

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

FACULTE DE MEDECINE DE MARSEILLE

ECOLE DOCTORALE SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

THESE

présentée par **MADALENA DE FÁTIMA MUILA NGIMBI**

pour obtenir le grade de doctorat d'Aix-Marseille Université

Mention: Pathologie Humaine – Spécialité : Recherche Clinique et Santé Publique

**La prise en charge des patients fébriles dans la province de
Cabinda, Angola.**

Soutenue le 4 décembre 2018 devant le jury composé des :

- Professeur Stéphane Ranque, examinateur
- Professeur Sandrine Houzé, rapporteur
- Professeur Jacques Chandenier, rapporteur
- Professeur Jean Delmont, directeur

La prise en charge des patients fébriles dans la province de Cabinda, Angola.

Par

MADALENA DE FATIMA MUILA NGIMBI.

Tuteurs :

Professeur émérite Jean Delmont, Faculté de Médecine de Marseille

Docteur Pierre Gazin, Institut de Recherche pour le Développement

Dédicaces

A mes chers parents et oncle Jorge Macosso Muila, Bernadette Mputa Bungo et Joaquim Nzungo Bungo, pour perpétuer vos mémoires,

A Francisco José Vumbi Ngimbi, époux - ami - *vovo*, permet à mon sourire de t'offrir ma tendresse, permet à ma main de t'apporter du doux, permet à mon regard de te dire ton importance et accepte ainsi ma gratitude au cadeau de ta patience.

Je vous dédie cette thèse.

Remerciements

L'honneur est à notre Dieu, pour la protection, pour les bénédictions sans lesquelles je ne serais en mesure de présenter ce travail. Je ne trouve pas des mots pour exprimer ma reconnaissance, le plus simple est de lui dire grand Merci.

« Qui veut peut et qui ose, fait » a dit le français, et nous n'aurions pas pu arriver à la fin de ce manuscrit sans l'aide des personnes importantes que nous voulons bien détailler dans ces pages mais peut-être par oubli l'une ou l'autre ne se trouvera pas ici. « Le bonheur le plus doux est celui qu'on partage car parfois notre lumière s'éteint, puis elle est rallumée par un autre être humain. Chacun de nous doit de sincères remerciements à ceux qui ont ravivé leur flamme ». (Albert Schweitzer).

A tout Seigneur toute gloire. Je dis merci sans mesure à mon créateur pour chaque pas, étape traversée, joies et peines. Il avait su comment me tenir et chemin faisant, c'était avec lui.

Ainsi je commence par le professeur Jean Delmont, pour avoir accepté de diriger cette thèse malgré ses multiples occupations.

Mes remerciements vont droit au docteur Pierre Gazin de Raucourt pour lui dire que le fruit le plus agréable et le plus utile au monde est la reconnaissance (Ménandre). Ces mots sont insuffisants pour exprimer ma profonde gratitude.

Au professeur Renaud Piarroux, la reconnaissance étant la mémoire du cœur, je vous remercie de m'avoir accepté dans votre équipe du laboratoire de Parasitologie de l'hôpital de la Timone de Marseille.

Aux professeurs Jacques Chandenier et Sandrine Houzé pour avoir accepté les fonctions de rapporteurs et, avec le professeur Stéphane Ranque, pour avoir accepté d'être membres du jury de mon travail.

Aux professeurs Laurent Sambuc, Pascal Auquier, Jean Gaudard et au Dr Georges Soula pour avoir donné les énergies nécessaires pour ma formation en France et spécialement à Marseille.

Docteur Luis Sambo Gomes, laissez-moi vous dire que j'éprouve une immense gratitude à l'égard de ceux qui, par leurs œuvres, ont enflammé mon imagination et m'ont donné un amour des livres et de la lecture qui ne m'a jamais quitté une seconde. Vos encouragements m'ont ébloui.

Parfois dans la vie, on se bat seul, mais on a toujours besoin des autres pour jubiler des fruits, Ainsi je pense à mes sœurs et frères Maria de Assunção Massuela Muila (Mãe e mana), Laurinda dos Anjos Tati (Clone e theleke), Helena Muila, Maria Juliana Muila, Carlos Muila, Gaspard Muila, Jorges Macosso Muila 1, Jorges Macosso Muila 2 et André Baltazar Muila. Trouvez ici la joie de nature à compenser mon absence parmi vous.

Mamans Antoinetta et Angelena, Tios Luciano, Lourenço et Adolfo sans oublier Vovo Julia, nous vous disons merci pour avoir toujours fait votre travail de Maman.

A mes enfants (Augusto, Zé, Tony, Paula, Helena, Angelina, Maravilha, Estevão, Detinha et Josefina). Mes absences ont été par amour. Pour tant de privations, je vous remercie pour votre patience.

A toute ma famille, belle famille, famille de France, de Belgique pour m'avoir soutenue. Pai Estevão Ngimbi, Mãe Angelina Vumbi, loin d'être mes beaux-parents, mes parents vous êtes. Padre Abel Liluala et Irma Joana Clementine, en particulier merci pour votre soutien. Mes beaux-frères, mes belles sœurs, mes petites sœurs Zu et Tété vous serez toujours tous mes frères et sœurs. Trouvez ici le signe mon affection.

A mon amie et filleule Luisa Cesaltina Ngimbi, merci de me soutenir, je cite : « Mãe não para, vai », l'Eternel fera grâce.

A ma grande famille et mes amis, El- Chanto - compadre, Jeanine –Nfienga-Damas, Suzana-Daniel, vous êtes si nombreux que je ne saurais tous vous dénombrer ici. Vos encouragements m'ont marqué. Gracias.

Au Gouvernement de la Province de Cabinda, pour la compréhension dont il a fait preuve à mon endroit durant mes absences.

Au Docteur Alberto Paca Zuzi Macosso, merci de m'encourager tout le temps pour bien faire mon travail.

Au Ministère de la Santé à travers le Secrétariat provincial de la santé, spécialement Dra Carlota Tati, Teresa-love et les personnels des hôpitaux, des centres et des postes de santé de toutes les municipalités de la Province qui m'ont reçue à bras ouverts, pour la collaboration, les travaux d'ensemble, je vous remercie de tout cœur.

A toute mon équipe de l'Ecole de Formation des techniciens de santé (Quiqui, Cai-Elise, Miguel, Bea, Luzia, Magda, Gaspar, Anastasia, et tout le personnel de l'EFTS/C), je vous remercie pour le soutien et le courage. Votre disponibilité a payé.

A mes amis et amies de Cabinda, Luanda, Pointe-Noire et tous les autres qui ont cru en moi, je ne saurais tous vous citer ici, vous avez tous et toutes été utiles dans ce travail. Merci pour tout.

A celui qui me porte dans son cœur et dont je tairais le nom ici, je vous remercie pour tout.

Résumés

Résumé

Le paludisme est présent au Cabinda (Angola) selon des modalités voisines de ce qui existe dans les régions et pays voisins. La particularité de cette province est son taux d'urbanisation (80%) et sa relative industrialisation liée à l'exploitation pétrolière.

Dans la ville de Cabinda et dans le reste du territoire de la province, le paludisme est une des premières causes de morbidité, en particulier chez les enfants.

Les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé pour la prise en charge des accès fébriles, à savoir diagnostic sans retard et traitement par des médicaments efficaces, ne sont pas particulières au Cabinda ni à l'Angola. L'emploi des tests de diagnostic rapides (TDR) et/ou de la microscopie est la règle et permet en principe de porter le diagnostic d'accès palustre et de faire la différence avec les fièvres ayant une autre étiologie.

Notre travail mené de 2014 à 2016 dans neuf établissements de santé de la ville de Cabinda et de la province analyse les pratiques de prise en charge des accès fébriles par les personnels, évalue dans trois de ces établissements la qualité, l'interprétation et les incidences thérapeutiques de 3 878 résultats de gouttes épaisses, frottis sanguins et TDR relatifs à 1 840 consultants, observe la disponibilité et les prix des antipaludiques dans 5 pharmacies de centres publics de soins, dans 13 pharmacies privées et dans le secteur informel de la ville de Cabinda.

Les résultats des examens parasitologiques sont très peu pris en compte pour les diagnostics. Lorsqu'un TDR est négatif, un examen de goutte épaisse sanguine est souvent demandé. Cette goutte épaisse peut dans un quart des cas être déclarée positive avec une très faible parasitémie et le diagnostic d'accès palustre retenu. Les examens microscopiques sont perçus comme plus fiables bien qu'en réalité, les lectures sont souvent de mauvaise qualité. Les difficiles conditions de travail des soignants peuvent partiellement expliquer cette situation.

Au final, la plupart des enfants et des adultes fébriles reçoivent un traitement antipaludique quels que soient les résultats des examens biologiques. Ce traitement est le plus souvent une association thérapeutique à base d'artémisinine (CTA), en particulier lorsqu'il est délivré gratuitement dans un centre public de soins. Le choix d'utiliser la voie parentérale en traitant par la quinine ou les dérivés injectables de l'artémisinine n'est pas réservé seulement aux cas les plus graves.

En ville, ces antipaludiques sont disponibles dans les pharmacies privées ainsi que dans le secteur informel en dehors de tout diagnostic validé par un professionnel de la santé, ainsi que de toute prescription. Des dérivés d'*Artemesia* en monothérapie y sont également accessibles.

L'amélioration de la formation du personnel de santé ainsi que de leurs conditions de travail apparaissent être les mesures les plus pertinentes pour modifier la situation. Le développement d'un centre de référence, en permettant une connaissance actualisée du paludisme, est également nécessaire.

Par ailleurs, la prévention de la transmission par l'usage des moustiquaires imprégnées d'insecticides de longue durée mérite d'être développée. Elle est, comme dans de nombreux territoires endémiques pour le paludisme, moins onéreuse que le traitement des accès. Elle limiterait

également le risque de diffusion de souches plasmodiales éventuellement résistantes aux antipaludiques.

Summary

Malaria is present in the Cabinda Province (Angola) showing the same patterns as in the surrounding areas and countries. The specificity of Cabinda is its high urbanization rate (80%) and its partial industrialization linked to oil extraction and exportation.

In the city of Cabinda and in the whole province, malaria is one of the main causes of morbidity especially for the children.

The case management guidelines in Angola of the fever attacks (diagnosis without undue delay and treatment with efficient drugs) are similar to those in the neighboring countries. The use of Rapid Diagnostic Tests (TDR) and/or of microscopic observation of blood smears is the norm. It ensures in principle an adequate diagnosis of malaria, allowing distinguishing the fevers due to other etiologies.

Our work from 2014 till 2016 in nine establishments of health of the city of Cabinda and the province analyzes the practices of management of the fever attacks by the staffs, estimate in three of these establishments the quality, the interpretation and the therapeutic incidences of 3 878 results of thick smears, thin smears and TDR relative to 1 840 consultants, observes the availability and the costs of the antimalaria in 5 pharmacies of public centers of care, in 13 private pharmacies and in the informal sector of the city of Cabinda.

The results of RDT or blood examination are barely taken in account by the health workers to determine the diagnoses. When a RDT is negative, a blood smear is often requested. In a quarter of the cases, this smear is affirmed positive with a very low density of parasites and the diagnosis of malaria is done. Despite its sometimes bad quality, blood examination with a microscope is regarded by the health workers and by the population as more reliable than RDT. The difficult working conditions of the health professionals and some habits can partially explained this way of proceeding.

Consequently, a large majority of children or adults suffering fever receive a treatment by ACT drugs whatever the biological results. It is especially true in the public health posts where these treatments are free of charge. The use of parenteral quinine or artemisinin derivatives appears not reserved for the most serious cases.

In the city of Cabinda, malaria drugs can be bought in the private pharmacies and also from informal sellers on the streets or markets without any prescription or diagnosis. Artemisinin derivatives without combination with another drug are also available in the both formal and informal sectors.

The training of health workers and the improvement of their working conditions are probably the better and more urgent actions to manage. It is also a great need of sentinel sites to know the present situation of malaria in the country and its evolution.

The reduction of parasites transmission by a large use of long lasted impregnated nets must be encouraged. As in other areas endemic for malaria, their use is cheaper than the treatment of repeated malaria access. It is also useful to reduce the dissemination of parasites strains resistant to malaria drugs.

Resumo

O paludismo está presente em Cabinda (Angola) segundo as modalidades que existem nas regiões e países vizinhos. A particularidade desta província é a sua taxa de urbanização (80%) e a sua relativa industrialização ligado à exploração do petróleo.

Na cidade de Cabinda e no resto do território da província, o paludismo é uma das primeiras causas de morbidade em particular nas crianças.

As recomendações da monitorização dos acessos de febre : diagnosticos imediatos e tratamento com uma medicação eficaz, não são particulares em Cabinda, nem em Angola. O uso de tests rapidos (TDR) ou de microscopia é a regra e permite em princípio de bem diagnosticar o paludismo e fazer assim a diferença com as febres que tem outras etiologias.

Nosso trabalho conduzido de 2014 a 2016 entre nove estabelecimentos de saúde da cidade de Cabinda e a província analisa as práticas de cobertura (cuidado) dos acessos febris pelos pessoal, calcule em três destes estabelecimentos a qualidade, a interpretação (desempenho) e as incidências terapêuticas de 3 878 resultados (lucros) de gotas grossas (gotas), sangue cobre e TDR relativo a 1 840 consultores, observa a disponibilidade e os preços (prêmios) do antimalaria em 5 farmácias de centros públicos de cuidado, em 13 farmácias privadas e no setor informal da cidade de Cabinda.

Os resultados desses exams biologicos são pouco tomados em consideração para o diagnostico. Quando um TDR é negative, uma análise de gota espessa é frequentemente requisitado. Esta gota espessa pode ser declarada positive num quarto de casos com uma fraca parasitemia e o diagnostico de paludismo ser affirmado pelos serviços de saude. Os exames microscópicos são considerados mais fiaveis apesar que na realidade as leituras podem ser de mau qualidade. As difícl condições de trabalho das equipas tecnicas podem em parte explicar esta situação.

A maioria das crianças e adultos com fébres recebem um tratamento antipalúdico qual for o seu resultado biológico. Este tratamento é frequentemente os Artemisinin Combined Therapies (ACT) sobretudo quando é dado gratuitamente no centros públicos de saúde. A escolha de utilizar a via endoveinosa tratando com a quinine ou os derivados de artemisinina nao estão reservado para os casos grâves.

Na cidade de Cabinda, os antipalúdicos estão disponíveis nas farmácias privadas e no setor informal sem diagnostico confirmado pelo um profissional da saúde e sem receita. Os derivados d'artemisinina em monoterapia estão também acessível.

A melhoria da formação do profissional da saúde com das condições de trabalho parece ser a medida mais pertinente para modificar esta situação. O desenvolvimento de um centro de referência permitindo conhecimentos actualizados do paludismo é igualmente necessário.

Em contrapartida, a prevenção da transmissão com o uso de a rede insecticida de longa duração merece ser mais desenvolvido. Ela é como em muitos territórios menos expensiosa que o tratamento do paludismo. Ela limita de igual modo o risco de difusão de cepas plasmódicas eventualmente resistentes aos antipalúdicos.

