

Tableau I: Répartition des patients selon l'âge

Age (années)	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Enfants (<15ans)	62	15,90
Adultes (≥15 ans)	328	84,10
Total	390	100

I-1-1 Enfants de 0 à 15 ans

Les enfants de la tranche d'âge[10-15[étaient les plus représentés soit 41,94%. L'âge moyen des enfants était de 11 ans.

Tableau II: Répartition des enfants de la tranche d'âge de 0 à 15 ans

Tranche d'âge (années)	Effectif (n)	Pourcentage (%)
[0-5[15	24,20
[5-10[21	33,87
[10-15[26	41,93
Total	62	100

I-1.2 Adultes \geq 15 ans

Les adultes de la tranche d'âge [35 -45[ans étaient les plus nombreux soit une proportion de 28,04%.

L'âge moyen des adultes était de 35 ans.

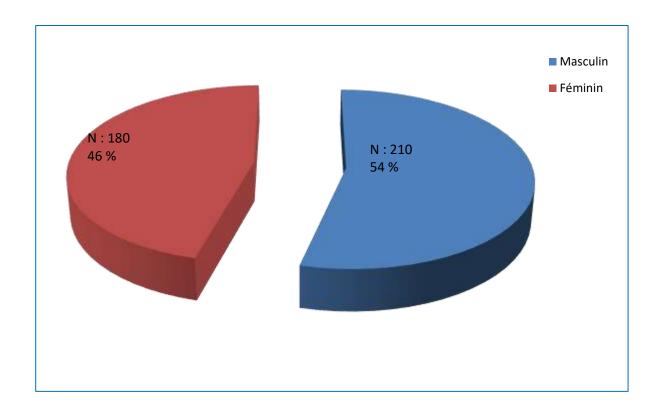
<u>Tableau III</u>: Répartition des adultes ≥ 15 ans

Tranche d'âge (années)	Effectif (n)	Pourcentage (%)
[15-25[25	7,63
[25-35[77	23,47
[35-45[92	28,04
[45-55[80	24,39
[55-65[20	6,09
[65-75[24	7,31
≥75	10	3,07
Total	328	100

I-2Le sexe

On note une prédominance de sexe masculin avec une proportion de **54%** contre **46%** pour le sexe féminin.

Le sex-ratio (H/F) était de 1,16



Sex-ratio (H/F) = 1,16

Figure 11 : Répartition des patients selon sexe

I-3 Le poids des patients

I-3.1 Le poids des enfants

Les enfants de tranche de poids [30-40[kg étaient les plus nombreux soit une proportion de 35,48%.

Le poids moyen des enfants était de 30 kg.

<u>Tableau IV</u>: Répartition des enfants selon l'intervalle de poids

Poids (kg)	Effectif (n)	Pourcentage (%)
[0-10[13	20,97
[10-20[12	19,36
[20-30[15	24,19
[30-40[22	35,48
Total	62	100

I-3.2 Le poids des adultes

Les adultes de la tranche de poids [70-80[kg étaient les plus représentés soit une proportion de 27,43%.

Le poids moyen des adultes était de 74 kg.

<u>Tableau V</u>: Répartition des adultes selon l'intervalle de poids

Poids (kg)	Effectif (n)	Pourcentage (%)
[40-50[40	12,20
[50-60[48	14,63
[60-70[75	22,87
[70-80[90	27,44
[80-90[44	13,41
≥ 90	31	9,45
Total	328	100

I-4 Le statut professionnel

Le tableau VI montre que la majorité de nos sujets étaient des fonctionnaires avec un taux de 31,02%.

Tableau VI: Répartition des patients selon le statut professionnel

Profession	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Agents de l'administration publique	121	31,02
Elèves et Etudiants	75	19,23
Ouvriers et artisans	25	6,41
Ménagères	30	7,69
Commerçants	18	4,62
Religieux	6	1,54
Planteurs	10	2,56
Retraités	15	3,86
Sans emploi	35	8,97
Non précisé	55	14,10
Total	390	100

I-5 Le niveau d'instruction

La majorité des sujets adultes de notre population avait un niveau supérieur soit une proportion de 54,87%.

Tableau VII: Répartition des patients adultes selon le niveau d'instruction

Niveau d'étude	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Supérieur	180	54,88
Secondaire	88	26,83
Primaire	38	11,58
Non scolarisé	10	3,05
Non précisé	12	3,66
Total	328	100

II- DESCRIPTION DES PARAMETRES CLINIQUES AVANT L'ADMINISTRATION DES CTA

Avant la prise des combinaisons thérapeutiques à base de dérivées d'Artémisinines (CTA), les signes cliniques majeurs observés étaient : la fièvre (89,74%); les courbatures (46,41%); les anorexies (41,02); les céphalées (38,46%) et les douleurs abdominales (41,02%). (Tableau VIII)

<u>Tableau VIII</u>: Répartition des signes cliniques observés avant l'administration des CTA

Signes cliniques	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Fièvre	350	89,74
Courbatures	181	46,41
Douleur abdominale	144	36,92
Anorexie	160	41,02
Céphalées	150	38,46
Vomissements	115	29,48
Pâleurs	105	26,92
Nausées	95	24,35
Convulsions	40	10,25
Autres	120	30,76

III-DESCRIPTION DES PARAMETRES THERAPEUTIQUES

III-1 CTA reçue

Les combinaisons thérapeutiques à base de dérivées d'artémisinines (CTA) les plus utilisées sont :

- la combinaison Artémether + Luméfantrine (A/L): 44,10%
- la combinaison **Artésunate** + **Amodiaquine** (AS/AQ) : **26,82%**.

Tableau IX: Répartition des patients selon la CTA utilisée

Traitement CTA reçue	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Artémether + Luméfantrine	172	44,10
Artésunate + Amodiaquine	105	26,92
Dihydroartémisinine + Pipéraquine-	44	11,29
phosphate + Triméthoprime		
Artésunate + Méfloquine	30	7,69
Artésunate + Sulfadoxine / Pyriméthamine	24	6,15
Dihydroartémisinine + Pipéraquine- phosphate	15	3,85
Total	390	100

III-2 Répartition des CTA selon le caractère spécialité ou générique

Les associations thérapeutiques présentant plus de génériques que de spécialités sont essentiellement :

- la combinaison **Artéméther** + **Luméfantrine** (A/L) avec **59,31%**de génériques contre **40,69%** de spécialités.

Les associations thérapeutiques présentant plus de spécialités que de génériques sont respectivement:

- La combinaison **Artésunate** + **Amodiaquine** (AS/AQ) avec **58%** de spécialités contre **42%** de génériques.