Table des matières

	Pages
Liste des tableaux	7
Liste des figures	9
Liste des sigles et abréviations	10
Introduction	11
I. Fondements théoriques	13
1. Présentation du milieu d'étude.	13
1.1. Données géographiques et historiques sur l'Angola	13
1.2. Données démographiques, socioéconomiques et sanitaires de l'Angola	14
1.3. La Province de Cabinda	16
2. Directives et normes à suivre pour le diagnostic et le traitement du paludisme en Angola	19
2.1 Politique nationale de traitement du paludisme	19
2.2 Le paludisme dans la province de Cabinda	21
II. Méthodologie de l'étude	22
1 Analyse des pratiques des personnels de santé	22
2 Qualité, interprétation et incidences thérapeutiques des résultats des examens parasitologiques	24
3 Offre de médicaments antipaludiques dans la province de Cabinda	26
III. Résultats	27
1 Analyse des pratiques des personnels de santé	27
1.1 Centre maternel et infantile dans la ville de Cabinda	27
1.2 Hôpital 28 de Agosto de la ville de Cabinda	28
1.3 Centre de Santé de Lombo-Lombo dans la ville de Cabinda	29
1.4 Centre de santé de Chiweca dans la ville de Cabinda	29
1.5 Centre de Santé de Povo-Grande dans la ville de Cabinda	30
1.6 Service de pédiatrie de l'Hôpital provincial de la ville de Cabinda	30
1.7 Hôpital Municipal de Cacongo	31
1.8 Aire de santé de Buco-Zau	31
1.9 Aire de santé de Belize	32
En résumé de ces observations	33
2 Qualité, interprétation et incidences thérapeutiques des résultats des examens parasitologiques	35

2.1 Comparaison des résultats des TDR et de la lecture des examens microscopiques du sang	35
2.1.1 Comparaison préalable chez 198 consultants entre les résultats des gouttes épaisses lues à Cabinda et la lecture de contrôle des frottis et gouttes épaisses à Marseille	35
2.1.2 Comparaison chez 198 consultants des résultats des TDR et de la lecture de contrôle des frottis et gouttes épaisses à Marseille	36
2.1.3 Comparaison chez 198 consultants des résultats des TDR et de la lecture des gouttes épaisses à Cabinda	36
2.2 Pratiques diagnostiques et thérapeutiques	37
2.2.1 Chez des enfants au Centre de Santé maternelle et infantile à Cabinda	37
2.2.2 Chez des adolescents et des adultes au Centre de Santé de Lombo Lombo	41
2.3 Etude complémentaire en pédiatrie à l'Hôpital provincial de Cabinda	44
En résumé de ces observations	45
Article « Diagnostic des accès fébriles chez des enfants de la ville de Cabinda (Angola)	47
3 Offre de médicaments antipaludiques dans la ville de Cabinda	52
Article « Les médicaments antipaludiques disponibles dans la ville de Cabinda (Angola) en 2016	61
IV. Discussion	66
1. Le paludisme en Angola et au Cabinda	66
2. La perte d'efficacité des antipaludiques	67
3. L'importance du paludisme sur la santé humaine en Afrique au sud du Sahara...	68
4. Les moyens d'agir	70
5. Le diagnostic des accès palustres	71
6. L'accès aux médicaments antipaludiques	75
7. Le déficit en information et en surveillance	76
V. Conclusion	77
VI. Références bibliographiques	78

Liste des tableaux

	Pages
Tableau I. Indicateurs démographiques, socioéconomiques et sanitaires de l'Angola	15
Tableau II : Population de la Province de Cabinda par commune et aires de résidence en 2014 selon le recensement national	18
Tableau III : Prise en charge de patients fébriles dans des centres de santé de la province de Cabinda et les observations microscopiques des frottis et gouttes épaisses lues en contrôle à Marseille	34
Tableau IV : Comparaison chez 198 consultants entre les gouttes épaisses lues à Cabinda et les observations microscopiques des frottis et gouttes épaisses lus en contrôle à Marseille	36
Tableau V : Comparaison chez 198 consultants des résultats des TDR et de la lecture des contrôles des frottis et gouttes épaisses à Marseille	36
Tableau VI : Comparaison chez 198 consultants des résultats des TDR et de la lecture des gouttes épaisses lues à Cabinda	37
Tableau VII : Comparaison chez 809 consultants entre les résultats des TDR et les lectures de gouttes épaisses à Cabinda	37
Tableau VIII : Comparaison entre les TDR et les observations de gouttes épaisses de 697 enfants consultant dans le Centre de santé maternelle et infantile de Cabinda	38
Tableau IX : Principaux diagnostics chez des enfants de moins de dix ans dans le Centre de santé maternelle et infantile de Cabinda, résultats des TDR paludisme et de l'observation des gouttes épaisses	39
Tableau X : Diagnostics de paludisme associé ou non à d'autres pathologies chez des enfants de moins de dix ans dans le Centre de santé maternelle et infantile de Cabinda en fonction des résultats des TDR paludisme et de l'observation des gouttes épaisses	39
Tableau XI : Traitements antipaludiques prescrits chez 169 enfants de moins de dix ans dans le Centre de santé maternelle et infantile de Cabinda en fonction des résultats des TDR paludisme et de l'observation des gouttes épaisses	40
Tableau XII : Répartition des traitements par ACT oraux ou injectables prescrits chez 165 enfants de moins de dix ans dans le Centre de santé maternelle et infantile de Cabinda en fonction des résultats des TDR paludisme et de l'observation des gouttes épaisses	41
Tableau XIII : Comparaison entre les TDR et les observations de gouttes épaisses chez 186 adolescents et adultes consultant dans le Centre de santé maternelle et infantile de Cabinda	41
Tableau XIV : Principaux diagnostics chez des adolescents et des adultes dans le Centre de santé maternelle et infantile de Cabinda en fonction des résultats des TDR paludisme et de l'observation des gouttes épaisses	42

Tableau XV : Diagnostics de paludisme associé ou non à d'autres pathologies chez des adolescents et des adultes dans le Centre de Lombo Lombo en fonction des résultats des TDR paludisme et de l'observation des gouttes épaisses sur place	42
Tableau XVI : Traitements antipaludiques prescrits chez des adolescents et des adultes dans le Centre de santé de Lombo Lombo en fonction des résultats des TDR paludisme et de l'observation des gouttes épaisses	43
Tableau XVII : Répartition des traitements par ACT oraux ou injectables prescrits chez des adolescents et des adultes dans le Centre de santé de Lombo Lombo en fonction des résultats des TDR paludisme et de l'observation des gouttes épaisses	43
Tableau XVIII : Résultats des TDR et observations de gouttes épaisses réalisées en consultation externe de pédiatrie à l'Hôpital provincial de Cabinda en décembre 2015	44
Tableau XIX : Médicaments antipaludiques disponibles dans des structures publiques de santé de la ville de Cabinda durant le 4 ^{ème} trimestre 2016	53
Tableau XX : Médicaments antipaludiques disponibles dans des pharmacies privées de la ville de Cabinda durant le 4 ^{ème} trimestre 2016	54
Tableau XXI : Médicaments proposés par les vendeurs du marché de São Pedro et les vendeurs ambulants de la ville de Cabinda durant le 4 ^{ème} trimestre 2016 pour le traitement d'un accès palustre	56

Listes des figures

	Pages
Figure 1. Carte administrative de l'Angola	13
Figure 2. Pyramide des âges de la population angolaise	14
Figure 3. La province de Cabinda et ses subdivisions	17
Figure 4 : Situation des centres de santé observés dans la ville de Cabinda	22
Figure 5 : Situation des cités de Cabinda, Cacongo, Buco-Zau et Belize	23
Figure 6 : One Step Malaria Anti-P.f/P.v Cassette Test, InTecProducts, Inc utilisé à Cabinda	25
Figure 7 : Corrélation entre les densités parasitaires observées à l'Hôpital provincial de Cabinda et leur contrôle à l'Ecole de Santé de Cabinda	44
Figure 8 a, b, c, d : Différentes préparations d'artemether plus luméfantrine, artesunate plus, artesunate plus mefloquine, artesunate plus amodiaquine, dihydroartémisinine, Manalaria®	58
Figure 8 e : Différentes préparations et leurs prix dans des pharmacies de Cabinda en 2016	60

Liste des sigles et abréviations

AO : Angola

AL : arteméter et lumefantrine

ASAQ ou AS+AQ : artesunate et amodiaquine

CTA: combinaison thérapeutique à base d'artémisinine.

DHA+PPQ : dihydroartémisine et piperaquine

GE : goutte épaisse

GRP : globule rouge parasité.

IM : intra musculaire

IV : intra veineux

MILD : moustiquaire imprégnée d'insecticide de longue durée d'utilisation

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PF : *Plasmodium falciparum*

PM : *Plasmodium malariae*

PV: *Plasmodium vivax*

PO : *Plasmodium ovale*

PfHRP2: *Plasmodium falciparum* histidine-rich protein-2

PfLDH : *Plasmodium falciparum* lactate déshydrogénase

PvLDH : *Plasmodium vivax* lactate déshydrogénase

RDC : République Démocratique du Congo

TDR: test de diagnostic rapide

UNICEF : Fonds des Nations unies pour l'enfance

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

Introduction

Le paludisme est une maladie parasitaire à transmission vectorielle concernant environ trois milliards d'êtres humains infectés ou à risque d'être infectés, vivant dans les régions tropicales ou subtropicales, et pauvres. Il était l'étiologie de plus d'un million de décès par an à la fin du 20^{ème} siècle, majoritairement de jeunes enfants africains. Son éradication ne paraît pas actuellement envisageable mais le contrôle de ses conséquences et une réduction progressive de la quantité de parasites dans leur réservoir, les êtres humains, donc de l'intensité de la transmission, sont des objectifs réalistes et en cours de réalisation. Une forte volonté d'action existe au niveau des ministères de la santé et des acteurs de la santé des pays concernés ainsi que des instances internationales comme l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

Le mouvement *Faire reculer le paludisme* est une de ces initiatives lancée à la fin du siècle dernier (1). Ses objectifs étaient et sont toujours la réduction de la morbidité et de la mortalité paludéennes en donnant la priorité aux mesures pragmatiques, immédiatement efficaces. Une partie des financements indispensables provient de fonds d'origine philanthropique comme la Fondation Melinda et Bill Gates, le Fonds du Président, the *Global Fund*.

La mortalité due au paludisme peut être sensiblement réduite par :

- le traitement précoce des cas de paludisme par des moyens thérapeutiques efficaces, d'action rapide prévenant l'évolution de la maladie vers une forme pernicieuse. Leur bon emploi doit pouvoir réduire au maximum le risque d'apparition de pharmaco-résistance des *Plasmodium* aux molécules utilisés contre eux ;
- l'utilisation la plus large possible de moustiquaires imprégnées d'insecticide pour réduire les contacts entre les anophèles vecteurs du paludisme et les êtres humains et ainsi réduire la transmission des parasites.

Ces deux approches sont complémentaires et doivent être, dans l'idéal, contemporaines, comprises par les acteurs de la santé et par la population à risque d'infection palustre, et correctement appliquées.

Un diagnostic précoce du paludisme et un traitement efficace empêchent les décès par cette maladie. Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine constituent actuellement la thérapie antipaludique la plus efficace contre *Plasmodium falciparum*, agent des formes sévères des accès palustres pouvant rapidement évoluer vers des atteintes neurologiques et polyviscérales, mortelles si elles ne sont pas immédiatement et efficacement traitées.

Entre 2000 et 2010, les taux de mortalité dus au paludisme ont ainsi diminué de plus de 25% au plan mondial. Environ 1,1 million de décès ont été évités sur cette période, avec plus de la moitié de ces vies sauvées situées dans les dix pays les plus sévèrement atteints par le paludisme, tous localisés en Afrique au sud du Sahara (2).

Un des éléments essentiels dans la lutte contre le paludisme est le diagnostic précoce de l'étiologie des accès fébriles, soit la distinction claire entre les accès dus au paludisme et ceux dus à d'autres causes, sans oublier les éventuelles co-infections. L'accès palustre est un accès fébrile aigu sans aucun signe pathognomonique. Son diagnostic positif ou son infirmation ne sont pas aisés sur la base de la seule clinique. Ceci explique la tendance extrêmement répandue en zone d'endémie de qualifier d'accès palustre tout accès fébrile ou, au moins, le traiter comme tel. Mieux vaut traiter par excès que de laisser évoluer un accès palustre vers une forme grave, peut-être mortelle ! Mais à l'échelle d'un continent, cette attitude n'est pas acceptable car elle entraîne une sur-prescription de médicaments antipaludiques, avec deux risques importants : favoriser l'apparition des pharmacorésistances, ne pas traiter la cause véritable des accès fébriles.

Le diagnostic d'accès palustre ne peut être confirmé que par la mise en évidence de la présence de *Plasmodium* dans les hématies du malade. La technique de référence est l'observation microscopique du sang, sous la forme de frottis minces et de gouttes épaisses colorées au Giemsa ou par des colorants proches de celui-ci. L'observation microscopique est un examen fiable et peu onéreux, codifié depuis 120 ans environ. Il nécessite cependant un microscope en bon état, du colorant, si possible un accès à l'électricité et surtout un technicien de laboratoire bien formé, consciencieux, travailleur. Dans les conditions optimales de travail, ce technicien pourra examiner correctement une quarantaine d'échantillons de sang par jour de travail, pas plus.

La mise au point de tests de détection rapide de matériel plasmodial par une méthode immunochromatographique a profondément modifié la situation. Ces tests peuvent être utilisés après une courte formation par tout acteur de santé et en tout lieu, sans nécessité d'électricité ni eau. Ils procurent un résultat fiable en 15 à 20 minutes. Ils sont devenus en quelques années la technique la plus largement utilisée dans le monde entier pour faire le diagnostic d'accès palustre. Le nombre de tests réalisés est passé de moins de 200 000 en 2005 à plus de 74 millions en 2011. Mais ces tests sont-ils bien utilisés ?

Les modalités de diagnostic et de prise en charge des accès fébriles dans la province de Cabinda (Angola) entre 2014 et 2016 constituent le sujet de cette thèse. Il s'agit d'une approche pragmatique à partir d'observations de terrain dans un but de santé publique. Au-delà de la connaissance de la situation, le but de ce travail est de participer à l'amélioration du diagnostic des accès fébriles et à l'amélioration de leur prise en charge par les acteurs de la santé au Cabinda et si possible dans l'ensemble de l'Angola. Cet objectif d'un meilleur contrôle de la maladie palustre concerne l'ensemble des pays situés sur le continent africain au sud du Sahara. Trois approches complémentaires sont utilisées :

- une analyse des pratiques de prise en charge des accès fébriles par les personnels de santé de la ville de Cabinda et de centres de santé ruraux de la province.
- une évaluation de la qualité, de l'interprétation et des incidences thérapeutiques des résultats de tests rapides et d'observations microscopiques réalisés pour le diagnostic de paludisme dans trois centres de santé de la ville de Cabinda.
- une observation de la disponibilité en médicaments antipaludiques ainsi que de leurs prix de vente dans les centres de santé, les pharmacies privées et le secteur informel de la ville de Cabinda.

I. Fondements théoriques

I.1 Présentation du milieu d'étude

I.1.1 Données géographiques et historiques sur l'Angola

L'Angola est, par sa situation géographique, un pays de transition entre l'Afrique centrale et l'Afrique australe. D'une superficie de 1 246 700 km², le pays partage ses frontières avec la République du Congo (Brazzaville) et la République démocratique du Congo (RDC) au Nord, la Zambie à l'est et la Namibie au Sud. A l'ouest, il s'ouvre sur l'océan Atlantique sur 1600 km. Le pays est divisé en 18 provinces, dont celle du Cabinda. Cette province a la particularité d'être enclavée entre le Congo et la RDC, étant séparée du reste du pays par 50 km de territoire de RDC ainsi que par l'embouchure du fleuve Congo (Figure 1).

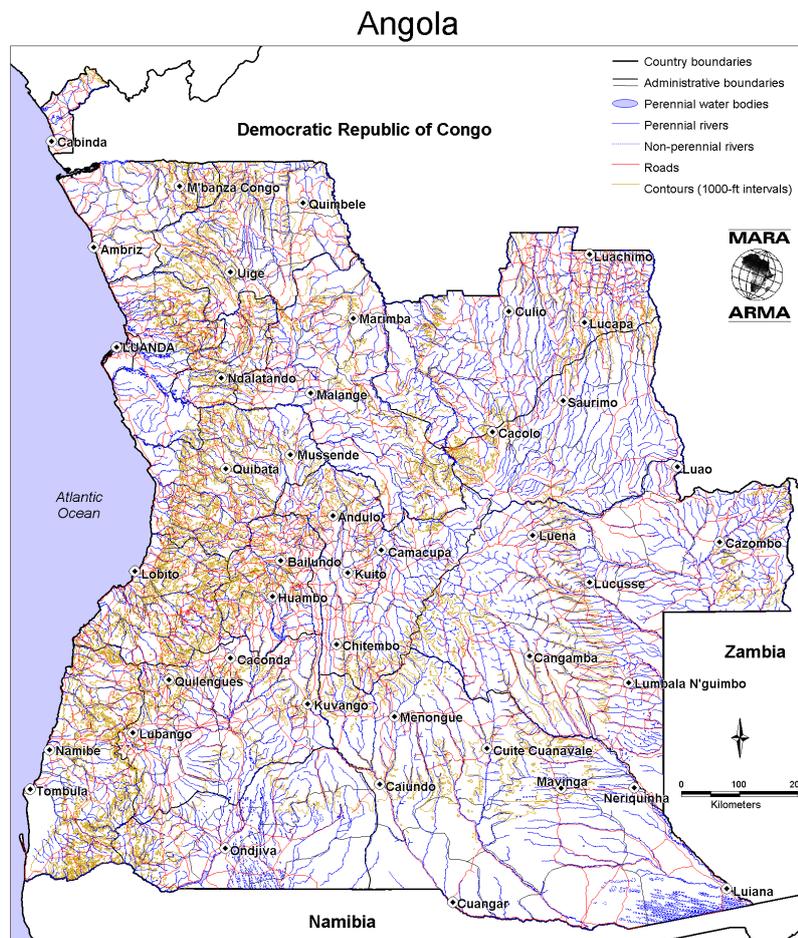


Figure 1. Carte administrative de l'Angola [réf.3]

L'Angola dispose de nombreuses ressources naturelles. Outre ses importantes réserves de pétrole ainsi que des gisements de diamants, d'or et d'autres minéraux, ses potentiels hydroélectrique, forestier, agricole et halieutique sont considérables. Il devrait être l'un des pays les plus riches d'Afrique.

Cependant le pays souffre des répercussions de quarante années de guerre quasi ininterrompues : d'abord guerre de libération pour l'indépendance contre le Portugal jusqu'en 1975 ; ensuite, guerre civile jusqu'à la mort du chef de l'UNITA, Joseph Savimbi, en 2002. Les conflits armés, responsables de plus d'un million de morts et de centaines de milliers de mutilés, ont détruit la majorité des infrastructures économiques et sociales et considérablement réduit le nombre de personnes compétentes dans de nombreux domaines, dont la santé.

I.1.2 Données démographiques, socioéconomiques et sanitaires de l'Angola

L'Angola est un pays lusophone, jeune, peuplé d'environ 18,5 millions d'habitants. Avec un taux de fécondité de 5 enfants par femme en âge de procréer, et un taux d'accroissement annuel de la population de 2,8%, le pays n'a pas encore réalisé de transition démographique (3). La pyramide des âges a une base très large traduisant la jeunesse de la population et sa croissance rapide (Figure 2).

Les principaux indicateurs sont présentés dans le tableau I. La faiblesse de l'administration du pays, sa grande taille, sa diversité sont à l'origine de grandes imprécisions dans les données démographiques ou économiques.

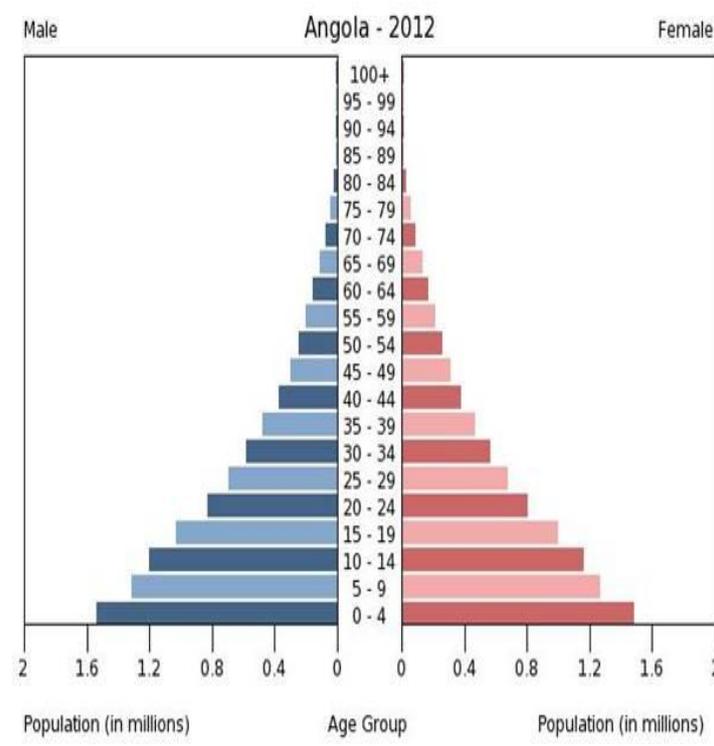


Figure 2. Pyramide des âges de la population angolaise [réf. 3]

Tableau I. Indicateurs démographiques, socioéconomiques et sanitaires de l'Angola [Réf. 3]

Indicateurs	Valeurs
Démographie	
Population (estimation 2013)	18 565 269
Age médian (estimation 2013)	17,7 ans
Taux d'accroissement naturel (estimation 2013)	2,78% par an
Taux de natalité (estimation 2013)	39,16 (p. 1000 habitants)
Taux brut de mortalité (estimation 2013)	11,86 (p.1000 habitants)
Taux de mortalité infantile (estimation 2013)	81,75 (p. 1000 naissances vivantes)
Taux de mortalité maternelle (estimation 2010)	450 (p.100 000 naissances vivantes)
Espérance de vie à la naissance (estimation 2013)	
- homme	53,8 ans
- femme	56,1 ans
Taux de fécondité (estimation 2013)	5,49 (enfants/femme)
Socio économie	
Taux d'urbanisation (estimation 2010)	59%
Taux de croissance urbaine (estimation 2010-2015)	4%
Personnes de 15 ans et plus sachant lire et écrire (estimat. 2010) : - homme	82,7%
- femme	58,1%
PIB	85 milliards dollars en 2008 131 milliards dollars en 2014
Revenu par habitant (2014)	En 2015, 4850 \$/an
Indice de Développement Humain, source PNUD	0,52 en 2013
Santé	
Accès aux services de santé (estimation 2010)	
- urbain	85% de la population
- rural	19% de la population
Accès à l'eau potable (estimation 2010)	
- urbain	60% de la population
- rural	38% de la population
Densité de médecins (estimation 2007)	0,1médecin pour 1000 habitants
Dépenses de santé (% du PIB) (estimation 2010)	2,9%
Prévalence du VIH (estimation 2009)	2,0%
Malnutrition chronique (enfants < 5 ans, estimation 2007)	15,6%

A noter que selon la Banque Mondiale, la population résidente en Angola est en 2014 de 24,2 millions d'habitants, un chiffre bien différent de celui de l'institut démographique national.

I.1.3 La province du Cabinda

La province du Cabinda est située sur la côte occidentale de l'Afrique centrale, au sud de l'Équateur et au nord de l'embouchure du fleuve Congo. Ce territoire situé sur la rive droite de l'estuaire du fleuve est entouré par la République Démocratique du Congo (ex-Zaïre) au Sud et au Sud-est, par la République du Congo au Nord et au Nord-est, deux pays francophones, et bordé à l'Ouest par l'Océan Atlantique.

La plaine côtière est couverte de savane et de forêt équatoriale. Elle se continue vers le Nord-est par un plateau de faible altitude (inférieure à 200 m) couvert de forêt sempervirente. Ce plateau se termine par une crête à 650 m d'altitude, zone de la frontière avec la République du Congo (sommet du Morro da Sanga à 839 m au nord de la province sur la commune de Belize).

Le climat est tropical humide (précipitations moyennes annuelles supérieures à 1200 mm, températures moyennes comprises entre 18° et 31°C) avec deux saisons : la saison chaude et humide dure environ huit mois et la saison sèche de trois à quatre mois. La saison chaude débute vers mi-septembre et s'achève vers mi-mai. Humide et pluvieuse, cette saison est une période propice à la prolifération d'anophèles et à la transmission du paludisme. La saison sèche, de mi-mai à mi-septembre, est plus fraîche. Elle est trop courte et trop peu marquée pour envisager une interruption saisonnière de la transmission de la maladie.

Le couvert végétal correspond à trois grandes aires :

- forêts et savanes dans la zone littorale sableuse et marécageuse, de Massabi au Nord à la frontière de la RDC au Sud, avec une altitude inférieure à 100 m ;
- forêts humides du Baixo Maiombe dans la région de Buco-Zau entre 100 m et 350 m d'altitude ;
- forêts humides brumeuses du Alto Maiombe dans la région de Belize entre 350 m et 600 m.

Des Portugais ont établi un comptoir dans la baie de Cabinda dès la fin du XV^{ème} siècle. Les échanges portaient essentiellement sur du bois et de l'huile de palme. Leur longue présence a été formalisée en février 1885 par le traité de Simulambuco entre le Portugal et le royaume de N'Goyo, créant ainsi le Protectorat du Cabinda. Ce traité fut immédiatement reconnu par les puissances colonisatrices européennes réunies aux mêmes dates à la Conférence de Berlin. Celle-ci était en grande partie destinée à organiser la colonisation du vaste bassin du fleuve Congo, en cours d'exploration, et objet de rivalités entre la Grande-Bretagne, la Belgique, l'Allemagne, la France. Le Portugal se voyait ainsi reconnu ses droits sur un petit territoire distinct de sa colonie voisine d'Angola. Pour des raisons de commodités administratives, les deux territoires furent rassemblés en 1956 par le Portugal en une seule entité sous la direction d'un gouverneur siégeant à Luanda.

Dans une perspective de libération de la colonisation, les Cabindais se sont organisés dans différents mouvements nationaux regroupés au sein d'un Front de Libération de l'Enclave du Cabinda (FLEC). A l'indépendance de l'Angola en 1975, le Cabinda fut annexé *manu militari* par l'armée angolaise. Un gouvernement en exil du FLEC revendique depuis lors son indépendance. La

lutte armée pour l'indépendance et les particularités du Cabinda par rapport au reste du pays ont parfois entraîné une situation politique tendue. Depuis fin 2008, des pourparlers sont en cours, visant à renforcer le mémorandum de paix pour le Cabinda. La situation est encore instable, avec des tensions entre cette province et le reste de l'Angola sous-tendues par la richesse minière du territoire.

D'une superficie de 7270 km², le Cabinda comprend quatre subdivisions administratives : Cabinda (chef-lieu), Cacongo, Buco-Zau et Belize (Figure 3). A cause de son pétrole, de ses richesses minières et agricoles, le Cabinda a été parfois baptisé le « Koweït africain ». Sa population de 690 000 habitants (résultats préliminaires du recensement de 2014) vit majoritairement en milieu urbain (défini comme une agglomération de plus de 5000 habitants avec des activités non agricoles). Le taux d'urbanisation est de 80%, principalement dans la ville de Cabinda (environ 550 000 habitants). Cette commune, avec ses quelques éléments ruraux, regroupe ainsi 86% de la population de la province (Tableau II). Le reste de la population vit dans quelques petites villes et dans des villages dispersés dans la grande forêt équatoriale humide ou le long de la côte atlantique.

La province est reliée à Luanda, capitale de l'Angola, par voie aérienne. Les liaisons terrestres sont difficiles. Elles nécessitent un détour pour franchir le fleuve Congo à Matadi, à 125 km de son embouchure, par une route en mauvais état. Le trajet Luanda-Cabinda nécessite deux à trois jours de voyage.

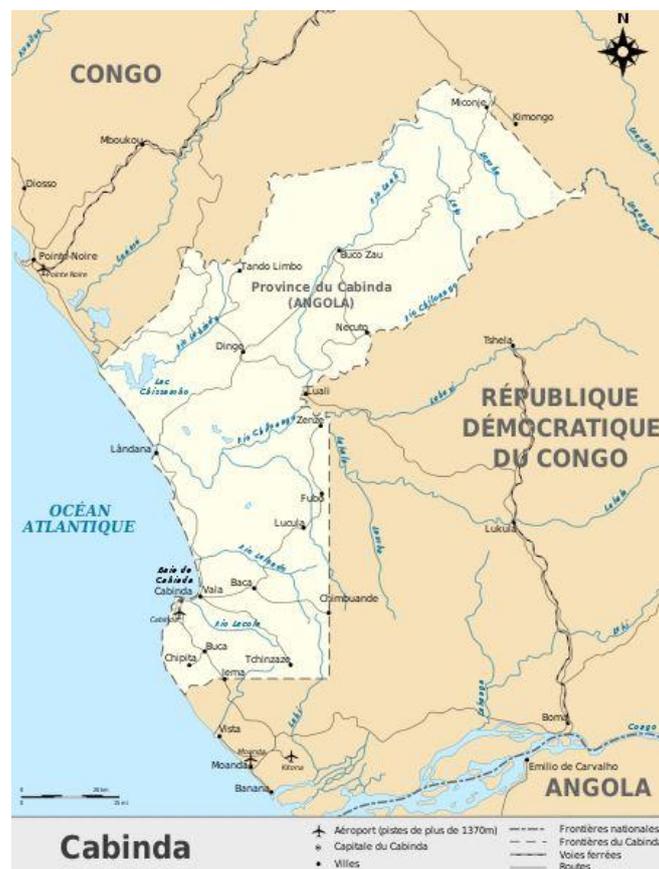


Figure 3. La province de Cabinda et ses subdivisions

Tableau II : Population de la Province de Cabinda par commune et aires de résidence en 2014 selon le recensement national [Réf. 3]

Zones de résidence	Population	
urbaine	594000	79,6%
rurale	122000	20,4%
Municipalités		
Cabinda	625000	87,0%
Cacongo	39000	5,4%
Buco Zau	33000	4,9%
Belize	19000	2,7%
Total	716000	100 %

I. 2 Directives et normes pour le diagnostic et le traitement du paludisme en Angola

Le paludisme est une des principales causes de morbidité et de mortalité en Angola. Il affecte l'ensemble du pays et tous les groupes d'âge. Cependant, les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes sont les groupes les plus vulnérables, une situation observée dans la plus grande partie de l'Afrique au Sud du Sahara.

La transmission du paludisme est pérenne dans l'ensemble du pays avec des recrudescences saisonnières diverses selon les provinces et leurs situations géographiques. *Plasmodium falciparum* est l'espèce prédominante. *P. malariae* et *P. ovale* sont présents. *P. vivax* a été observé malgré la prédominance d'individus non réceptifs (facteur Duffy négatif) (4, 5). Les complexes d'espèces *Anopheles gambiae* et *An. funestus* sont les vecteurs majeurs en Angola (6).

Les réponses apportées au paludisme reposent sur le diagnostic et le traitement des accès, l'emploi de traitement préventif intermittent chez les femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de la grossesse, l'utilisation la plus large possible de moustiquaires de lit imprégnées d'insecticide.

La demande de soins pour des accès fébriles suspects d'être du paludisme est à l'origine de 55% des consultations dans les unités de santé présentes dans l'ensemble du pays (7). L'introduction des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine en 2006 et le traitement intermittent préventif durant la grossesse avec l'association sulfadoxine-pyriméthamine ont permis une réduction importante de la morbidité depuis quelques années.

I.2.1 Politique nationale de traitement du paludisme

Les objectifs nationaux concernant le paludisme sont :

- réduire la morbidité,
- prévenir les complications,
- réduire la mortalité,
- limiter l'émergence et la propagation de la résistance aux médicaments,
- former les personnels de santé.

Objectifs généraux

Permettre à la population d'avoir accès aux traitements antipaludiques en toute sécurité, c'est-à-dire pouvoir disposer de produits de bonne qualité, efficaces, à un prix abordable et dans une présentation acceptable.

Objectifs spécifiques

- Assurer une guérison clinique rapide et durable.
- Prévenir la progression de l'accès simple vers les formes sévères de paludisme.
- Réduire la fréquence des épisodes cliniques et des anémies associées au paludisme.

- Réduire les conséquences de l'infection placentaire et de l'anémie maternelle associées au paludisme.
- Retarder le développement et la propagation de la résistance aux médicaments antipaludiques.

Tous les accès fébriles suspects de paludisme doivent être confirmés par un test biologique rapide ou par un examen microscopique du sang. Cependant, en absence de possibilité de faire un de ces tests, tout accès fébrile pouvant être dû au paludisme doit être traité comme un accès palustre (7). Cinq combinaisons thérapeutiques utilisant les dérivés d'*Artemesia* sont recommandées par l'OMS. Les combinaisons AL, AS+AQ et DHA+PPQ sont utilisées de manière préférentielle en Angola.

1 – Accès simples

Les médicaments recommandés en cas d'accès palustre simple par *P. falciparum* sont les associations suivantes utilisées par voie orale :

- Arteméter + luméfantrine (AL) ou
- Artesunate + amodiaquine (AS + AQ) ou
- Dihydroartémisinine + piperaquine (DHA + PPQ).

Pour les autres espèces plasmodiales, la recommandation est d'utiliser les mêmes combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) suivies d'un traitement par une amino-8-quinoléine, la Primaquine®, pendant les deux semaines suivant la guérison de l'accès.

2 – Accès graves

Les traitements recommandés contre *Plasmodium falciparum* en cas d'accès grave sont :

- Artesunate par voie parentérale ou
- Arteméter IM ou
- Quinine par voie intraveineuse lente.

Les formes graves d'accès palustre sont des urgences thérapeutiques liées à un dysfonctionnement pluri-organique pouvant entraîner rapidement la mort. La perte de conscience et la présence de *P. falciparum* dans le sang périphérique sont les éléments diagnostiques principaux. Les dérivés d'*Artemesia* ou la quinine par voie parentérale sont privilégiés afin d'obtenir un effet rapide contre les *Plasmodium* responsables de la maladie. Dans certains cas, en particulier chez les très jeunes enfants, la quinine peut être utilisée par voie rectale.