Tableau X : Répartition des CTA selon le caractère spécialité ou générique

СТА	Spécialité (n ;%)	Générique (n ;%)	Total (n;%)
A + L	70 (40,69)	102 (59,31)	172 (44,10)
AS + AQ	61 (58)	44 (42)	105 (26,92)
DHA + PPQ + TMP	44 (100)	0 (0)	44 (8,71)
AS + MQ	30 (100)	0 (0)	30 (7,69)
AS + SP	24 (100)	0 (0)	24 (6,15)
DHA + PPQ	5 (33,34)	10 (66,66)	15 (3,84)
Total	222 (57)	168 (43)	390 (100)

III-3 Mode de délivrance des CTA

Les combinaisons thérapeutiques étaient délivrées plus sur prescription médicale avec une proportion de 44,12%.

<u>Tableau XI</u>: Répartition des patients selon le mode de délivrance des CTA

Mode de délivrance	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Prescription médicale	172	44,12
Conseil du pharmacien	120	30,76
Demande spontanée	98	25,12
Total	390	100

III-4-Mode de prise des CTA

La majorité de nos patients ont respecté le mode d'administration des CTA soit une proportion de **84,61%**.

<u>Tableau XII</u>: Répartition des patients selon le mode de prise des CTA

Mode de prise	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Pendant ou après le repas	330	84,61
Avant le repas	60	15,39
Total	390	100

III-5 Nombre de médicaments prescrits par ordonnance

Le nombre moyen de médicaments prescrits par ordonnance était trois (3).

Tableau XIII: Répartition des patients selon le nombre de médicament

Nombre de médicament	Effectif (n)	Pourcentage (%)
1	5	2,90
2	9	5,23
3	78	45,34
4	48	27,90
5	25	14,53
6	7	4,10
Total	172	100

III-6 Forme galénique des CTA

La majorité des CTA administrée aux patients se présentaient sous forme de comprimé (84,61%) (Tableau XIV).

Tableau XIV: Répartition des patients selon la forme galénique.

Forme galénique	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Comprimé	346	88,70
Suspension	40	10,25
Gélule	4	1,05
Total	390	100

III-7 Posologie des CTA

La majorité de nos sujets ont respecté la posologie de prise des CTA soit une proportion de **80%**.

<u>Tableau XV</u>: Répartition des patients selon la posologie

Posologie	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Respect des posologies	312	80
Non respect des posologies	78	20
Total	390	100

III-8 Médicaments associés au traitement

La majorité des patients avaient pris une thérapeutique associée à un antipaludéen (92%).

Les médicaments associés étaient essentiellement les antalgiques ou antipyrétiques (74%) et les vitamines ou fortifiants (65%) (Tableau XVI).

La rubrique Autre était constituée de : expectorant, antispasmodique, corticoïde, antiulcéreux et myorelaxant.

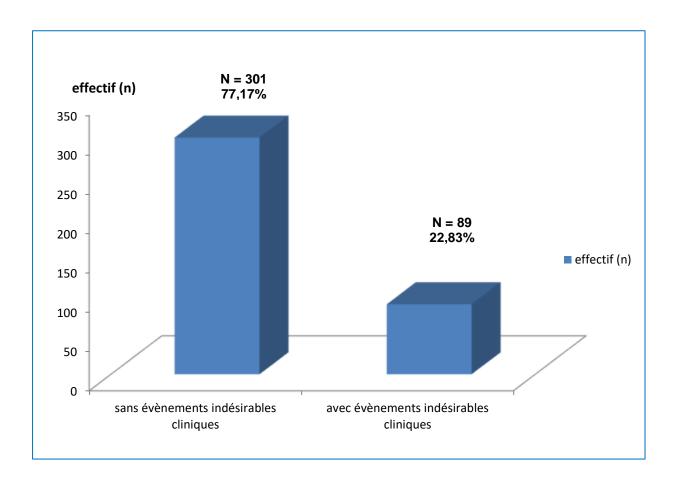
<u>Tableau XVI</u>: Répartition des patients selon les médicaments associés au traitement

Médicaments associés	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Antalgiques / Antipyrétiques	276	74
Vitamines / Fortifiants	243	65
Antianémiques	97	26,09
Antiallergiques	35	9,61
Antibiotiques	56	15,38
Antiparasitaires	81	22,25
Antiémétiques	75	20,6
Autres	122	33,51

IV- EVENEMENTS INDESIRABLES CLINIQUES.

IV-1 Evènements indésirables cliniques au sein de la population

Sur les 390patients retenus pour l'étude, **89** patients ont présenté des événements indésirables cliniques après l'administration d'une CTA soit une proportion de **22,83%**(**Figure 23**).



<u>Figure 23</u> : Répartition des évènements indésirables cliniques au sein de la population

IV-2 Evénements indésirables cliniques observés de J₁ à J₇

Au premier jour du traitement (Jour 1) 48 patients ont présenté des événements indésirables cliniques soit une proportion de 12,3%.

Au deuxième jour du traitement (Jour 2), **27** patients ont présenté des événements indésirables cliniques soit une proportion de **6,92%**.

Du troisième au cinquième jour (Jour 3 à jour 5), nous avions constaté une réduction de la fréquence des événements indésirables cliniques.

A partir du sixième jour, aucun événement indésirable clinique n'a été observé.

Tableau XVII: Fréquence journalière des événements indésirables cliniques

	Evénements indésirable cliniques	
Jours	Effectif(n)	Pourcentage (%)
Jour 1	48	12,3
Jour 2	27	6,92
Jour 3	8	2,05
Jour 4	5	1,28
Jour 5	1	0,25
Jour 6	0	0
Jour 7	0	0
Total	89	22,83

IV-3 Fréquence d'apparition des événements indésirables cliniques des CTA

Les principaux événements indésirables cliniques rapportés sont : les nausées (20,22%); les vomissements (13,48%), les céphalées (11,23%); les diarrhées (8,98%), les douleurs abdominales (6,74%) et les prurits (6,74%).

<u>Tableau XIX</u>: Répartition de la fréquence des évènements indésirables cliniques

Evénements indésirables cliniques	Effectif (n)	Pourcentage (%)	
Nausées	18	20,22	
Vomissements	12	13,48	
Diarrhées	8	8,98	
Prurit	6	6,74	
Céphalées	10	11,23	
Convulsions	3	3,37	
Toux	4	4,49	
Insomnie	3	3,37	
Aphtes	2	2,24	
Vertiges	4	4,49	
Anorexie	5	5,61	
Somnolence	2	2,24	
Douleurs abdominales	6	6,74	
Asthénie	3	3,37	
rhume	3	3,37	
Total	89	100	

IV-4 Répartition des évènements indésirables cliniques selon le type de trouble

Les événements indésirables cliniques les plus ressentis par les patients sont :

- Les troubles digestifs (47,19%) que sont principalement : les nausées (20,22%) et les vomissements (13,48%) ;
- Les troubles neurologiques (24,71%) avec les céphalées (11,23%).