Ces principes généraux de prise en charge, de traitement et de prévention du paludisme ne diffèrent pas de ceux des pays africains voisins de l'Angola. Face à un paludisme à transmission pérenne se manifestant particulièrement chez les jeunes enfants, il s'agit d'utiliser au mieux des antipaludiques efficaces et de les associer pour limiter le risque d'apparition de résistance à ces molécules. Utiliser au mieux signifie faire des diagnostics exacts et donc ne pas considérer tout accès fébrile comme un accès palustre. Pour cela, il est nécessaire que le personnel de santé dispose de moyens diagnostiques fonctionnels, qu'il sache les utiliser et qu'il comprenne la signification des résultats.

I.2.2 Le paludisme dans la Province de Cabinda

Il ne semble pas y avoir eu d'études récentes ou anciennes des modalités entomologiques de la transmission du paludisme dans la ville ou dans la province de Cabinda. Située en région équatoriale et ne présentant pas de véritable saison sèche, la province doit être considérée comme une zone de transmission pérenne du paludisme avec des recrudescences saisonnières dans l'intensité de la transmission.

Les structures sanitaires de la province notifient mensuellement le nombre de cas de paludisme traités par tranche d'âge, en distinguant les cas confirmés par un examen sanguin et les cas présomptifs. Plus de la moitié (55%) des consultations réalisées au cours des années 2014, 2015 et 2016, tous âges confondus, a abouti au diagnostic de paludisme. Cette part dominante du paludisme dans les diagnostics, quels que soient les âges, paraît excessive et fait mettre en doute la fiabilité des informations recueillies.

II Méthodologie de l'étude

L'observation de la prise en charge actuelle des accès fébriles au Cabinda repose dans notre travail sur :

- une analyse des pratiques des personnels de santé : voir et comprendre comment se passent l'accueil des malades et leur prise en charge clinique, biologique et thérapeutique dans neuf centres de santé urbains et ruraux de la province ;

- une évaluation de la qualité, de l'interprétation et des incidences thérapeutiques des résultats des examens parasitologiques réalisés dans trois centres de santé par les personnels pour le diagnostic de paludisme ;

- apprécier l'offre de médicaments antipaludiques et leur coût dans les pharmacies ainsi que dans le secteur informel de la ville de Cabinda.

Les modalités des études ont été établies en concertation avec les équipes soignantes. Elles ont été validées par la Direction provinciale de la Santé à Cabinda.

II.1 – Analyse des pratiques des personnels de santé

Cette partie repose sur nos observations directes des pratiques des personnels de santé pour la prise en charge des patients fébriles ou se plaignant de fièvre. Ces observations ont été réalisées de 2014 à 2016 dans des centres de santé de la ville de Cabinda ainsi que dans les centres de santé de Cacongo, Buco-Zau et Belize (Figures 4 et 5).

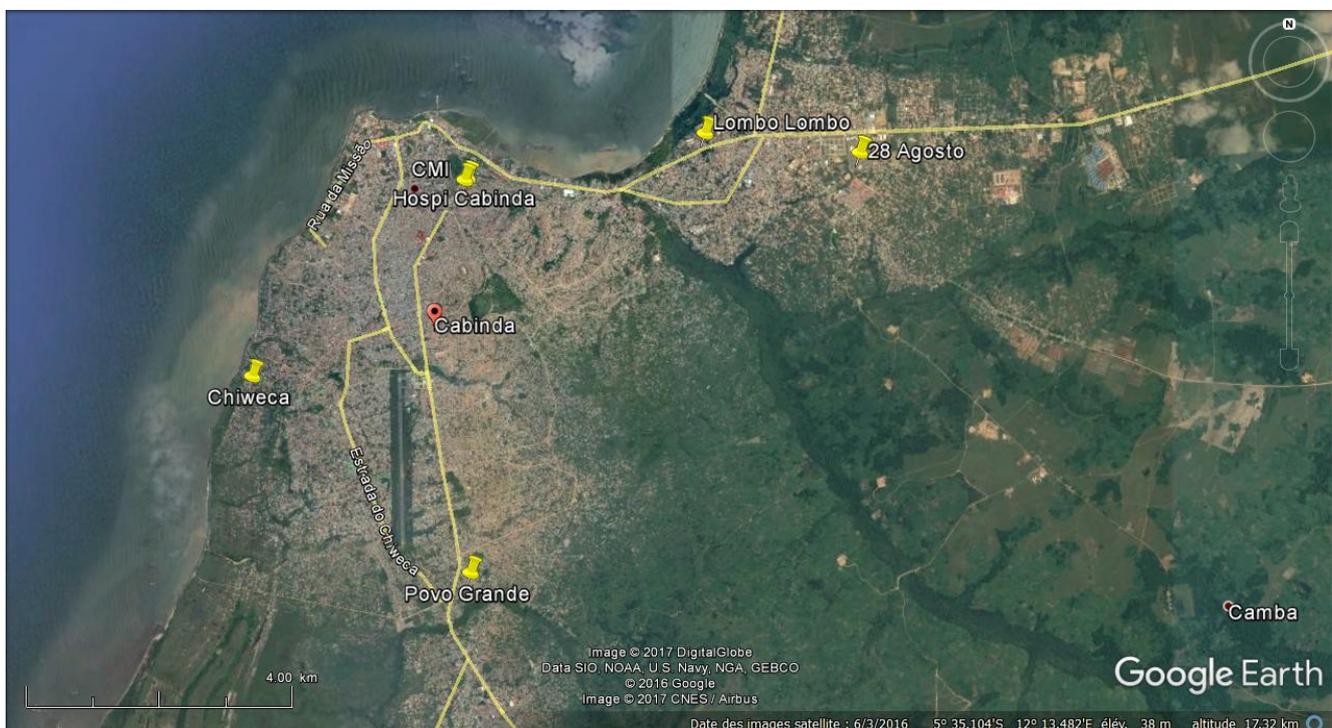


Figure 4 : Situation des centres de santé de Povo Grande, Chiweca, Centre de santé maternelle et infantile, Hôpital provincial, Lombo Lombo et 28 de Agosto dans la ville de Cabinda



Figure 5 : Situation des villes et bourgs de Cabinda, Cacongo, Buco-Zau et Belize

Ces centres de santé ont été choisis en fonction des critères suivants :

- accessibilité,
- acceptation de l'enquête par le personnel soignant,
- représentativité des différents environnements de la province.

Les éléments observés ont été :

- accueil des consultants et anamnèse,
- examen des malades,
- critères de choix de faire ou non un test de recherche de *Plasmodium*,
- type de tests et critères de choix des tests,
- interprétation des résultats des tests par le personnel soignant,
- prise en charge des accès simples,
- adéquation des traitements à la maladie.

Les observations ont été effectuées au cours de toute la journée. Elles étaient suivies de discussions avec les soignants.

II. 2 – Qualité, interprétation et incidences thérapeutiques des résultats des examens parasitologiques

Cette partie est basée sur :

- la comparaison entre les observations cliniques, les résultats des TDR et ceux des observations microscopiques des étalements sanguins effectuées chez les consultants du Centre de santé maternelle et infantile et du Centre de santé de Lombo-Lombo, situés dans la ville de Cabinda, avec un contrôle microscopique ultérieur à Marseille de ces étalements sanguins dans le laboratoire de Parasitologie de l'hôpital de la Timone.

- l'analyse des choix de traitement en fonction des données cliniques et des résultats parasitologiques obtenus dans les mêmes centres de santé au moment de la consultation.

La collecte des données s'est déroulée de juillet 2014 à octobre 2014. Une étude complémentaire a été menée en décembre 2015 à l'Hôpital provincial de Cabinda, qui est l'hôpital de référence.

Les questions étaient :

- les résultats des TDR et des observations microscopiques sont-ils cohérents entre eux ?
- sur la base des examens microscopiques de contrôle effectués à Marseille, quelles sont les valeurs prédictives positives et négatives des TDR réalisés au Cabinda ? Quelles sont les valeurs prédictives positives et négatives des examens microscopiques réalisés au Cabinda ?
- quels sont les éléments déterminant des soignants dans leur choix des traitements ?
- ces traitements apparaissent-ils appropriés ?

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient :

- être un consultant fébrile de ces centres de soins ou avoir été fébrile pendant les heures précédant l'arrivée aux centres de soins.
- être informé de l'étude et volontaire pour y participer.
- pas de critère d'âge ni de sexe.

Les critères d'exclusion étaient :

- refus de participer à l'étude.
- présenter un état de grande urgence médicale ne permettant pas de prendre le temps d'intégrer le consultant dans l'étude.

Réalisation des observations

- Attribution d'un numéro unique à chaque patient.
- Observation clinique par le soignant selon ses pratiques habituelles.
- Ecriture de son observation dans le cahier de l'étude.

- Réalisation d'examens biologiques selon les habitudes du centre de soins.
- Réalisation d'un frottis et d'une goutte épaisse pour le contrôle ultérieur.
- Résultat de ces examens biologiques :
 - TDR : positif ou négatif.
 - Examen microscopique : quels résultats ?
- Relevé des conclusions du soignant et des traitements prescrits ou donnés.

Le TDR utilisé est le One Step Malaria Anti-P.f/P.v Cassette Test, InTec Products, Inc (Figure 6). Ce test rapide met en évidence la présence d'antigènes de *P. falciparum* ou de *P. vivax* dans le sang circulant en distinguant les deux espèces (bandes I, II et contrôle).



Figure 6 : One Step Malaria Anti-P.f/P.v Cassette Test, InTec Products, Inc utilisé à Cabinda

Les frottis minces et les gouttes épaisses pour un contrôle ultérieur étaient réalisés sur une même lame. Le numéro d'identification est noté au crayon noir. Ces lames ont été lues à Marseille : fixation et coloration par colorant rapide Haema (Diff-Quick) LT-SYS®, lecture à l'objectif 100 au minimum de 40 champs de frottis mince et de 40 champs de goutte épaisse. Les densités parasitaires ont été évaluées en nombre de globules rouges parasités par mm^3 de sang (GRP/mm^3) :

- pour les faibles densités parasitaires, à partir des gouttes épaisses en comparaison avec le nombre de leucocytes observés, sur la base de 10 000 leucocytes par mm^3 de sang ;
- pour les fortes densités parasitaires (aspect en « ciel étoilé » sur la goutte épaisse), à partir des frottis minces sur la base de 200 hématies par champ de microscope et de quatre millions d'hématies par mm^3 de sang (8).

L'observateur microscopiste à Marseille (docteur Pierre Gazin) ne connaissait pas lors de ses lectures les résultats des TDR ni des lectures de gouttes épaisses réalisées à Cabinda.

II. 3 - L'offre de médicaments antipaludiques dans la province de Cabinda

Les informations ont été recueillies de septembre à novembre 2016 auprès de fournisseurs de médicaments dans la ville de Cabinda : pharmacies de centres de publics de soins, pharmacies privées, vendeurs ambulants et vendeurs informels installés sur un marché. L'enquêteur (MM) se présentait en tant que professionnel de santé auprès des responsables des pharmacies des centres publics et des pharmacies privées pour observer des produits proposés par des vendeurs, les indications fournies et les prix des ventes. Le même enquêteur se présentait auprès des vendeurs informels comme une mère de famille dont un enfant fébrile pouvait souffrir du paludisme. Pour éviter une suspicion de leur part et pour connaître le prix exact, les produits proposés étaient achetés.

L'enquête a été effectuée dans cinq pharmacies des centres publics de soins (Hôpital provincial de Cabinda, Hôpital maternel et infantile, centre de soins de Povo Grande, Lombo Lombo et Chiweca) choisis au hasard parmi les neuf centres publics de soins de la ville. Parmi les 115 pharmacies privées répertoriées, dix situées au centre de la ville et trois situées dans sa partie nord ont été incluses dans l'enquête. L'enquête auprès des vendeurs informels a été effectuée au marché de São Pedro, le principal de la ville, situé à sa périphérie sud.

III. Résultats

III – 1 Analyse des pratiques des personnels de santé

III – 1.1 Centre maternel et infantile dans la ville de Cabinda

Ce centre effectue des consultations prénatales et des consultations pour les enfants de moins de cinq ans et prend en charge des éventuels malades. Les consultants adultes sont également reçus et soignés. Les patients fébriles doivent se présenter directement au personnel soignant sans attendre avec les autres demandeurs de soins. La réalité de la fièvre est validée par la mesure de la température corporelle avec des thermomètres électroniques utilisés en faisant des mesures axillaires. La fièvre est définie par une température supérieure ou égale à 38°5 C. Les patients qui présentent une fièvre peu élevée, inférieure à 38° C, reçoivent *per os* de la dipyrone, un dérivé de la pyrazolone agissant comme antipyrétique et offrant des propriétés analgésiques et spasmolytiques modérées. Dans le cas d'une température plus élevée, ces patients reçoivent systématiquement une injection intramusculaire du même produit.

La recherche de *Plasmodium* est systématique en cas de fièvre, soit par un TDR, soit par un examen microscopique de goutte épaisse, selon les disponibilités en personnel de laboratoire. Les soignants examinent en principe les malades à la recherche d'une ou plusieurs étiologies possibles de l'état fébrile. Le traitement prescrit est fonction du résultat de la recherche de *Plasmodium*, de l'interrogatoire et de l'examen clinique. Des examens biologiques complémentaires peuvent être réalisés.

En pratique, les patients se présentent dans des états cliniques très divers, d'un état peu altéré à un état général très atteint. Le personnel soignant prend la mesure de la température et fait allonger les patients fébriles. L'administration d'un antipyrétique est la pratique la plus fréquente en attendant le résultat de la recherche de *Plasmodium*. Le plus souvent, l'examen clinique n'est pas pratiqué, même de manière très rapide. Se fiant à leurs impressions, les soignants attendent les résultats des analyses de recherche des *Plasmodium* pour examiner ou non les malades. Quand les résultats sont positifs pour le paludisme, ils se limitent à la prescription d'un traitement contre celui-ci. Peu de malades avec des résultats biologiques positifs sont sérieusement examinés. Cela dépend de leur état général. L'examen clinique est réservé à ceux présentant l'état le plus altéré.

Lorsque l'état du patient apparaît inquiétant (forte fièvre, frissons, abattement, altération de la conscience), un traitement antipaludique est prescrit même lorsque les examens parasitologiques sont négatifs. Le personnel soignant reste sur la conception de la possibilité de paludisme avec une goutte épaisse ou un TDR négatifs. En cas de goutte épaisse négative et lorsque l'état du patient semble sérieux, un antibiotique est associé au traitement antipaludique. Ceci est particulièrement observé en cas de toux ou de syndrome grippal.

La prescription par les soignants d'un traitement antipaludique et/ou d'un traitement antibiotique permet d'obtenir ces produits gratuitement à la pharmacie du centre de santé. Cependant, des ruptures dans l'approvisionnement en médicaments existent. Ces ruptures peuvent être longues, durant plusieurs semaines. La direction nationale de la Santé à Luanda peut avoir des

difficultés à assurer la maintenance des stocks. Le patient doit alors acheter les médicaments. Cet achat peut être effectué dans une pharmacie tenue par un pharmacien diplômé. Cependant, les produits antipaludiques et antibiotiques sont également disponibles dans le secteur informel, à des étals de marché ou dans des boutiques. Ils sont dans ce cas vendus à des prix proches de ceux des pharmacies mais surtout, ils peuvent être vendus au détail. Un traitement antipaludique par CTA coûtait en 2015 en pharmacie privée 2000 kwanza, soit environ 13,5 euro (1 euro = 150 kwanza en 2015).

Une observation particulière :

Une gestante de 40 ans au 3^{ème} trimestre de sa grossesse suit une prévention contre le paludisme par la sulfadoxine + pyriméthamine. Lors de sa deuxième consultation programmée et alors qu'elle n'était pas fébrile, une goutte épaisse a pour résultat une très faible parasitémie de 40 GRP/mm³. Attentive à sa santé et demandeuse de soins, la gestante a alors demandé un nouvel examen parasitologique montrant une parasitémie de 120 GRP/mm³ suivie d'une prescription d'artémether en injection. Un contrôle une semaine plus tard montrant une parasitémie persistante de 240 GRP/mm³, elle reçoit alors une prescription de Coartem® puis elle est traitée par de la quinine *per os* pendant une semaine. Elle a ensuite reçue une nouvelle prescription d'AL. Cet exemple, qui peut apparaître anecdotique, illustre la difficulté de compréhension des examens sanguins par le personnel soignant ainsi que par les patients. Dans ce cas précis, il signe un acharnement contre quelque chose qui n'était pas un paludisme clinique, vu la très faible densité parasitaire, mais peut-être aussi simplement des artefacts en microscopie, chez une consultante apyrétiq.