<u>Tableau XVIII</u>: Répartition des évènements indésirables cliniques selon le type de trouble.

Type de trouble	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Troubles digestifs	42	47,19
Troubles neurologiques	22	24,71
Troubles cutanés	6	6,74
Troubles respiratoires	6	6,74
Troubles généraux	6	6,74
Troubles métaboliques	5	5,61
Troubles buccaux	2	2,26
Total	89	100

IV-5- Evènements indésirables cliniques selon le sexe

La majorité des patients qui ont présenté les événements indésirables étaient de sexe masculin (52,8%).

La différence est statistiquement non significative entre les événements indésirables cliniques selon le sexe.

(khi-deux = 0.01; P=0.91).

Il n'existe pas d'association significative entre les événements indésirables cliniques et le sexe.

<u>Tableau XX</u>: Répartition des évènements indésirables cliniques Selon le sexe

Sexe	Evènements indésirables cliniques	
	Oui (n,%)	Non (n,%)
Homme	47 (52,80)	163 (54,15)
Femme	42(47,2)	138 (45,85)
Total	89 (100)	301 (100)

(khi-deux = 0.01; P=0.91).

IV-6 Evénements indésirables cliniques selon l'âge

Les sujets adultes ont plus présenté des événements indésirables cliniques soit une proportion de **74,16%**.

Il existe une association significative entre la survenue des événements indésirables cliniques et l'âge.

(khi-deux = 7,59; P= 58.10^{-4}).

Tableau XXI: Répartition des évènements indésirables cliniques selon l'âge

Ago (années)	Evènements indésirables cliniques	
Age (années)	Oui (n,%)	Non (n,%)
Enfants	23 (25,84)	39 (12,95)
Adultes	66 (74,16)	262 (87,05)
Total	89 (100)	301 (100)

(khi-deux = 7,59; P= 58.10^{-4}).

IV-7 Evènements indésirables cliniques selon la CTA.

Le tableau **XXII** ci-dessous montre que les combinaisons thérapeutiques à base de dérivé d'artémisinine (CTA) ayant présentées plus d'événements indésirables étaient :

- La combinaison Artésunate + Amodiaquine (AS/AQ) : 28,08%;
- La combinaison Artésunate + Méfloquine (AS/MQ) : 20,22%.

La survenue des événements indésirables cliniques est liée au type de CTA. $(khi-deux = 62,82; P = 10^{-5})$

<u>Tableau XXII</u>: Répartition des évènements indésirables cliniques selon la CTA.

CTA	Evènements indésirables cliniques		
CIA	Oui (n,%)	Non (n,%)	
AS+AQ	25 (28,08)	80 (26,57)	
AS+MQ	18 (20,22)	12 (3,98)	
A+L	15 (16,85)	157 (52,15)	
DHA+PPQ+TMP	12 (13,48)	32 (10,63)	
DHA+PPQ	10 (11,23)	5 (1,66)	
AS+SP	9 (10,11)	15 (4,98)	
Total	89 (100)	301 (100)	

(khi-deux = 62,82; P = 10^{-5})

IV-8 Evénements indésirables cliniques selon le mode de délivrance

Le tableau XXIII montre que les patients ayant achetés une CTA spontanément ont présenté des événements indésirables cliniques, soit une proportion de 48,31%.

La survenue des événements indésirables cliniques est liée au mode de délivrance.

(khi-deux= 38,22; $P = 10^{-5}$).

<u>Tableau XXIII</u> : Répartition des événements indésirables cliniques selon le mode de délivrance.

N. 1 1 1/11	Evénements indésirables cliniques		
Mode de délivrance	Oui (n,%)	Non (n,%)	
Demande spontanée	43 (48,31)	55 (18,28)	
Conseil du pharmacien	27 (30,35)	93 (30,89)	
Prescription médicale	19 (21,34)	153 (50,83)	
Total	89 (100)	301 (100)	

(khi-deux= 38,22; P = 10^{-5}).

IV-9-Evénements indésirables cliniques des CTA selon le mode de prise

Les patients n'ayant pas respectés le mode de prise des CTA ont plus présenté d'événements indésirables cliniques soit une proportion de **61,79%**.

La survenue des événements indésirables cliniques est liée au mode de prise.

(khi-deux =
$$186,23$$
; P = 10^{-5}).

<u>Tableau XXIV</u>: Répartition des événements indésirables cliniques selon le mode de prise.

	Evénements indésirables cliniques	
Mode de prise	Oui (n,%)	Non (n,%)
Pendant ou Après le repas	34 (38,21)	296 (98,33)
Avant le repas	55 (61,79)	5 (1,67)
Total	89 (100)	301 (100)

(khi-deux = 186,23; $P = 10^{-5}$).

IV-10-Evénements indésirables cliniques des CTA selon le respect de la posologie

Les patients n'ayant pas respecté la posologie de prise des CTA ont le plus présenté des événements indésirables cliniques soit une proportion de **64,04%**. La survenue des événements indésirables cliniques est liée à la posologie de prise des CTA.

(khi-deux = 136,27; P = 10^{-5}).

<u>Tableau XXV</u>: Répartition des événements indésirables cliniques selon le respect de la posologie

	Evénements indésirables cliniques	
Posologie	Oui (n,%)	Non (n,%)
Respect de la posologie de prise	32 (35,96)	280 (93,02)
Non respect de la posologie de prise	57 (64,04)	21 (6,28)
Total	89 (100)	301 (100)

(khi-deux = 136,27; $P = 10^{-5}$).

V- SUIVI DE L'EVOLUTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES CLINIQUES

Les événements indésirables cliniques observés ont nécessité un traitement médical avec 48 patients soit une proportion de 53,93%.

Une régression sans traitement médicale a été observée avec 38 patients soit une proportion de 42,69%.

Une absence de régression sous traitement a été observée avec 3 patients soit une proportion de 3,38%.

<u>Tableau XXVI</u>: Suivi de l'évolution des événements indésirables cliniques

Evolution des événements indésirables cliniques	Effectifs(n)	Pourcentage %)
Régression sous traitement	48	53,93
Régression sans traitement	38	42,70
Absence de régression sous traitement	3	3,37
Total	89	100

VI- MEDICAMENTS UTILISES POUR LE TRAITEMENT DES EVENEMENTS INDESIRABLES CLINIQUES DES CTA

Les **antiémétiques** constituaient la classe thérapeutique la plus utilisée pour le traitement des événements indésirables cliniques des CTA avec une proportion de **25%**.