III - 1.2 Hôpital 28 de Agosto de la ville de Cabinda

Cet hôpital de moins de 100 lits et sans service de chirurgie reçoit les patients dans son service de consultations externes. Le malade qui arrive n'est pas véritablement examiné, surtout s'il explique avoir eu de la fièvre la veille ou le jour de la consultation. Après avoir reçu du paracétamol ou de la dipyronne injectable, les patients fébriles présentant l'aspect clinique le plus altéré sont envoyés au laboratoire pour des examens de routine (numération sanguine, recherche de *Plasmodium*). Ceux parmi les fébriles qui apparaissent peu malades reçoivent directement une prescription d'antipaludique sans examen sanguin. Cette prescription est fonction de l'impression clinique du soignant et de ses habitudes de travail. Elle peut associer un antibiotique, parfois plusieurs antibiotiques dans la même prescription, un corticoïde, un antihistaminique et un antipaludique. C'est une réponse purement symptomatique qui vise à traiter simultanément toutes les causes possibles de fièvre et les douleurs. Les médicaments doivent être achetés à l'extérieur du centre de santé.

La quinine *per os* peut être prescrite pour des accès palustres simples (malade conscient, parasitémie de l'ordre de 1000 GRP/mm³ de sang). D'autres malades en accès simple avec de faibles parasitémies reçoivent une prescription d'artémether sous forme injectable. Le choix entre ces deux thérapeutiques ne semble pas reposer sur des éléments objectifs cliniques ou parasitologiques. Par ailleurs, des malades ayant une goutte épaisse négative peuvent recevoir une

prescription d'AL associée à un antipyrétique. L'explication donnée par le personnel est qu'en zone endémique pour le paludisme, une goutte épaisse négative ne signifie pas ne pas avoir du paludisme. D'autre part, ces soignants tiennent peu compte du protocole de traitement du paludisme établi par le ministère de la Santé. Chacun prescrit selon ses habitudes. En cas d'atteinte marquée de l'état général associée à une goutte épaisse négative, les soignants ont cependant une attention plus grande pour la recherche d'une explication de l'état observé.

Au laboratoire de cet hôpital, le colorant de Giemsa est dilué dans de l'eau sans employer de solution tamponnée. La préparation est utilisée pendant toute une semaine. L'examen microscopique des gouttes épaisses est rapide, le plus souvent moins d'une minute, correspondant à l'observation d'une dizaine de champs. Cette rapide lecture ne permet pas l'affirmation avec certitude de la négativité de l'échantillon. Le résultat est cependant alors noté comme négatif et cela peut expliquer son manque de fiabilité selon le point de vue du personnel soignant.

III - 1.3 Centre de Santé de Lombo Lombo dans la ville de Cabinda

Ce centre public de consultations externes est ouvert à des patients de tous les âges. Cependant, les enfants sont majoritaires parmi les consultants. Comme dans les autres centres publics de santé en Angola, les consultations y sont gratuites. La plupart des enfants consultants sont décrits par leurs mères comme fébriles la veille du jour, sinon le jour même de la consultation. La réalisation d'un TDR ou d'une goutte épaisse n'est pas systématique. Elle dépend de l'impression du soignant ainsi que de la disponibilité du personnel de laboratoire. En cas de goutte épaisse positive, les patients, enfants ou adultes, sont traités dans les deux heures et restent dans le centre pendant ce temps. La quinine en perfusion intraveineuse est systématiquement utilisée lorsque la goutte épaisse montre une parasitémie élevée, sans précision sur la densité parasitaire - quel que soit l'état clinique et l'état de conscience des patients. La mise en place et le suivi des perfusions accaparent le temps et l'attention des infirmiers au détriment de l'examen des patients et de la recherche d'un diagnostic. Dans la majorité des cas, les enfants reçoivent une dose de charge de quinine puis ensuite une prescription pour continuer le même traitement *per os* à domicile.

Les soignants prescrivent également des CTA. Ils considèrent que les *Plamodium* sont devenus en partie résistants à l'association AL et ils prescrivent plus volontiers l'association AQ. Cette notion de résistance est basée sur le retour fréquent en consultation des malades pour les mêmes symptômes après un traitement par AL. La question de la prise effective du traitement antipaludique n'est pas posée au patient.

III - 1.4 Centre de santé de Chiweca dans la ville de Cabinda

Ce centre public de santé reçoit des consultants externes. Les malades peuvent y être gardés en observation pendant quelques jours. Ceux qui ne semblent pas sérieusement atteints, qui sont apyrétiqes, n'ont pas d'examen sanguin. Une goutte épaisse est le plus souvent réalisée pour les enfants fébriles. Ceux présentant une goutte épaisse négative reçoivent néanmoins une prescription d'antipaludiques, souvent l'association AQ. Un traitement en perfusion est décidé en cas d'atteinte marquée de l'état général. Le matériel de perfusion et les antipaludiques ne sont pas disponibles

dans le centre. Les familles doivent les acheter à l'extérieur, perdant ainsi parfois beaucoup de temps à la recherche parfois infructueuse de l'argent nécessaire.

III - 1.5 Centre de santé de Povo Grande dans la ville de Cabinda

Ce centre public de santé offre une consultation externe pour tous les âges. Un TDR est systématiquement effectué chez les enfants fébriles. Pour les adultes, cet examen dépend de l'aspect clinique. Le test TDR est gratuit, du moins tant qu'il est disponible. Le choix du TDR plutôt que celui de la goutte épaisse est lié au nombre important de consultants et le besoin d'avoir les résultats dans un délai court.

Les enfants présentant un état général altéré sont perfusés avec de la quinine quel que soit le résultat du TDR. Les autres enfants, dans un état clinique peu altéré et ayant un TDR positif reçoivent une prescription d'AL qu'ils doivent acheter. Les enfants peu malades et avec un TDR négatif ne reçoivent pas d'antipaludique.

III - 1.6 Service de pédiatrie de l'Hôpital provincial de la ville de Cabinda

Cet hôpital est l'hôpital de référence pour la province de Cabinda. Il reçoit aussi bien les cas simples que les cas compliqués. Sa fréquentation est importante.

Le triage des patients fébriles est fait par des infirmiers. En cas de fièvre peu élevée, un bain froid est donné, sinon, en cas de fièvre élevée, de la dipyrone injectable est utilisée. En cas de fièvre élevée ou de mauvais état général, ces malades sont prioritaires pour accéder à l'équipe soignante. Les médecins décident de la réalisation ou non d'examens de laboratoire selon l'aspect clinique et la disponibilité de personnel. Les TDR sont en général réservés aux malades à l'aspect général peu altéré. Du fait du grand nombre de consultants, un laboratoire est réservé à ces consultations externes. Ce grand nombre de consultants peut entraîner de longues attentes pour obtenir un résultat et beaucoup de consultants reçoivent des ordonnances de traitements antipaludiques sans avoir eu d'examen sanguin.

Le traitement habituel chez l'enfant est une perfusion de quinine. Le nombre élevé de malades oblige à perfuser très rapidement, en une heure, pour laisser la place aux autres patients. Le personnel soignant est trop occupé pour porter beaucoup d'attention à chacun. En une journée, nous avons observé 69 consultants dont 47 envoyés au laboratoire pour réalisation d'une goutte épaisse avec un résultat de 34 parasitémiés négatives, soit plus des deux tiers (72%). Une vingtaine de consultants sont partis avec une ordonnance d'AL, qu'ils devaient acheter. Aucun d'entre eux n'a reçu d'antipaludique à l'hôpital, le stock de médicaments antipaludiques pour les consultants externes étant alors en rupture (décembre 2014). Le jour suivant, sur 24 malades ayant eu un examen sanguin, tous les résultats de goutte épaisse étaient négatifs. Cependant, les enfants en salle d'observation ont été perfusés avec de la quinine sur décision du médecin de garde. La justification en était que ces enfants ne présentaient pas un bon état général.

Quelle est la valeur de la négativité de la goutte épaisse dans ce contexte ? Quel est le seuil de détection des hématozoaires ? Avec plus des deux-tiers des lames négatives chez des enfants fébriles vivant en zone d'endémie, soit le paludisme est habituellement extrêmement surévalué comme cause de fièvre dans ce contexte urbain, soit la technique de laboratoire n'est pas bonne.

Quoi qu'il en soit, le personnel soignant de cet hôpital de référence n'accorde pas une grande valeur à la négativité d'une goutte épaisse. Par contre, il accorde de la valeur aux TDR négatifs dans la mesure où ils ont été réalisés chez des patients dont l'état général n'est pas trop atteint.

III - 1.7 Hôpital municipal de Cacongo

Cacongo est un petit centre urbain situé dans la zone littorale, à 45 km au nord de la ville de Cabinda. L'hôpital municipal est le centre de santé le plus important dans l'agglomération. C'est un centre public délivrant des soins gratuitement.

Les patients consultent surtout le matin. Les jours du marché, le nombre de consultations augmente. En fonction de la présence de fièvre ou non, en fonction de l'aspect clinique du patient, et aussi en fonction de la disponibilité du laboratoire, une goutte épaisse est prescrite ou non. Il est également possible de faire des TDR. Mais le personnel a moins confiance dans ce test que dans l'examen microscopique. Une de ses explications est que le TDR n'est pas quantitatif tandis que la goutte épaisse permet d'avoir une idée approximative de la densité parasitaire. L'unique technicien de laboratoire peut effectuer jusqu'à 55 examens parasitologiques par jour.

Le choix de l'antipaludique dépend en partie de la densité parasitaire observée. L'association AL est utilisée en cas de faible densité parasitaire et d'état général peu altéré ; une perfusion de quinine est effectuée dans les autres cas.

Les traitements antipaludiques sont en principe gratuits. En cas de rupture dans l'approvisionnement, une partie de la population est réticente à les acheter ou dispose difficilement de la somme nécessaire. S'il est nécessaire d'acheter des médicaments, la majorité de la population se procure les antipaludiques chez les vendeurs du marché ou les vendeurs ambulants.

III - 1.8 Aire de santé de Buco Zau

Nous avons mené nos observations dans les deux hôpitaux de référence de l'aire de santé de Buco Zau située en zone forestière, l'hôpital Alzira de Fonseca et l'hôpital général.

A l'hôpital Alzira de Fonseca, le service de triage fonctionne bien. Les enfants fébriles sont envoyés directement auprès du médecin pour une prise en charge tandis que les enfants apyrétiques attendent leur tour. La demande d'examens de laboratoire dépend de l'état général du patient. Le TDR est le test le plus utilisé pour le diagnostic de paludisme. Des ruptures d'approvisionnement de ce test peuvent survenir tandis que le Giemsa pour les colorations est toujours présent. En cas de test négatif, il n'y a en général pas de prescription d'antipaludiques. En cas de positivité du TDR, une goutte épaisse de contrôle est demandée, en particulier pour évaluer la densité parasitaire. Les

traitements sont en principe délivrés gratuitement sur place. En cas d'indisponibilité des médicaments, les familles achètent les médicaments dans une pharmacie locale. En mars 2016, en période de pluie intense, parmi 70 malades reçus en une journée, nous avons observé 35 cas de paludisme.

A l'hôpital général de Buco Zau, enfants et adultes sont mêlés dans une seule salle de triage où s'effectuent également des activités tout venant de surveillance et de prévention pour les enfants. Les patients fébriles sont prioritaires pour le laboratoire. L'examen de goutte épaisse est le test le plus pratiqué. L'unique technicien de laboratoire examine environ 50 gouttes épaisses par jour et il est probablement débordé par l'excès de ce travail de routine. Les résultats arrivent avec retard. En cas de résultat positif, le diagnostic n'est pas plus approfondi et un antipaludique est prescrit. Et en cas de goutte épaisse négative, un traitement antipaludique est également souvent prescrit.

III - 1.9 Aire de santé de Belize

Cette aire de santé, située en zone forestière faiblement peuplée, dispose d'un seul hôpital sans activité chirurgicale. Il permet le triage et le transfert des cas sérieux à l'hôpital provincial de la ville de Cabinda.

Le triage des patients externes est effectué par un seul soignant qui vient parfois d'effectuer la garde de la nuit précédente. Il est amené à donner les premiers soins et à diriger les patients vers le laboratoire. Selon ce soignant, les malades sont particulièrement nombreux en saison des pluies et l'utilisation du laboratoire n'est alors pas systématique. Effectivement, en salle de pédiatrie, à cette période, il y a deux enfants par lit. Des enfants sont également hospitalisés en salle pour les femmes adultes. Le registre montre que des antipaludiques sont prescrits sans recherche biologique. En période sèche, les consultants seraient moins nombreux et l'utilisation du laboratoire plus systématique.

L'observation clinique est très superficielle lorsque le patient est conscient, plus approfondie lorsqu'il ne l'est pas. Dans ce cas et avec une goutte épaisse négative, une autre étiologie est envisagée.

Au laboratoire, en mars 2016, les tests TDR utilisés sont périmés depuis mars 2015. Pour la réalisation des gouttes épaisses, de l'eau de condensation des climatiseurs est employée pour préparer les colorants car elle est considérée comme de l'eau distillée propre et bonne à cet emploi. Du fait du manque de lames de verre, celles-ci sont réutilisées après lavage peut-être pendant une année. L'unique technicien de ce laboratoire peut être amené à examiner jusqu'à 70 lames par jour. Un examen de goutte épaisse est effectué quand le TDR est positif. Un TDR négatif est considéré comme la preuve de l'absence de paludisme.

La prescription d'antipaludiques, CTA ou quinine, semble plus dépendre des habitudes des soignants que d'éléments objectifs.

En résumé de ces observations sur les pratiques des personnels de santé

Les observations des pratiques dans ces centres de santé sont résumées dans le tableau III.

L'approche clinique du diagnostic de paludisme

- Le paludisme est l'explication la plus fréquente des accès fébriles par les soignants.
- Les examens cliniques, rarement effectués, sont souvent réservés aux patients présentant les aspects les plus graves.

Le diagnostic biologique de paludisme

- Le choix de la technique de diagnostic biologique, TDR ou goutte épaisse, apparaît dépendre en premier lieu de la disponibilité en matériel et en personnel de laboratoire.
- Le test TDR est considéré comme peu fiable et il est souvent réservé aux patients fébriles ne présentant pas une atteinte marquée de l'état général.
- En cas de négativité du TDR, la majorité des soignants considèrent qu'il peut y avoir une infection palustre.
- En cas de positivité du TDR, une goutte épaisse est souvent pratiquée avec l'idée d'avoir ainsi une estimation de la densité parasitaire.
- Des tests TDR périmés depuis une année sont utilisés au moins dans une des structures visitées.
- De l'eau non tamponnée prise au robinet ou dans la condensation des climatiseurs est utilisée pour préparer une fois par semaine la solution colorante de Giemsa.
- Les colorations par le Giemsa sont faites très rapidement, moins de cinq minutes, avec un colorant trop concentré.
- Les lectures des gouttes épaisses sont par nécessité très rapides, un seul technicien pouvant être amené à en regarder plus de 50 par jour de travail.
- Une très faible parasitémie à la goutte épaisse n'entraîne pas de doute sur la responsabilité du paludisme dans l'étiologie d'une fièvre.
- Beaucoup de soignants considèrent qu'une goutte épaisse négative ou un TDR négatif ne sont pas la preuve de l'absence de paludisme.

Le traitement des accès palustres

- Beaucoup de soignants considèrent qu'une goutte épaisse négative ou un TDR négatif ne sont pas la preuve de l'absence de paludisme.
- La grande majorité des patients fébriles ou suspects de l'avoir été sont traités pour paludisme, quels que soient les résultats de laboratoire.
- Les soignants prescrivent des antipaludiques selon leurs habitudes en tenant peu compte des protocoles nationaux présentés par le ministère de la Santé.
- Beaucoup de soignants considèrent qu'il existe des résistances de *P. falciparum* aux dérivés d'*Artemisia*, en particulier à l'association AL.

- Des ruptures dans la disponibilité en traitements antipaludiques surviennent. Cette rupture peut durer plusieurs semaines.
- Les traitements antipaludiques, en particulier par les CTA, sont disponibles dans les pharmacies privées ainsi que chez les vendeurs informels.
- Le prix de ces traitements est élevé pour la majorité de la population.