<u>Tableau XXVII</u>: Médicaments utilisés pour le traitement des événements indésirables cliniques

Médicaments	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Antiémétique	12	25
Antalgique	8	16,66
Antiallergique	5	10,41
Multivitamines	3	6,25
Antibiotique	6	12,5
Anti-inflammatoire	5	10,41
Total	48	100



Les recommandations de l'OMS relatives à l'utilisation des Combinaisons Thérapeutiques Antipaludiques (CTA) pour le traitement curatif du paludisme suscitent beaucoup d'espoir en terme de succès thérapeutique.

Cependant, peu d'études de pharmacoépidémiologie accompagnent ces recommandations. Il est donc légitime de se soucier des événements indésirables cliniques que pourraient provoquer les CTA dans la population.

Nous avons alors entrepris une étude ayant eu pour objectif principal de collecter les événements indésirables cliniques liés à l'utilisation des CTA dans les officines privées de pharmacie dans la commune de Cocody (district d'Abidjan.)

Notre travail réalisé sur 390 patients ayant reçu des CTA durant notre période d'étude a révélé au total 89 cas d'événements indésirables cliniques.

I- CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUE

Dans notre population d'étude, les patients adultes étaient les plus nombreux (84,10%). Les adultes de la tranche d'âge [35-45[ans étaient les plus représentés (41,94%) avec un âge moyen de 35 ans.

Notre étude a inclus 210 hommes (54%) et 180 femmes (46%) soit un sexratio de 1,01. Ce résultat concorde avec celui de KOUABIZOU [KOUABIZOU, 2010] dans une étude portant sur les effets indésirables des CTA en relais après administration des sels de quinine en 2009 à Abidjan a rapporté un sex-ratio de 1,01. Mais diffère de celui d'ALLABI [ALLABI, 2011] sur la pharmacovigilance active des CTA au Bénin en 2011 qui a rapporté un sex-ratio de 1,0.

Notre étude a révélé que **54,87%** des patients avaient un niveau d'étude supérieur. La majorité de ces patients étaient censés comprendre et respecter les

posologies des médicaments et nous rapporter les événements indésirables ressentis après la prise des CTA.

II PARAMETRES THERAPEUTIQUES

Notre étude nous a permis de recenser les CTA utilisées dans le traitement du paludisme simple [Annexe 1].

En effet, l'association Artémether-Luméfantrine (A/L) a été la plus distribuée (44,10%) suivie de l'association Artésunate-Amodiaquine (AS/AQ) (26,92%). Ces résultats se rapprochent de ceux de KOUABIZOU [KOUABIZOU, 2010] en 2010 à Abidjan rapporte que l'association Artémether-Luméfantrine a été la plus distribuée (50,42%) suivie de l'association Artésunate-Amodiaquine (34,47%). Ils diffèrent de ceux d'ALLABI [ALLABI, 2011] en 2011 au Bénin a rapporté que les CTA les plus distribuées étaient respectivement l'association Artémether-Luméfantrine (78%) suivie de l'association Artésunate-Amodiaquine (15%).

Nous constatons que le protocole du programme national de lutte contre le paludisme en Côte d'Ivoire n'est pas respecté car il préconise l'association **Artésunate-Amodiaquine** en première intention et l'association **Artémether-Luméfantrine** en deuxième intention.

Cela pourrait s'expliquer par le fait que l'association **Artésunate-Amodiaquine** présente des évènements indésirables cliniques sévères à cause de la molécule d'**Amodiaquine** connue dans la littérature par ses évènements indésirables cliniques désagréables donc entraînant une mauvaise observance thérapeutique. **[PAUL, 2010]**

D'autre part, à cause de la présence d'Amodiaquine et de Méfloquine dans certaines associations antipaludiques car sont connues dans la littérature par leurs effets indésirables cliniques sévères. [DIE KACOU, 2009]

III- EVENEMENTS INDESIRABLES CLINIQUES

L'administration des CTA a entrainé chez nos patients la survenue d'événements indésirables cliniques (EIC) soit une proportion de 22,83%.

Ce résultat est supérieur à celui de YAVO [YAVO, 2009] dans une étude de pharmacovigilance de l'Artecon ® à Abidjan en 2009 et de PAUL [PAUL, 2010] dans une étude des évènements indésirables cliniques de deux CTA au Mali en 2010 ont rapporté respectivement une fréquence de 14,42% et 19,53%. Par contre, notre résultat est inférieur à celui d'ALLABI [ALLABI, 2011] qui était de 25% portant sur la pharmacovigilance active des CTA en 2011 au Benin.

Cette fréquence élevée des événements indésirables cliniques des CTA dans le cadre de notre étude pourrait se traduire par le mode de recueil des informations qui est de type actif contrairement au mode habituel qui est passif

[ALLABI, 2011].

En effet, l'approche passive de collecte des évènements indésirables cliniques est basée sur la notification spontanée, donc une diminution de la fréquence des évènements indésirables cliniques. En opposition, l'approche active attenue l'impact de la sous-notification et devrait donc augmenter la fréquence des évènements indésirables cliniques. Il apparaît alors logique que la fréquence obtenue dans le cadre de notre étude soit supérieure à celle des études antérieures.

Les manifestations indésirables cliniques les plus signalées étaient : Les troubles digestifs (47,19%) avec essentiellement les nausées (20,22%) et les vomissements (13,48%), Les troubles neurologiques (24,71%) avec essentiellement les céphalées (11,20%).

Nos résultats se rapprochent de ceux de **KOUABIZOU** [**KOUABIZOU**, **2010**] où les troubles digestives et neurologiques étaient les évènements indésirables cliniques les plus dominants avec respectivement une proportion de **45,6%** et **24%**.

Les Combinaisons Thérapeutiques Antipaludiques (CTA) qui avaient provoqué plus d'événements indésirables cliniques étaient :

l'association Artésunate-Amodiaquine (28,08%) suivie de l'association Artésuante-Méfloquine (20,22%).

Nos résultats sont similaires à ceux de YAVO [YAVO, 2010] et KOUABIZOU [KOUABIZOU, 2010] qui ont rapporté que les CTA présentant plus d'événements indésirables cliniques étaient l'association

Artésuante-Amodiaquine et l'association Artésunate-Méfloquine, mais diffèrent de celui de PAUL [PAUL, 2010] avec l'association Artésuante-Amodiaquine suivie de l'association Artésunate-Sulfadoxine/pyriméthamine. Ceci pourrait s'expliquer par le non respect des bonnes pratiques d'utilisation des CTA.

Nous constatons que la survenue des évènements indésirables cliniques est liée au type de CTA car $P=10^{-5}$ (P<0,05).

Certains facteurs thérapeutiques seront également à l'origine de la survenue des événements indésirables cliniques des CTA, se sont : la demande spontanée d'une CTA (l'automédication), le non respect des prises et de la posologie des CTA.

Par ailleurs, une information, sensibilisation et éducation des professionnels de santé et surtout de la population quant aux respects des bonnes pratiques d'utilisation CTA s'avèrent nécessaire afin de réduire considérablement la survenue des évènements indésirables cliniques des CTA.

L'évolution des événements indésirables cliniques a été favorable pour la majorité des patients mais 53,93% des patients ont bénéficié d'un traitement correcteur par la prise des médicaments antiémétiques (25%).

Cela pourrait s'expliquer par le fait que la plupart des événements indésirables cliniques ont été d'intensité modérée et souvent compatible avec les symptômes paludéens.

En dehors des trois patients dont on a obtenu une absence de régression sous traitement (3,98%), nous n'avions pas recensé des cas d'événements indésirables cliniques graves.



Face à l'émergence des souches de *Plasmodiumfalciparum* résistant aux antipaludiques usuels et dans un souci de protéger les nouvelles molécules utilisé en monothérapie, l'OMS préconise l'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base de dérivés de l'Artémisinine (CTA) en première intention.

Les événements indésirables cliniques des CTA sont bien connus par les scientifiques et ont été décrits dans la littérature.

C'est à cet effet que notre étude a porté sur la collecte des événements indésirables cliniques des CTA dans les officines privées de pharmacie dans la commune de Cocody (District d'Abidjan).

Au total, **390 patients** ont fait l'objet de notre étude dont **89** ont présenté des événements indésirables cliniques soit une proportion de**22,83%**.L'étude a montré que certains événements indésirables cliniques étaient associés à l'usage des CTA.

Dans 47,19% des cas, les **troubles digestifs** ont été les événements indésirables cliniques les plus signalés avec principalement les **Nausées** (20,27%) et les **vomissements** (13,48%).

Ces perturbations étaient en majeur partie observées avec l'association Artésunate + Amodiaquine(28,08%) et l'association Artésunate + Mefloquine (20,22%).

Il est donc important de faire une étude à grande échelle afin de sensibiliser et de prévenir la population sur les événements indésirables cliniques que pourrait entraîner le mauvais usage des CTA.



Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

Aux autorités sanitaires

- > Renforcer la commission de pharmacovigilance.
- ➤ Réaliser une étude de grande envergure sur les événements indésirables cliniques des CTA à l'échelle nationale.
- ➤ Réaliser une étude d'imputabilité des événements indésirables cliniques.
- ➤ Sensibiliser les professionnels de la santé et le grand public aux dangers liés à la mauvaise utilisation des CTA.

- Aux professionnels de la santé

- ➤ Prescrire les antipaludiques selon les recommandations OMS-PNLP en Côte d'Ivoire pour éviter les phénomènes de résistance.
- Appliquer les bonnes pratiques d'utilisation des CTA.
- ➤ Donner des conseils à l'observance.

- Aux patients

- > Consulter un médecin ou pharmacien avant tout traitement antipaludique.
- Respecter la posologie des médicaments.
- > Eviter l'automédication.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1- ABOUBAKRY SOUMARE

Evaluation de l'usage rationnel des médicaments du traitement de l'accès palustre simple auprès des professionnels de santé et des patients.

2- ACKRA K. S.

Etude comparative de quatre techniques de diagnostic biologique du paludisme utilisées en Côte d'ivoire : Goutte épaisse, Frottis sanguin, QBC test et Parasight-F test. Th. Pharm. Abidjan, 2006, **520**, 143p.

3- ADISA R, FAKEYE TO, DIKE D

Evaluation of adverse drug reaction to artémisinine-based combination therapy in a Nigerian University Community. Trop J Pharm. Res. 2008; 7: p. 937-44

4- AGBABIAKA TB, SAVOVIC J, ERNST E

Methods for causality assessment of adverse drug reapctions. Drugsaf. 2008; 31: p. 21-37

5- AKAFFOU F

Le marché des antipaludiques en Côte d'Ivoire de 2001 à 2007 : évaluation de l'application des recommandations du PNLP. Thèse Pharm. 2008. N°1272

6- ALAE-EDDINE GATI

Paludisme

[Consulté le 28/09/2010]

http:/cours.de.parasitologie.ifrance.com/Parasites/html

7- ALLABI AC, KANMADAZOD

Pharmacovigilance active des combinaisons thérapeutiques antipaludiques (CTA) au Bénin

Pharm. Biol, vol.12, N°2. 2011, pp.31-39

8- ALPHA MOHAMED KABA

Etude de la prescription et de la consommation des médicaments en médecine d'entreprise

Thèse. Pharm: Bamako, 2008, N°1075

9- ARTEMISIA ANNUA

(consulté le 20/09/2009) http://www.acp-paludisme.org/plante-contre paludisme, html.

10- ATTOGBAIN M

Médicaments antipaludiques délivrés dans les officines privées de pharmacie des villes de Grand-Bassam, Bonoua, Aboisso et Adiaké : étude de la qualité de traitement. Thèse Pharm. 2006. N°1134

10- AUBRY P

Paludisme: Actualités 2009. (consulté le 29/09/09). Disponible surhttp://medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.htm

11-AVI KADJO TANGUY

Analyse descriptive et comparative de six tests de diagnostic rapide du paludisme évalués en Côte d'Ivoire. 119p.

Th. Pharm. Abidjan: 2008, 1235

12-BAKAYOKO A

Impact pharmaco-économique des effets indésirables médicamenteux dans les services d'urgence des CHU de Cocody, de Yopougon et de la PISAM. Thèse Méd. 2009. N°4961.

13- BASCO L-K.

Nouveaux médicaments antipaludiques disponibles en Afrique. Bull Liais Doc OCEAC, 2001, **34**, 43-9

14- BUREAU NATIONAL D'ETUDE TECHNIQUE ET DE DEVELOPPEMENT. Abidjan

Présentation générale de la commune de Cocody : Abidjan : BNETD, 1997

15- BRUNEEL F, VALON F

Fièvre bilieuse hémoglobinurique (Consulté le 29/09/10) Disponible surhttp:// www.srlf.org/pos/prise-charge-therap/infectiologie/palu6.html

16- CARMES E.

Coartem. Un point à l'été 2005 : Antipaludiques à base d'Artémisinine

17- CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION

Cycle évolutif du *plasmodium*. (Consulté le 13/05/2010) http://www.dpd.cdc.gov/dpdx

18- COLLEGE DES UNIVERSITAIRES DES MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES. E PILLY :

Maladies Infectieuses et Tropicales. 21è éd. Paris : CMIT, 2008, 522-529

19- CÔTE D'IVOIRE. Ministère de la santé et de l'hygiène publique

Nouveau schéma thérapeutique de prise en charge du paludisme. Arrêté n° 144/MSHP/CAB du 23 septembre 2010.