Tableau III : Prise en charge de patients fébriles dans des centres de santé de la province de Cabinda

Centres de santé	Contexte	Patients reçus	Recherche <i>Plasmodium</i> chez fébriles	Technique utilisée	Traitement si résultat positif	Traitement si résultat négatif	Accès aux traitements
Centre maternel et infantile	Urbain	Enfants	Systématique	TDR ou GE selon disponibilités	AL si malade pas inquiétant. Quinine sinon.	AL ou quinine si malade inquiétant.	Gratuits si disponibles, sinon achat extérieur
28 de Agosto	Urbain	Enfants et adultes	Pas systématique	GE	AL si malade pas inquiétant. Quinine ou artéméther si malade inquiétant.	AL	Gratuits si disponibles, sinon achat extérieur
Lombo Lombo	Urbain	Enfants et adultes	Pas systématique	TDR ou GE selon disponibilités	Quinine si malade inquiétant.	AL ou AQ	Gratuits si disponibles, sinon achat extérieur
Chiweca	Urbain	Enfants et adultes	Systématique	GE	AL si malade pas inquiétant. Quinine ou artéméther si malade inquiétant	AQ	Achat extérieur
Povo Grande	Urbain	Enfants et adultes	Systématique	TDR	AL si malade pas inquiétant. Quinine si malade inquiétant	AL ou quinine si malade inquiétant	Gratuits si disponibles, sinon achat extérieur
Hôpital provincial	Urbain	Enfants	Pas systématique	TDR si bon aspect du malade. GE si aspect altéré	AL si malade pas inquiétant. Quinine si malade inquiétant	Pas de traitement si malade pas inquiétant.	Gratuits si disponibles, sinon achat extérieur
Cacongo	Semi-urbain	Enfants et adultes	Pas systématique	TDR ou GE selon aspect du malade.	AL si faible densité parasitaire. Quinine si malade inquiétant.	Pas de traitement si malade pas inquiétant.	Gratuits si disponibles, sinon achat extérieur
Buco Zau	Rural forestier	Enfants et adultes	Pas systématique	GE préférée au TDR	AL si faible densité parasitaire. Quinine si malade inquiétant.	Pas de traitement si malade pas inquiétant.	Gratuits si disponibles, sinon achat extérieur
Belize	Rural forestier	Enfants et adultes	Pas systématique	GE préférée au TDR	AL si faible densité parasitaire. Quinine si malade inquiétant.	Pas de traitement si malade pas inquiétant.	Gratuits si disponibles, sinon achat extérieur

III – 2 Qualité, interprétation et incidences thérapeutiques des résultats des examens parasitologiques

Les enfants inclus dans cette étude, du 11 juillet au 14 octobre 2014, sont des consultants externes du Centre de santé maternelle et infantile et du Centre de santé de Lombo Lombo, tous deux situés dans la ville de Cabinda. La plupart sont suspects de souffrir de paludisme, soit parce qu'ils sont fébriles au moment de la consultation, soit parce que leur accompagnant décrit un épisode de fièvre dans les heures précédentes. Des adolescents et des adultes consultant dans ces centres de santé ont également été inclus dans l'étude. Les données prises en compte sont :

- Age, sexe.
- Motifs de consultation, symptômes.
- Résultats du test rapide de diagnostic du paludisme.
- Résultat de l'observation de la goutte épaisse dans le centre de santé.
- Diagnostic et traitements prescrits.
- Résultats de la lecture ultérieure d'un frottis et d'une goutte épaisse par un observateur externe à Marseille.

Les résultats des TDR sont exprimés en positif ou négatif sans référence aux espèces plasmodiales.

Les résultats des gouttes épaisses lues dans les centres de santé sont exprimés en présence ou non de *Plasmodium* avec une forte ou une faible densité de parasites, sans référence aux espèces plasmodiales ni de précision sur la manière dont est évaluée ces densités.

Les résultats des frottis et gouttes épaisses lus en contrôle à Marseille sont exprimés en absence de *Plasmodium*, présence de *Plasmodium*, espèces plasmodiales, densités parasitaires.

III 2.1 Comparaisons des résultats des TDR et de la lecture des examens microscopiques du sang

III 2.1.1 - Comparaison préalable chez 198 consultants entre les résultats des gouttes épaisses lues à Cabinda et la lecture de contrôle des frottis et gouttes épaisses à Marseille.

Parmi les 79 gouttes épaisses considérées positives chez 198 consultants à Cabinda, 60 soit 76 % sont jugées négatives lors de la lecture de contrôle des frottis et gouttes épaisses à Marseille. Seulement un quart des résultats microscopiques positifs à Cabinda est confirmé. Il existe un net excès de positivité dans la lecture des gouttes épaisses à Cabinda (tableau IV). Par contre, il apparaît une très bonne cohérence en cas de négativité trouvée à Cabinda puisque un seul échantillon sur 119 est trouvé positif à Marseille.

Les densités parasitaires des 28 étalements sanguins positifs se montrent inférieures 7 fois à 2000 GRP/mm³ et 13 fois égales ou supérieures à 2000 GRP/mm³. Seul *P. falciparum* a été observé au cours des études.

Tableau IV : Comparaison chez 198 consultants entre les gouttes épaisses lues à Cabinda et les observations microscopiques des frottis et gouttes épaisses lus en contrôle à Marseille

Gouttes épaisses lues à Cabinda	Frottis et gouttes épaisses lues à Marseille		Total
	Négatif	Positif	
Négatives	118	1	119
Positives	60	19	79
Total	178	20	198

III 2.1.2 – Comparaison chez 198 consultants des résultats des TDR et de la lecture de contrôle des frottis et gouttes épaisses à Marseille

Parmi les 198 prélèvements contrôlés, la négativité des TDR est confirmée en microscopie optique pour 99,3% des cas : la négativité des TDR est un résultat fiable. Par ailleurs, 29 échantillons considérés comme négatifs en contrôle sur 178 (16%) correspondent à des TDR positifs (Tableau V). Les TDR mettent en évidence du matériel antigénique de *Plasmodium*. Il est donc possible d'observer davantage de cas positifs avec les TDR qu'en microscopie optique. En microscopie, uniquement *P. falciparum* a été observé au cours de ce contrôle.

Tableau V : Comparaison chez 198 consultants entre les résultats des TDR et des observations microscopiques des frottis et gouttes épaisses en contrôle à Marseille

TDR	Microscopie			Total
	Négatif	Positif < 2000 GRP	≥ 2000 GRP	
Négatif	149	1	0	150
Positif	29	6	13	48
Total	178	7	13	198

Si on considère que la lecture microscopique de contrôle donne les résultats vrais, la sensibilité des TDR est de 95%, leur spécificité de 84%, leur valeur prédictive positive de 40% et leur valeur prédictive négative de 99%. Cette VPN est le résultat intéressant du point de vue du soignant : lorsqu'un TDR est négatif, la lecture microscopique ultérieure confirmant cette négativité et l'absence de paludisme doit être considérée comme réelle.

III 2.1.3 – Comparaison chez 198 consultants des résultats des TDR et de la lecture des gouttes épaisses à Cabinda

Parmi les 150 échantillons avec un TDR négatif chez les 198 consultants, 39 soit 26% correspondent à une goutte épaisse considérée sur place comme positive dans les centres de santé de Cabinda. Parmi les 48 échantillons avec un TDR positif, 8 soit 17 % correspondent à des gouttes épaisses jugées négatives sur place (Tableau VI). Un test de khi² inférieur à 0,00001 confirme ce

que fait apparaître le tableau, une grande incohérence dans les résultats entre les résultats des TDR et ceux en microscopie effectués sur place au moment des consultations.

Tableau VI : Comparaison chez 198 consultants entre les résultats des TDR et la lecture de gouttes épaisses à Cabinda

	Gouttes épaisses lues à Cabinda		
	Négatifs	Positifs	Total
TDR négatifs	111	39	150
TDR positifs	8	40	48
Total	119	79	198

La comparaison de 809 TDR et gouttes épaisses observées sur place confirme cette observation. 23,4% des TDR négatifs correspondent à des gouttes épaisses jugées positives. 33,3% des TDR positifs correspondent à des gouttes épaisses jugées négatives (tableau VII). Il y a à l'évidence une incohérence à mettre *a priori* sur le compte d'erreurs de lecture microscopique des gouttes épaisses à Cabinda, si ce n'est la possibilité d'erreurs dans l'interprétation de la lecture des résultats des TDR.

Tableau VII : Comparaison entre les résultats des TDR et les lectures de gouttes épaisses chez 809 consultants à Cabinda

TDR	Gouttes épaisses		Total
	Négatif	Positif	
Négatif	521	159	680
Positif	43	86	129
Total	564	245	809

III 2.2 – Pratiques diagnostiques et thérapeutiques

III 2.2.1 - Chez des enfants au Centre de santé maternelle et infantile à Cabinda.

Les observations portent sur 697 consultants dont les âges vont du nouveau-né au dixième anniversaire (325 filles et 372 garçons). Les principaux symptômes ou motifs de consultation retenus par les soignants sont :

- Fièvre : 423 cas
- Grippe : 89 cas
- Toux : 84 cas
- Céphalées : 19 cas
- Vomissements : 10 cas.

Tous ces enfants ont bénéficié d'un TDR à la recherche de *Plasmodium* : 591 TDR sont négatifs (84,8%) et 106 sont positifs. Tous ont également un examen microscopique de goutte épaisse réalisé dans le temps de la consultation : 483 sont négatifs (69,4%) et 214 sont positifs dont 14 fortement positifs (pas de précision sur le calcul de la densité parasitaire) (Tableau VIII).

Tableau VIII : Comparaison entre les TDR et les observations de gouttes épaisses de 697 enfants consultant dans le Centre de santé maternelle et infantile de Cabinda

TDR	Gouttes épaisses			Total
	Négatif	Positif	Densité élevée	
Négatif	452	135	4	591
Positif	31	65	10	106
Total	483	200	14	697

Parmi les 591 TDR négatifs, 139 sont considérés positifs en microscopie (23,5%) dont 4 avec une forte densité parasitaire. Parmi les 106 TDR positifs, 31 sont considérés négatifs en microscopie (29%). La discordance entre les résultats des tests biologiques est évidente.

Dans ces conditions, quel test a une signification pour les soignants ? Lequel est utilisé par eux pour décider de leurs diagnostics ?

Les principaux diagnostics portés par les soignants sont :

Grippe :	270 cas
Paludisme :	189 cas
Syndrome paludo-grippal :	136 cas
Parasitose intestinale :	10 cas
Infection respiratoire aigue :	8 cas
Rougeole associée à un paludisme :	2 cas

Le diagnostic de grippe regroupe tous les syndromes grippaux ou pseudo-grippaux. Le diagnostic de « syndrome paludo-grippal » signifie que face à une fièvre, le soignant n'a pas établi de diagnostic et qu'il considère que l'épisode fébrile peut être dû au paludisme, à une infection virale ou aux deux simultanément.

Ces diagnostics sont-ils en lien avec les résultats des examens sanguins (Tableau IX) ?

Tableau IX : Principaux diagnostics chez des enfants de moins de dix ans dans le Centre de santé maternelle et infantile de Cabinda, résultats des TDR paludisme et de l'observation des gouttes épaisses

	Grippe	Paludisme	Syndrome paludo-grippal	Parasitose intestinale	IRA*	Rougeole associée au paludisme
GE négative	252	62	80	10	8	1
GE positive	16	116	56	0	0	1
GE positive +	2	11	0	0	0	0
TDR négatif	264	110	119	10	8	2
TDR positif	6	79	17	0	0	0

*Insuffisance respiratoire aigue

En regroupant tous les diagnostics de paludisme associés ou non à une autre pathologie, on observe qu'en cas de goutte épaisse négative, le diagnostic de paludisme est quand même retenu dans 35% des cas et que 9% des gouttes épaisses positives sont associées à un diagnostic autre que le paludisme. En cas de TDR négatif, le diagnostic de paludisme est quand même retenu dans 45% des cas. 6% des TDR positifs sont associés à un diagnostic autre que le paludisme (Tableau X).

Tableau X : Diagnostics de paludisme associé ou non à d'autres pathologies chez des enfants de moins de dix ans établis par les soignants du Centre de santé maternelle et infantile de Cabinda en fonction des résultats des TDR paludisme et de l'observation des gouttes épaisses

	Absence de paludisme	Paludisme
GE négative	270	143
GE positive	19	184
TDR négatif	282	231
TDR positif	6	96

Parmi les 189 diagnostics de paludisme sans association à une autre pathologie, 62 ont une goutte épaisse négative (33%) et 110 un TDR négatif (58%). En additionnant tous les diagnostics de paludisme associés ou non à une autre pathologie, parmi les 327 diagnostics, 143 ont une goutte épaisse négative (44%) et 231 ont un TDR négatif (71%). Les résultats des TDR sont encore moins pris en compte que ceux de l'observation microscopique pour établir le diagnostic de paludisme.

Dans ces conditions, quelle signification et surtout quelle utilité pour le choix du diagnostic ont un examen microscopique de goutte épaisse et/ou un test de diagnostic rapide de paludisme ?

Les traitements prescrits pour ce qui est considéré comme un accès palustre, associé ou non à une autre pathologie, sont :

Association artemether-lumefantrine :	87 cas
Association artesunate sulfadoxine-pyriméthamine :	9 cas
Quinine parentérale :	41 cas
Artemether parenteral :	21 cas
Manalaria® :	4 cas

Les antipaludiques CTA sont ceux disponibles à Cabinda avec leurs divers noms commerciaux. Manalaria® est une phytothérapie produite en RDC présentée comme issue de la pharmacopée traditionnelle et composée d'extraits de *Nauclea latifolia* et de *Cassia occidentalis*.

Parmi les 243 diagnostics cliniques de paludisme, associé ou non à une autre pathologie, et dont le traitement est connu, 162 soit 66% ont reçu un traitement antipaludique.

Parmi les 135 diagnostics autres que paludisme dont le traitement est connu, 4 ont reçu un traitement antipaludique.

Le choix d'utilisation de tel ou tel antipaludique et la voie d'utilisation sont-ils liés aux résultats des examens sanguins (Tableaux XI et XII) ?

Tableau XI : Traitements antipaludiques prescrits chez 169 enfants de moins de dix ans dans le Centre de santé maternelle et infantile de Cabinda en fonction des résultats des TDR paludisme et de l'observation des gouttes épaisses dans le temps de la consultation

	Artemether-lumefantrine (oral)	Artesunate SP (oral)	Quinine (injectable)	Artemether (injectable)	Manalaria® (oral)
TDR négatif	54	9	20	16	2
TDR positif	34	1	25	6	2
GE négative	19	0	4	2	0
GE positive	64	10	39	20	4
GE positive +	5	0	2	0	0

Tableau XII : Répartition des traitements par CTA oraux ou injectables prescrits chez 169 enfants de moins de dix ans dans le Centre de santé maternelle et infantile de Cabinda en fonction des résultats des TDR paludisme et de l'observation des gouttes épaisses

	CTA oraux	Antipaludiques injectables
TDR négatif	63	36
TDR positif	35	31
GE négatives	19	6
GE positives	79	61

Parmi les enfants qui reçoivent un traitement antipaludique CTA sous forme orale, 64% ont un TDR négatif et 75% une goutte épaisse négative. Parmi les enfants qui reçoivent un traitement antipaludique sous forme injectable, 54% ont un TDR négatif et 9% une goutte épaisse négative.

Le choix de la forme orale apparaît plutôt réservée aux enfants avec des tests de diagnostic rapide négatifs, et le contraire pour la forme injectable, sans que cette tendance puisse être considérée comme significative ($p = 0,05$).

III 2.2.2 Chez des adolescents et des adultes au Centre de santé de Lombo Lombo

Les observations portent sur des consultants ayant passé leur dixième anniversaire, soit 86, majoritairement dans l'adolescence (10 – 56 ans, âge médian 13 ans) et vus dans le Centre de santé de Lombo Lombo.

Les principaux symptômes ou motifs de consultation retenus par les consultants sont :

Fièvre :	40 cas
Grippe, toux :	25 cas
Céphalées :	9 cas
Non précisé :	12 cas

Ces 86 consultants ont eu un TDR à la recherche de *Plasmodium* : 70 TDR sont négatifs (81%) et 16 sont positifs. Tous ont également un examen microscopique de goutte épaisse : 67 sont négatifs (78%) et 19 sont positifs (Tableau XIII).

Tableau XIII : Comparaison entre les TDR et les observations de gouttes épaisses chez 86 adolescents et adultes consultant au Centre de santé de Lombo Lombo.

TDR	Gouttes épaisses		Total
	Négatif	Positif	
Négatif	56	14	70
Positif	11	5	16
Total	67	19	86

Parmi les 70 TDR négatifs, 14 sont considérés positifs en microscopie (20%). Parmi les 16 TDR positifs, 11 sont considérés négatifs en microscopie. Comme pour les enfants, la discordance entre les résultats selon les techniques utilisées est évidente.