20- CÔTE D'IVOIRE. Ministère de la santé et de l'hygiène publique

Santé/luttecontre le paludisme-115 milliards de F CFA pour le contre le fléaux en Côted'Ivoire

Abidjan: MSHP, 5 février 2010

21- COULIBALY OUSMANE BAKARY

Contrôle de qualité de deux antipaludiques : la Chloroquine et l'association Sulfadoxine/Pyriméthamine au Laboratoire national de la santé. 79p.

Th. Pharm: Bamako, 2002, 18

22- COURS DE MEDECINE LEGALE

Critère d'imputabilité des accidents d'origine médicamenteuse (consulté le 23/09/09) Disponible sur : http://www.medix.free.fr/sim/imputabilité-medicamenteuse.php

23- CYCLE EVOLUTIF DU PALUDISME

(Consulté le 20/09/09) http://www.pasteur.mg/spip.php?article296

24- DELUOL A M., LEVILLAYER H., POIROT J L.

Diagnostic du paludisme [Internet]. Disponible sur : http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc_10811.htm.mars 2008

25- DIE-KACOU H, KAMAGATE M, BAKAYOKO A, YAVO JC, DAUBREY-POTEY T, GNIONSAHE D A

Facteurs associés au risque d'effets indésirables graves et inattendus des combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémissinine (CTA). 6è colloque scientifique de biologie, santé publique et sciences pharmaceutiques.30-31 juillet 2009.

26- D. MAÏGA, ADIAWARA, M. D

Evaluation de la prescription nationale et de la dispensation des médicaments au Mali.

Revue d'épidémiologie et de santé publique, Décembre 2006

27- FOFANA ABOUBAKAR SIDIKI

Contrôle de qualité des combinaisons CAT (Amodiaquine-Artésunate) utilisées en pédiatrie en Côte d'Ivoire

Thèse. Phram: Abidjan, 2012,

28- GBANGBO E.

Efficacité thérapeutique de l'association sulfadoxine-pyriméthamine dans la prise en charge du paludisme à Plamodiumfalciparum chez les enfants de moins de 5 ans dans le district d'Abidjan (Abobo).

Thèse. Pharm: Abidjan, 2006, 1096, 88 P.

29- GENTILINI M., DUFLO B. Médecine tropicale. In : BELO A.,

RANAIVOSON G. Surveillance épidémiologique du paludisme instable. Cahier Santé, 1993, **3**, 247-55

30- GNIONSAHE DA, LAGOU DA, TIA WM

Etude prospective, de 1990 à 2005, des facteurs épidémiologiques de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) avec hémolyse et hémoglobinurie au cours du paludisme à *Plasmodium falciparum* (PPf) en côte d'Ivoire. Neph, Ther. 2007. P. 226

31- GUEVARD E, AGUEMON A

Deux hépatites fulminantes survenues au cours d'un traitement curatif par l'association artésunate-amodiaquine. Médecine et maladies infectieuses 2009; 39: P. 57-60

32- HANCE P., GARNOTEL E., PINA S S., VEDY S.

Tests immunochromatographiques du paludisme, principes et stratégies d'utilisation. Med Trop. 2005 ; **65** :389-93

33- INSTITUT NATIONAL DE STATISTIQUES. Abidjan

Recensement général de la population et de l'habitat (RGPH, 1998) Abidjan : INS, 1998

34- KARIE S, LAUNAY-VACHER V, ISNARD-BAGNIS C

Toxicité rénale des médicaments. 2010. Vol 6, n° 1. P.58-74

35- KAMYA M. R., YEKA A., BURKIWA H.

Arthemeter/Lumefantrine versus Dihydroartemisinin/Piperaquin for the treatment of malaria: A randomised trial. Plos clin trials 2007; 2: 1371

36- KOKO A. L.

Evaluation in vivo de la sensibilité de *Plasmodium* falciparum à l'assocaitionamodiaquine-Artésunate chez les enfants de 8 mois à 7 ans dans le District d'Abidjan (Abobo) [Thèse Pharm]. Abidjan :UFR SPB de Cocody ; 2008, **1207**.

37- KONAN AA

Marketing pharmaceutique: étude de marché des antipaludiques à Abidjan (Côte d'Ivoire); place et intérêt en santé publique. Thèse Pharm. Abidjan. 2008. N°1273

38- KOUABIZOU M. L. T.

Effet indésirables des CTA en relais après administration des sels de quinine dans le traitement du paludisme à PF à l'Hôpital Militaire d'Abidjan (Abobo) [Thèse Pharm] Abidjan : UFR SPB de Cocody ;2010. N°1437

39- KOUADIO K. L.

Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance de l'associationDihydroartémisinine/Pipéraquine (Duocotexcin®) versus Arthémeter/Luméfantrine (Coartem®) dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* à Abidjan [Thèse Pharm]Abidjan : UFR SPB de Cocody; 2008, **1212**; 97p

40- KOUAME JEROME

Etude épidémiologique des insuffisances rénales aigües liées à l'usage des médicaments antipaludiques à Abidjan (Côte d'Ivoire) Thèse. Pharm : Abidjan, 2012.

41- KOUE REINE DESIREE

Contrôle de qualité des médicaments génériques à base de ciprofloxacine commercialisé en Côte d'Ivoire. 68p

Th. Pharm: Abidjan, 2009, 1356

42- KOUONANG KOMGUEP SERGE

Contrôle de qualité de trois antipaludiques dérivés de l'Artémisinine (Artémether, Artésunate, Dihydroartémisinine)

Laboratoire National de la Santé

Th. Pharm: Bamako, 2005, 78

43- KRAMO AD

Hémolyse aiguë intravasculaire d'origine médicamenteuse au cours du traitement antipaludique : analyse et réflexion à partir de 25 nouvelles observations. Thèse Méd. 2008. N°2449

44- LOLA AKOMATSRI

Le paludisme en Afrique Subsaharienne Première cause de mortalité devant le VIH/SIDA [Consulté en septembre 2010] http://akomatsriloba.blogvie.com

45- MALARIA: DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE

http://hermes.ffn.up.es/oscar/biologia/malaria.html (consulté 24/06/2007)

46- MARTIN DALE

The complete drug reference, 34thédition. London: pharmaceuticalpress 2005. P. 444-63

47- MARTIN D., MOUCHET J. Cycle et biologie des plasmodies. Paris, Ellipses, Universités Francophones 1991, 25-38

48- MALVY D., DJOSSOU F; RECEVEUR R-M., LEBRAS M.