Les principaux diagnostics portés par les soignants sont :

Grippe :	31 cas
Paludisme :	24 cas
Syndrome paludo-grippal :	19 cas
Non précisé :	12 cas

Ces diagnostics sont-ils en lien avec les examens sanguins (Tableau XIV) ?

Tableau XIV : Principaux diagnostics établis chez des adolescents et des adultes au Centre de santé de Lombo Lombo en fonction des résultats des TDR paludisme et de l'observation des gouttes épaisses sur place

	Grippe	Paludisme	Syndrome paludo-grippal
GE négative	30	11	16
GE positive	1	13	3
TDR négatif	29	14	16
TDR positif	2	10	3

En regroupant tous les diagnostics de paludisme associés ou non à une autre pathologie, on observe qu'en cas de goutte épaisse négative, le diagnostic de paludisme, éventuellement associé à un syndrome grippal, est retenu dans 47% des cas. En cas de TDR négatif, ce diagnostic est retenu dans 51% des cas. La négativité des tests biologiques n'est donc pas prise en compte une fois sur deux (Tableau XV) :

Tableau XV : Diagnostics de paludisme associé ou non à d'autres pathologies chez des adolescents et des adultes dans le Centre de santé de Lombo Lombo en fonction des résultats des TDR paludisme et de l'observation des gouttes épaisses sur place

	Absence de paludisme	Paludisme
GE négative	30	27
GE positive	1	16
TDR négatif	29	30
TDR positif	2	13

Les traitements prescrits pour les cas considérés comme un accès palustre, associé ou non à une autre pathologie, sont :

Association artemether-lumefantrine :	16 cas
Association artesunate sulfadoxine-pyriméthamine :	1 cas
Quinine parentérale :	1 cas
Artemether parenteral :	1 cas
Manalaria® :	5 cas

Parmi les 31 diagnostics autres que paludisme et dont le traitement est connu, 3 reçoivent un traitement antipaludique.

Le choix d'utilisation de tel ou tel antipaludique et de sa forme d'utilisation est-il lié aux résultats des examens sanguins (Tableaux XVI et XVII) ?

Tableau XVI : Traitements antipaludiques prescrits chez des adolescents et des adultes dans le Centre de santé de Lombo Lombo en fonction des résultats des TDR paludisme et de l'observation des gouttes épaisses

	Artemether-lumefantrine (oral)	Artesunate + SP (oral)	Quinine (injectable)	Artemether (injectable)	Manalaria® (oral)
TDR négatif	12	1	1	2	6
TDR positif	5	0	1	1	0
GE négative	7	0	0	1	5
GE positive	10	1	2	2	1

Tableau XVII : Répartition des traitements par CTA oraux ou injectables prescrits chez des adolescents et des adultes dans le Centre de santé Lombo Lombo en fonction des résultats des TDR paludisme et de l'observation des gouttes épaisses

	CTA oraux	Antipaludiques injectables
TDR négatif	13	3
TDR positif	5	2
GE négatives	7	1
GE positives	11	4

Parmi les adolescents et adultes qui reçoivent un traitement antipaludique CTA oral, 13 sur 18 ont un TDR négatif et 7 sur 18 une goutte épaisse négative. Parmi ceux qui reçoivent un traitement antipaludique sous forme injectable, 3 sur 5 ont un TDR négatif et 1 sur 5 une goutte épaisse négative. Les résultats des examens sanguins ne semblent pas intervenir dans le choix des traitements ni de leur forme.

III 2.3 Etude complémentaire en pédiatrie à l'Hôpital provincial de Cabinda

Une étude complémentaire, uniquement biologique, a été réalisée en décembre 2015 dans le service de consultations externes de pédiatrie de cet hôpital de référence. L'équipe soignante effectuait son travail selon ses habitudes tout en faisant, pour l'étude, systématiquement un TDR et un examen de goutte épaisse. En parallèle, des étalements sanguins supplémentaires (frottis et goutte épaisse) ont permis leur lecture pour un contrôle ultérieur à Cabinda. En deux matinées de travail, 50 observations ont été réalisées chez des enfants âgés de 1 mois à 14 ans (âge médian 4 ans). Ces enfants consultaient pour un accès fébrile.

Les TDR ont été négatifs pour 21 enfants, positifs pour 29. Les examens de gouttes épaisses réalisés extemporanément à l'hôpital ont été dans ce cas très cohérents avec les résultats des TDR (Tableau XVIII). Tous les TDR négatifs ont correspondu à des gouttes épaisses négatives. Les densités parasitaires établies par le personnel de l'hôpital atteignaient jusqu'à 16 000 GRP/mm³. Elles sont regroupées pour leur analyse en classes (1 < 1000 GRP/mm³, 2 < 5000 GRP/mm³, 3 ≥ 5000 GRP/mm³).

Tableau XVIII : Résultats des TDR et observations microscopiques de gouttes épaisses réalisées en consultation externe de pédiatrie à l'Hôpital provincial de Cabinda en décembre 2015

	Gouttes épaisses			
	Négatives	Positives 1	Positives 2	Positives 3
TDR négatif	21	0	0	0
TDR positif	0	20	0	9

Pour la majorité des examens microscopiques positifs réalisés à l'hôpital provincial, les densités parasitaires sont faibles, inférieures à 1000 GRP/mm³. Leur contrôle ultérieur a confirmé les parasitémies avec cependant des valeurs plus élevées de densité parasitaire au laboratoire de l'Ecole de Santé de Cabinda (Figure 7).

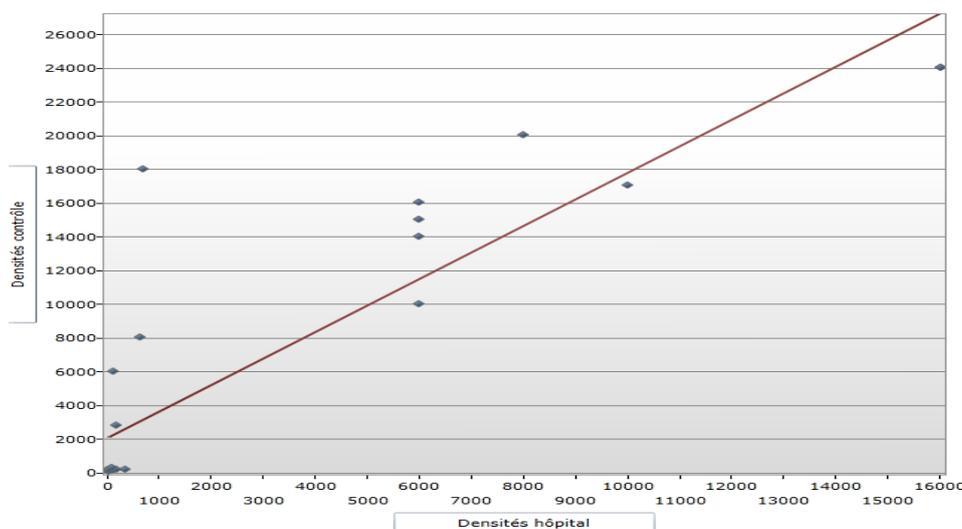


Figure 7 : Corrélation entre les densités parasitaires observées à l'Hôpital provincial et leur contrôle à l'Ecole de Santé de Cabinda

En résumé de ces observations sur la qualité, l'interprétation et les incidences thérapeutiques des résultats parasitologiques

Il apparaît une grande incohérence entre les résultats des TDR réalisés au Centre de santé maternelle et infantile dans la ville de Cabinda et les résultats des gouttes épaisses réalisées sur place lors de la consultation des patients : sur 809 observations, 23,4 % des TDR notés négatifs correspondent à des gouttes épaisses notées positives et 33,3 % des TDR positifs correspondent à des gouttes épaisses négatives. Un TDR positif peut effectivement correspondre à une goutte épaisse négative puisqu'il met en évidence du matériel parasitaire pouvant persister dans le sang après disparition des hématozoaires pendant plusieurs semaines (9). Mais un faux négatif avec un TDR de qualité et bien réalisé est une exception, qui ne peut expliquer une telle discordance avec les gouttes épaisses observées localement.

Lors de l'observation microscopique ultérieure à Marseille de frottis et gouttes épaisses réalisés spécialement pour notre étude, parmi les 150 TDR négatifs, un seul est trouvé positif en microscopie. Il existe donc une très bonne cohérence entre les résultats négatifs des TDR et la microscopie lorsqu'elle est bien réalisée. Et parmi les 48 TDR positifs, 29 sont trouvés négatifs en microscopie, pouvant correspondre à des échantillons sanguins soit indemnes de parasites et provenant de patients traités, soit à de très faibles parasitémies qui n'ont pas été vues au microscope.

En comparant les observations microscopiques réalisées à Cabinda et celles vues en contrôle à Marseille, il apparaît une très bonne cohérence en cas de négativité (un seul échantillon trouvé positif en contrôle sur 119 étiquetés négatifs à Cabinda) et une très grande différence en cas de positivité : parmi les 79 échantillons positifs à Cabinda, 60 sont trouvés négatifs en contrôle à Marseille, soit 76 %. Seulement un quart des résultats positifs est confirmé. Il existe un excès de positivité dans la lecture des gouttes épaisses à Cabinda.

Il est donc raisonnable d'affirmer le peu de fiabilité des examens microscopiques réalisés sur place, particulièrement en cas de positivité. Les techniciens, qui disposent de peu de temps, tendent à trouver des parasites là où il n'y en a pas.

Dans le cas de l'observation complémentaire de 50 enfants à l'Hôpital provincial de Cabinda, il existe une parfaite cohérence entre les résultats des TDR et ceux des examens microscopiques réalisés sur place. Cet hôpital de référence a des capacités de travail meilleures que celles de la majorité des centres de soins dans la province. D'autre part, le fait que ce travail ait été réalisé dans le cadre d'une étude a pu amener les microscopistes à être plus attentifs que d'habitude et à tenir compte des résultats des TDR, qu'ils n'ignoraient probablement pas.

Dans la pratique des soins au Centre de Santé maternelle et infantile chez les 697 enfants, le diagnostic de paludisme est retenu dans 33% des cas de gouttes épaisses négatives tandis que 12% des gouttes épaisses positives sont associées à un diagnostic autre que le paludisme. En cas de TDR négatif, 43 % sont associés à un diagnostic de paludisme. Chez les 86 adolescents et les adultes étudiés, ce sont 47 % des gouttes épaisses négatives et 51 % des TDR négatifs qui sont associés à

un diagnostic de paludisme. A l'évidence, les soignants font peu confiance aux résultats des examens microscopiques, en particulier lorsqu'ils sont négatifs. Et ils ont encore moins confiance dans le résultat des TDR négatifs. Dans ces conditions, est-il pertinent de réaliser ces examens consommateurs de matériel et de temps de travail ?

Parmi les 243 diagnostics de paludisme, associé ou non à une autre pathologie, chez des enfants, un tiers ne reçoit pas de traitement antipaludique. Ces diagnostics de « paludisme » sont-ils vraiment considérés comme des accès palustres par les soignants ou bien le mot « paludisme » est-il un mot fourre-tout pour désigner un accès fébrile, quelle qu'en soit l'étiologie et sans référence à l'infection par les hématozoaires ?

Parmi les 162 enfants traités pour paludisme, 72 % reçoivent un traitement avec un dérivé d'*Artemisia* associé ou non à un autre antipaludique, 25 % de la quinine et 3 % une phytothérapie à l'effet antipaludique non démontré. Les critères de choix des médicaments et de leur forme galénique n'apparaissent pas dans le cadre de cette étude. Ils demanderaient une observation clinique plus approfondie.

Chez les adolescents et adultes avec un diagnostic de paludisme, les dérivés d'*Artemisia* sont utilisés dans la majorité des cas (18/24) tandis que la phytothérapie apparaît en deuxième position (5/24).

Les résultats des traitements des patients inclus dans notre étude n'ont malheureusement pas pu être connus car il était difficile de retrouver ces consultants externes. Cette absence est une faiblesse certaine de notre travail.

Cette étude a été publiée dans le Bulletin de la Société de Pathologie exotique (2018, 111 : 109-113).

Diagnostic des accès fébriles chez des enfants de la ville de Cabinda (Angola)

Diagnosis of Children's Fever Attacks in Health Facilities in the City of Cabinda (Angola)

M. Muila · P. Gazin

Reçu le 25 mars 2018 ; accepté le 25 mai 2018
© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2018

Résumé Selon les recommandations de l'OMS, les traitements antipaludiques ne doivent être prescrits qu'en cas de confirmation biologique des accès palustres. Afin de mieux connaître la démarche diagnostique des accès fébriles chez les enfants ainsi que la prescription de médicaments antipaludiques, une enquête a été réalisée dans deux centres de santé de la ville de Cabinda (Angola) en 2014. Les diagnostics établis par les soignants et leurs prescriptions ont été analysés en fonction des résultats des tests rapides (TDR) et des examens sanguins microscopiques réalisés chez 787 enfants consultant ces centres pour fièvre. Le diagnostic de paludisme, seul ou associé à d'autres maladies, est établi chez la moitié des enfants bien qu'un TDR ne soit positif que chez 16 % d'entre eux. Les soignants n'ont pas confiance dans le résultat des tests, en particulier en cas de négativité d'un TDR. Accès fébriles et accès palustres paraissent être souvent confondus en une même entité. Les autres causes de fièvre sont peu recherchées et les médicaments antipaludiques sont sur-prescrits. La formation des soignants et leur supervision par des médecins expérimentés sont nécessaires pour un bon usage des médicaments antipaludiques.

Mots clés Fièvre · Enfants · Paludisme · Diagnostic · TDR · Traitement · Cabinda · Angola · Afrique australe

Abstract According to WHO recommendations, antimalarial drugs should be used only after a biological confirmation of a malaria attack. In order to better understand the diagnosis decision-making and the use of the malaria tests (immunochromatographic test RDT and direct microscope observation), a survey was carried out in two health facilities in the

city of Cabinda, Angola in 2014. Diagnosis and drug prescriptions by the health staff were observed in 787 febrile children. It clearly appeared that there was a lack of trust of the health professionals in the test results, especially in the RDT. They tended to take into account test results irregularly, giving a diagnosis of malaria for half the febrile children despite only 16% of positive RDT. Acute febrile illness and malaria attacks seemed thus frequently confused. Alternative causes for fever were rarely sought out. Antimalarial drugs were hence overprescribed. Better training for staff and of their supervision by experimented practitioners are one of the means envisaged for triggering real change in the providers' practice.

Keywords Fever · Children · Malaria · Diagnosis · RDT · Treatment · Cabinda · Angola · Southern Africa

Introduction

En Afrique au sud du Sahara, les accès de fièvres sont le motif le plus fréquent de consultation des enfants dans un centre de santé et le paludisme est une des principales causes de fièvre. Accès fébriles et accès palustres sont souvent confondus par les soignants ainsi que par les bénéficiaires de soins, entraînant une surestimation de la part du paludisme parmi les maladies infectieuses et un usage inapproprié des traitements antipaludiques.

En accord avec les recommandations de l'OMS, le ministère de la Santé en Angola préconise une confirmation du diagnostic de paludisme par un test rapide (TDR) ou par un examen microscopique du sang et le traitement des accès par *Plasmodium falciparum* par un antipaludique associant de l'artémisinine à une autre molécule efficace [3,9]. En pratique, comment le diagnostic de paludisme est-il effectué ? La situation dans deux centres de santé de la ville de Cabinda a été observée dans ce but.

M. Muila
Escola de formação de técnicos de Saúde, Cabinda, Angola

P. Gazin (✉)
Faculté de médecine et IRD, UMR 912, Marseille, France
e-mail : pierre.gazin@ird.fr

 Lavoisier

Matériels et méthodes

L'étude a été réalisée de juillet à octobre 2014 dans deux centres de santé de Cabinda : le *Centro de Saude maternal-infantil* et le *Centro de Saude de Lombo Lombo*. Ces centres de santé de base fournissent gratuitement des soins préventifs et curatifs pour les enfants et les femmes enceintes ou allaitantes. Les modalités de l'étude ont été établies en concertation avec les équipes de soignants. Elles ont été validées par la Direction provinciale de la santé de Cabinda.