Plasmodies, traitement prévention, enclycl. Méd. Chir, Paris, maladies infectieuses, 8-507, A²⁵, 2001.

49- MOUCHET J., CARNEVALE P.

Les vecteurs et la transmission. In :

Biodiversité du paludisme dans le monde, John LibbeyEurotest, 2004.

50- NIAMKE N. F.

Efficacité et tolérance de l'association Artésunate/Amodiaquine dans le traitement de l'accès palustre non compliqué à *Plasmodium falciparum* chez les enfants de 6 à 83 mois en zone de paludisme stable)à Abobo, dans le district sanitaire d'Abidjan. [Thèse Pharm]Abidjan: UFR SPB de Cocody; 2009, **1290**; 98p

51- N'DOUA S

Consommation des antipaludiques dans les officines privées de pharmacie de la ville d'Abidjan. Thèse Pharm. 2005. N°283

52- N'GOTTA KJ

Place des dérivés du Qinghaosu dans le traitement du paludisme à Abidjan (Côte d'Ivoire). Thèse pharm. 2002. N°117

53- N'DRI E.

Etude pharmaco-économique de la fièvre bilieuse hémoglobinurique Thèse Méd. 2009. N°4953

54- OURA A. M.

Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance de l'association sulfalène/pyriméthamine/amodiaquine versus luméfantrine/artémether dans le traitement du paludisme non compliqué à plasmodium falciparum dans le district d'Abidjan. 117 p.

Thèse.pharm: Abidjan, 2007, 1181

55- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.Genève.

Directives de l'OMS pour le traitement du paludisme Genève : OMS 2011. 219p.

56- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Genève

Directives de l'OMS pour le traitement du paludisme WHO/HTM/2010. 1108

Genève: OMS 2010. 282p.

57- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. Genève

Soixante-quatrième assemblée mondiale de la santé point 13.10 de l'ordre du jour provisoire A_{64} /197. Avril 2011 : rapport du secrétariat

Genève: OMS, 2011. P.4

58- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.

Utilisation des tests de diagnostic rapide du paludisme. www.who.int/malaria/docs/RDguidelines.fr.pdf [consultée en Décembre 2008]

59- PAUL MARIE BELLO

Etude de la fréquence des effets indésirables de deux CTA au centre de santé de référence de NioNo

Thèse. Phram: Bamako, 2010, 1326

60- P. BRASSEUR.

Efficacité et tolérance de l'association Artésunate/Amodiaquine pour le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum* au Sénégal de 2000 à 2005. Bull Soc PathExot, 2007, **100**, 65-93

61- PETERS W.

Les antipaludiques : situation actuelle et perspectives. Cahier santé, 1993, 3, 302-7

62- PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME.

Nouvelles directives nationales de prise en charge du paludisme en Côte d'Ivoire : Abidjan, 2010.

63- PROGAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME

Situation épidémiologique du paludisme en 2004 en Côte d'Ivoire. Abidjan : Atelier de formation du PNLP, 2005 : 6-13

64- SALIM ABDULLA

Efficacy and safety of artemether-lumefantrine dispersible tablets compared with crushed commercial tablets in Africa infants and children with uncomplicated malaria: a randomized, single-blind, multicentre trial. Lancet. 2008, November 22, 372 (6952): 1819-1827

65- SAMY, S.

Apport des études pharmacoépidémiologiques dans l'évaluation du risque thérapeutique au Maroc

Revue du rhumatisme, 2011, 73 (10-15); 1018-1020

66- SANOFI-AVENTIS

Echantillon 1TM (artesunate/amodiaquine)

Première association à dose fixe antipaludique à obtenir la préqualification de l'OMS [Consulté en octobre 2010]

http:/www.Sanofiaventis.com

67- SARAKA K. S.

Etude comparée de l'efficacité et de la tolérance des associations Artésunate-Amodiaquine (Camoquin plus®) versus **Artémether-Luméfantrine** (Coartem®) dans le traitement du paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*à Abidjan. [Thèse Pharm]. Abidjan: UFR SPB de Cocody; 2008, **1402**

68- SNOW RW

Le paludisme chez les enfants, [consulté en mai 2010] http://www.clicmali.org/sante/palu-kids.html>

69- SYNDICAT NATIONAL DES PHARMACIENS PRIVES DE COTE D'IVOIRE (SNPPCI)

www.snppci. Net

70- VIDALE 2011

71- WIKIPEDIA

Les différents types de paludisme [Consulté en mai 2010] http:/fr.wikipedia.org/wiki/paludisme]

72- WORLD HEALTH ORGANIZATION

Malaria treatment guidéline. WHO, Geneva, 2012

73- WORLD HEALTH ORGANIZATION

The safety of medicines in public health programs pharmacovigilance an essential tool. WHO, Geneva, 2011

74- YAVO JC; KAMAGATE

Etude de pharmacovigilance : DHA + PQP (Artecom) UFR Sciences Médicales : Abidjan, 2009, 3295 p

YING Li, YU-LIN Wu. Special Conference. How Chinese scientistes discovered Quinghaosu (Artemisinin)) and developed its derivatives? What are the futures perspectives? Méd Trop, 1998, (58), N°3, P9, Genève, OMS, 1994, 274p.



ANNEXE 1: REPARTITION DES OFFICINES SELECTIONNEES SELON LES SECTIONS

Répartition des officines	Nombre d'officines	Nombre d'officines à tirer	d'officines à clients par	
Section 1	15	5	20	100
Section 2	18	5	20	100
Section 3	16	5	20	100
Section 4	16	5	20	100
Total	65	20	20	400

ANNEXE 2: QUELQUES CTA RENCONTREES SUR LE MARCHE IVOIRIEN

Quelques CTA rencontrées sur le marché pharmaceutique ivoirien [KOUABIZOU, 2009]

			Présentation		
Nom de marque	Composition (DCI)	dosage	forme galénique	posologie	
		DHA = 40 mg		Ad	
Duo-cotecxin®	Dihydroartémisinine (DHA)		Comprimé (cp)	J1:3 cp	
	Dimono quino (DOD)	DOD - 220 mg		J2:3 cp	
	Piperaquine (PQP)	PQP = 320 mg		J3 : 2 cp Initiale : 2gél	
	DHA	DHA = 40 mg		6è h : 2 gél	
Darte-Q®			Gélules	24è h : 2 gél	
	PQP	PQP = 320 mg		32è h : 2gél	
				Initiale : 2 cp	
	DIIA	DIIA 40		8è h : 2 cp	
Malacur®	DHA Pipéraquine	DHA = 40 mg $PQP = 320 mg$	Comprimé	J2 : 2 cp J3 : 2 cp	
Maiacui &	1 iperaquine	1 Q1 = 320 mg	Comprime	J1: 2 cp	
	ATS	ATS = 100 mg		J2: 2 cp	
Artediam®	AMQ	AMQ = 300 mg	Comprimé	J3: 2 cp	
				<u>AdEnft</u>	
	Artésunate (ATS)	25-50-100 mg		1 cpx2/j 1 cp/j	
Coarsucam®	Amodiaquine (AMQ)	67,5-135-270 mg	Comprimé	(pdt 3 jours)	
	ATS	ATS = 50 mg		J1: 4 cp+4 cp J2: 4 cp+4 cp	
Larimal®	AMQ	ATS = 50 mg AMQ = 153,1 mg	Comprimé	J3: 4 cp+4 cp	
Camoquin-	ATS	ATS = 200 mg	Сотрине	(1 cp + 1cp)/j	
plus®	AMQ	AMQ = 600 mg	Comprimé	(Pdt 3 jours)	
P		123.50 33.0		J1 :1+1 cp	
	ATS	ATS = 200 mg		J2: 1+1 cp	
Artequin®	Méfloquine (MFQ)	MFQ = 250 mg	Comprimé	J3: 1+1 cp	
				Initiale: 2 cp	
	Autómathau (ATD)	ATD = 40 mg		8è h: 2 cp 24è h: 2cp	
Lufanter®	Artémether (ATR) Luméfantrine (LUM)	ATR = 40 mg $L UM = 240 mg$	Comprimé	48è h: 2 cp	
Zumiter	Editional (ECIVI)	E 0141 – 240 mg	Соприне	Initiale: 4 cp	
				8è h: 4 cp	
	ATR	ATR = 20 mg		24è h: 4 cp	
Coartem®	LUM	LUM = 120 mg	Comprimé	48è h: 4 cp	
				Initiale: 4 cp	
	ATR	ATR = 20 mg		8è h: 4 cp 24è h: 4 cp	
Artefan®	LUM	LUM = 120 mg	Comprimé	48è h: 4 cp	
				J1: 4 cpx2	
	ATR	ATR = 20 mg		J2: 4 cpx2	
Cofantrine®	LUM	LUM = 120 mg	Comprimé	J3: 4 cpx2	
	ATTG	A.TEG 5.0		J1: initial 2 cp	
	ATS Sulfadoxine/	ATS = 50 mg SULF = 500 mg		2 cp J2: 2 cp	
Artedar®	Pyrimethamine (SP)	SULF = 500 mg $PYR = 25 mg$	Comprimé	J3: 2 cp J3: 2 cp	
111100010	ATS	ATS = 200 mg	Comprime	J1: 1+1 cp	
	Sulfamethopyrazine/	SULFP = 500 mg		J2: 1+1 cp	
Coarinate®	Pyrimethamine	PYR = 25 mg	Comprimé	J3: 1+1 cp	
				J1: initial: 2 cp	
	DHA	DHA = 32 mg		8è h: 2 cp	
Artecom®	PQP Trimethoprime (TMP)	PQP = 320 mg $TMP = 90 mg$	Comprimé	J2: 2 cp matin	
Artecome	111metnoprime (1MP)	TMP = 90 mg	Comprimé	2 cp soir	

ANNEXE 3: FICHES D'ENQUETE

I- ASPECT SOCIO-DEMOGRAPHIQUE FICHE N° NOM ET PRENOM..... SEXE: M POIDS: CONTACT TELEPHONIQUE:.... **NIVEAU PROFESSIONNEL:** AUCUN **ELEVE ETUDIANT COMMERÇANT FONCTIONNAIRE AUTRES NIVEAU D'INSTRUCTION: AUCUN SECONDAIRE PRIMAIRE SUPERIEUR**

II- ASPECT ETHIQUE

	PERSONNEL	SOUS-COUVER?	Γ
CONSENTEMENT ECLAIRE		NOM :	
CONSENTEIVIENT ECLAIRE		NOM:	•••••
		PRENOMS :	
III- ASPECT CLINIQUE			
PÂLEUR	AS	STHENIE	
FIEVRE	DC	DULEURS ABDOMINALES	
FRISSONS	CC	ONVULSIONS	
CEPHALEES	NA	AUSEES	
COURBATURES	VO	OMISSEMENTS	
AUTRES			

IV- ASPECT THERAPEUTIQUE

1- CARACTERISTIQUES DES CTA

	OBSERVATIONS			
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	
NON COMMERCIAL				
DCI				
PRESENTATION (Forme galénique)				
DOSAGE				
POSOLOGIE				
DEBUT DU TRAITEMENT (Heure)				
FIN DU TRAITEMENT (Heure)				
MODE DE PRISE (au repas/dehors repas)				
PRESCRIPTION (médecin infirmier)				
CONSEIL DU PHARMACIEN				
DEMANDE SPONTANEE D'UNE CTA				
NOMBRE DE MEDICAMENT PAR ORDONNANCE				

2- MEDICAMENTS ADDITIFS AUX TRAITEMENTS
Antibiotiques
Vitamines/Fortifiants
Antianémiques
Antiémétiques
Antalgiques / Antipyrétiques
Antiparasitaires
AUTRES

V- ASPECTS INDESIRABLES

1- EVENEMENTS INDESIRABLES CLINIQUES OBSERVES

	OBSERVATION						
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5	Jour 6	Jour 7
Nausée							
Vomissement							
Diarrhée							
Insomnie							
Vertige							
Céphalées							
Somnolence							
Asthénies							
Anorexie							
Toux							
Prurit							
Autres							

RESUME

En vue de déterminer les évènements indésirables cliniques des CTA, dans le traitement du paludisme simple, nous avons réalisé une étude descriptive transversale dans les officines privées de pharmacie de juillet 2011 à janvier 2012 dans la commune de Cocody (District d'Abidjan).

Cela nous a permis d'obtenir 390 patients dont 89 ont présenté des évènements indésirables cliniques soit 22,83%.

Les troubles digestives ont été les évènements indésirables cliniques les plus signalés (47,19%) avec principalement les nausées (20,27%) et les vomissements (13,48%).

Ces perturbations étaient en majeure partie observées avec la combinaison Artésunate-Amodiaquine (28,8%) suivie de la combinaison Artésunate-méfloquine (20,22%).

Il est donc important de faire une étude à grande échelle afin de sensibiliser et de prévenir la population sur les évènements indésirables cliniques que pourraient entrainer le mauvais usage des CTA.

Mots clés: Evènement s indésirables cliniques, CTA, paludisme, officine de pharmacie.