L'enquêteur (MM) était présent une fois par semaine. Après information des adultes accompagnant les enfants sur l'objet de l'enquête et ses modalités, puis obtention de leur accord oral, les enfants fébriles (température axillaire $\geq 38,5$ °C) ou avec une histoire récente de fièvre (moins de 24 heures) étaient inclus. Les refus de participer ont été rares et n'ont pas été comptabilisés. Pour chaque inclus, les soignants, le plus souvent des infirmiers, pratiquaient un test immuno-chromatographique rapide (One Step Malaria Anti-P.f (HRP-II)/P.v (pLDH) Cassette Test, InTec Products, Inc), une goutte épaisse selon leurs modalités habituelles ainsi qu'un frottis mince et une goutte épaisse supplémentaires pour un contrôle ultérieur. Les résultats des TDR étaient exprimés en présence ou absence de *Plasmodium* sans précision sur les espèces. Les gouttes épaisses étaient observées immédiatement et leurs résultats exprimés en présence ou absence de *Plasmodium* également sans précision sur les espèces. La décision de diagnostic et le choix de traitements étaient effectués par les soignants sans participation de l'enquêteur. Les médicaments antipaludiques, antipyrétiques et antibiotiques étaient disponibles dans les centres et délivrés gratuitement sans délai. Une lecture de contrôle d'un quart des frottis et gouttes épaisses supplémentaires a été effectuée ultérieurement à Marseille par un microscopiste expérimenté ne disposant pas des résultats produits à Cabinda.

Résultats

Au cours de l'enquête, 787 enfants consultant pour accès fébrile ont été inclus (377 filles et 410 garçons âgés de quelques mois au quinzième anniversaire). L'âge médian était de 2 ans et trois quarts des enfants étaient âgés de moins de 5 ans. Seize pour cent des TDR et 30 % des gouttes épaisses observées dans les centres de santé étaient positifs (tableau 1). En cas de TDR négatif, 23 % des gouttes épaisses étaient notées positives tandis que 31 % des TDR positifs étaient associés à une goutte épaisse négative (faible degré de concordance, kappa de Cohen = 0,329 [0,259 – 0,400]).

Les principaux diagnostics, notés chez 723 enfants, ont été grippe, paludisme associé ou non à une autre maladie, « syndrome paludo-grippal » et infections respiratoires. Le

Tableau 1 Résultats des tests de diagnostic rapide (TDR) et des gouttes épaisses (GE) chez des enfants consultant pour accès fébrile dans deux centres de santé de Cabinda (Angola) en 2014 / *RDT and thick smears (GE) results for children consulting for a fever episode in two health facilities in Cabinda (Angola) in 2014*

	GE négatives selon les centres de santé	GE positives selon les centres de santé	Total
TDR négatif	509	154	663
TDR positif	39	85	124
Total	548	239	787

« syndrome paludo-grippal » correspond à une absence de décision diagnostique entre une infection virale et un accès palustre. Ces diagnostics n'étaient pas liés aux résultats des tests parasitologiques (tableau 2). Le diagnostic de paludisme, associé ou non à une autre maladie, a été établi chez 33 % des enfants avec une goutte épaisse négative et chez 42 % de ceux avec un TDR négatif. Dix pour cent des enfants avec une goutte épaisse positive et 7 % de ceux avec un TDR positif n'ont pas eu un diagnostic de paludisme.

Parmi les 272 diagnostics de paludisme dont le traitement est connu, 32 % n'ont pas reçu de traitement antipaludique. Parmi les 153 diagnostics autres que paludisme, 3 % ont reçu un traitement antipaludique. Le choix des traitements était-il lié aux résultats des examens parasitologiques ? En cas de TDR négatif, 54 % des enfants recevaient l'association artemether-lumefantrine, 9 % l'association artesunate-sulfadoxine-pyriméthamine, 19 % de la quinine et 16 % de l'artemether. En cas de goutte épaisse négative, ces traitements étaient respectivement prescrits à 77 %, 0 %, 10 % et 10 % des enfants (tableau 3). L'association la plus utilisée, artemether-lumefantrine, a été prescrite à 51 % des enfants avec un TDR positif, à 48 % de ceux avec une goutte épaisse positive (tableau 3).

Les observations microscopiques de frottis et gouttes épaisses pour un contrôle ont confirmé 99 % des résultats de TDR négatifs tandis que 60 % des TDR positifs avaient un résultat microscopique négatif (tableau 4). *P. falciparum* a été la seule espèce observée lors de ces contrôles.

Discussion

Dans les deux centres de santé étudiés, la recherche de *Plasmodium* en cas de fièvre par TDR ou par examen d'une goutte épaisse est systématique. Le choix entre l'une ou l'autre technique dépend de la préférence de l'équipe soignante et de la disponibilité en matériel. Ce n'est que pour notre étude que les deux types de tests ont été systématiquement

Lavoisier

Tableau 2 Principaux diagnostics et résultats parasitologiques chez 723 enfants dans deux centres de santé de Cabinda (Angola) en 2014 / *Main diagnoses made for 723 children in two health facilities in Cabinda (Angola) in 2014 and results of the parasitological tests*

	Grippe	Paludisme	Syndrome paludo-grippal	Infection respiratoire aiguë	Autres diagnostics
Goutte épaisse négative	291 (59 %)	75 (15 %)	86 (17 %)	10 (2 %)	31 (6 %)
Goutte épaisse positive	20 (9 %)	145 (63 %)	61 (27 %)	1 (0,4 %)	3 (1 %)
TDR négatif	304 (50 %)	124 (21 %)	130 (22 %)	11 (2 %)	33 (5 %)
TDR positif	7 (6 %)	96 (79 %)	17 (14 %)	0 (0 %)	1 (1 %)

Tableau 3 Traitements antipaludiques prescrits à 191 enfants dans deux centres de santé de Cabinda (Angola) en 2014 et résultats des examens parasitologiques. *Manalaria® est une polyphytothérapie dont l'activité antipaludique n'est pas connue / *Antimalarial treatments given to 191 children in two health facilities in Cabinda (Angola) in 2014 and results of RDT and thick smears. * Manalaria® is a polyphytotherapy whose antimalarial action is not known*

	Artemether + lumefantrine	Artesunate + SP	Quinine IV	Artemether IM	Manalaria®*
TDR négatif	61	10	21	18	3
TDR positif	40	1	28	7	2
Goutte épaisse négative	23	0	3	3	1
Goutte épaisse positive	78	11	46	22	4

Tableau 4 Comparaison entre résultats des TDR et les examens microscopiques de contrôle chez 198 enfants consultant des centres de santé à Cabinda (Angola) en 2014. Densité parasitaire estimée par rapport aux leucocytes / *Comparison between RDT and later microscopic observations of 198 children cared for in two health facilities in Cabinda (Angola) in 2014. Parasitological density related to leucocytes*

	Frottis minces et gouttes épaisses observés en contrôle			Total
	Négatif	Positifs < 2000 p/μL	Positifs ≥ 2000 p/μL	
TDR négatif	149	1	0	150
TDR positif	29	6	13	48
Total	178	7	13	198

effectués. Cependant, dans la pratique quotidienne, un test TDR négatif entraîne souvent la réalisation d'un examen microscopique complémentaire, les soignants n'ayant pas de confiance dans le premier résultat.

Au cours de l'étude, seulement 16 % des 787 TDR étaient positifs mais le diagnostic de paludisme, seul ou associé à une autre maladie, a été porté chez 51 % des enfants consultant les centres de santé. Parmi les enfants ayant un TDR ou une goutte épaisse négatifs, respectivement 42 % et 33 % ont été considérés comme souffrant de paludisme. À l'inverse,

7 % des TDR et 10 % des gouttes épaisses positifs n'ont pas entraîné un diagnostic de paludisme. Pour un quart des TDR négatifs, les examens microscopiques effectués dans les centres de santé étaient considérés positifs. L'examen microscopique ultérieur de frottis et gouttes épaisses, avec un seul cas discordant, a infirmé ce résultat. Ce contrôle a par contre considéré que 29 TDR positifs parmi 48 étaient associés à un examen microscopique négatif. Cette divergence peut en partie être expliquée par la persistance de matériel parasitaire après la prise d'un traitement antipaludique efficace et

également par un seuil de détection microscopique élevé pour des frottis et gouttes épaisses de réalisation inégale.

Les soignants effectuaient en principe un examen clinique des enfants, au moins sommaire. Cependant, cet examen était plutôt réservé aux enfants présentant un aspect inquiétant. Le choix des diagnostics et des traitements est resté durant l'étude sous la responsabilité des soignants. Cinquante neuf pour cent des 186 traitements antipaludiques réels ont été prescrits à des enfants avec un TDR négatif. La négativité d'un TDR n'a à l'évidence pas de signification pour de nombreux soignants. Ils semblent prendre leur décision diagnostique et thérapeutique principalement en fonction de leur impression clinique, de leur expérience et de leur conception de la maladie palustre. Accès fébrile, syndrome grippal et accès palustre apparaissent être confondus dans une seule entité symptomatique mal précisée entraînant une réponse uniforme.

Ce manque de confiance dans le résultat des examens parasitologiques, particulièrement en cas de négativité, peut être partiellement expliqué par le manque de formation sur l'utilisation des TDR et sur la signification de leurs résultats. Le choix de presque tout traiter comme du paludisme peut aussi être lié à l'absence d'autres outils de diagnostic. Il n'y a pas de test rapide disponible pour les autres principales étiologies de fièvre. Les soignants sont dans l'inconfortable situation d'être face à un grand nombre de consultants et de disposer de peu de techniques de diagnostic en dehors de l'interrogatoire et de l'examen clinique. La crainte de laisser évoluer un « léger paludisme » qui n'aurait pas été diagnostiqué par les tests vers une forme grave peut être comprise. À cela peut s'ajouter la persistance de la notion populaire de fièvre palustre imprégnant le corps sans hématozoaire détectable [2]. Enfin, les malades et leurs accompagnants sont demandeurs de traitements antipaludiques, des traitements qui, de plus, sont délivrés gratuitement et dont l'efficacité est connue. Tous ces éléments contribuent à un emploi peu rationnel des antipaludiques.

Des observations similaires ont été rapportées en Uganda, au Kenya, au Cameroun : des diagnostics erronés de paludisme et un emploi inapproprié des antipaludiques sont fréquents [1,4-6,8]. Une étude réalisée en 2010-2011 dans le centre de l'Angola a montré que le diagnostic de paludisme y était six fois plus fréquent que la positivité des gouttes épaisses [7].

La réalisation systématique d'un TDR ou d'un examen microscopique du sang en cas d'accès fébrile est-elle utile si leurs résultats ne sont pas pris en compte pour le diagnostic et pour le traitement ? Dans des conditions de bonne pratique médicale, ces examens sont justifiés car ils permettent un emploi rationnel des antipaludiques et facilitent le diagnostic des autres pathologies [6]. La situation est différente là où leurs résultats ont peu d'effet sur le choix du diagnostic ou du traitement et en conséquence, ne réduisent pas l'excessive

prescription d'antipaludiques. Cependant, l'abandon des tests, en particulier des TDR, pourrait aboutir à une situation encore pire que la situation actuelle.

Est-il possible d'améliorer les pratiques de soins ? La signification des tests, en particulier de la négativité d'un TDR, doit être davantage expliquée aux soignants et l'examen clinique valorisé. Une meilleure pratique de soins passe également par l'amélioration des conditions de travail, avec moins de consultants par professionnel incitant à plus de réflexion pour chaque cas. Formation professionnelle, supervision par des encadrants expérimentés et meilleures conditions de travail des soignants dans les centres de santé de base sont essentiels pour un usage rationnel des antipaludiques et la persistance de leur efficacité.

Conclusion

Cette enquête réalisée dans deux centres de santé de Cabinda souligne la fréquente mauvaise compréhension des examens pratiqués pour la mise en évidence de l'infection palustre et la sur-prescription de médicaments antipaludiques. Six traitements par *Artemisinin Combined Therapy* sur dix ont été délivrés à des enfants avec un TDR négatif. Les réponses possibles à cette situation sont avant tout du domaine de la formation des professionnels. L'éducation à la santé de la population et les incitations à une vraie mesure de réduction de la transmission du paludisme, dormir sous moustiquaire de préférence imprégnée d'insecticide, sont également nécessaires.

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Références

- Altaras R, Nuwa A, Agaba B, et al (2016) Why do health workers give anti-malarials to patients with negative rapid test results? A qualitative study at rural health facilities in western Uganda. *Malar J* 15:23 doi: 10.1186/s12936-015-1020-9
- Beauchamp C (1988) Fièvre d'hier, paludisme d'aujourd'hui. Vie et mort d'une maladie. *Annales Economies Sociétés Civilisations* 43:249-25. doi: 10.3406/ahess.1988.283483
- Direção nacional de Saúde pública (2014) Programa nacional de controlo da malária. Directrizes e normas de conduta para o diagnóstico e tratamento da malária. Luanda, 25 p
- Hooft AM, Ripp K, Ndenga B, et al (2017) Principles, practices and knowledge of clinicians when assessing febrile children: a qualitative study in Kenya. *Malar J* 16:381. doi: 10.1186/s12936-017-2021-7
- Kyabayinze DJ, Asiimwe C, Nakanjako D, et al (2010) Use of RDTs to improve malaria diagnosis and fever case management at primary health care facilities in Uganda. *Malar J* 9:200. doi: 10.1186/1475-2875-9-200

6. Ly AB, Tall A, Perry R, Baril L, et al (2010) Use of HRP-2-based rapid diagnostic test for *Plasmodium falciparum* malaria: assessing accuracy and cost-effectiveness in the villages of Dielmo and Ndiop, Senegal. *Malar J* 9:153. doi: 10.1186/1475-2875-9-153
7. Manguin S, Foumane V, Besnard P, et al (2017) Malaria overdiagnosis and subsequent overconsumption of antimalarial drugs in Angola: Consequences and effects on human health. *Acta Trop* 171:58–63. doi: 10.1016/j.actatropica.2017.03.022
8. Sayang C, Soula G, Tahar R, et al (2009) Use of a histidine-rich protein 2-based rapid diagnostic test for malaria by health personnel during routine consultation of febrile outpatients in a peripheral health facility in Yaounde, Cameroon. *Am J Trop Med Hyg* 81:343–7
9. WHO (2015) Guidelines for the treatment of malaria. Geneva, 3rd edition, 316 p

III. -3 Offre de médicaments antipaludiques dans la ville de Cabinda

Dans les structures publiques de santé, les traitements antipaludiques sont délivrés gratuitement aux patients fébriles, en principe après confirmation biologique du diagnostic, quel que soit l'âge des malades. Cependant, des ruptures d'approvisionnement dans ces structures existent, obligeant alors les malades à acheter les traitements dans les circuits commerciaux. Par ailleurs, une proportion importante des malades se traite en automédication en achetant des antipaludiques pour une présomption d'accès palustre aux différents types de vendeurs du secteur formel (pharmacies privées) ou informel (vendeurs de médicaments du marché ou vendeurs ambulants).

Nous avons observé quels sont les traitements disponibles et proposés pour le traitement des accès palustres non compliqués dans la ville de Cabinda en 2016 dans les structures publiques de soins, dans les pharmacies privées, sur les étals des marchés ou dans la rue ainsi que leurs prix.

Les informations ont été recueillies d'octobre à décembre 2016 auprès de fournisseurs de médicaments dans la ville. Nous nous présentions en tant que professionnelle de la santé auprès des responsables des pharmacies des centres publics et des pharmacies privées pour observer les produits proposés par le personnel de santé ou par les vendeurs, les indications fournies et les prix de vente. Comme pour les enquêtes précédentes auprès de professionnels de la santé, la langue de travail était le portugais. Auprès des vendeurs du secteur informel, nous nous présentions comme une mère de famille dont un enfant fébrile pouvait souffrir de paludisme. Pour éviter une suspicion de leur part et pour connaître les prix exacts de vente, nous achetions les produits proposés par ces vendeurs informels. La langue utilisée était le *fioti*, langage vernaculaire de la province de Cabinda.

L'enquête a été effectuée dans les pharmacies de cinq des centres publics de santé (Hôpital provincial de Cabinda, Centre de santé maternelle et infantile, centres de soins de Povo Grande, Lombo Lombo et Chiweca) choisis parmi les neuf centres publics de soins de la ville. Parmi les 115 pharmacies privées répertoriées, dix situées au centre ville et trois situées dans sa partie nord ont été incluses dans l'enquête. L'enquête auprès des vendeurs informels a été effectuée au marché São Pedro, le principal de la ville, situé à sa périphérie sud.

Le prix des médicaments est exprimé en kwanza (1 kwanza = 0,0055 euro fin 2016) pour une boîte. Les indications d'utilisation pour des enfants ou pour des adultes sont celles données par les vendeurs. La qualité des produits et leurs conditions de conservation n'ont pas été étudiées.

Dans les structures publiques de santé

Des médicaments antipaludiques étaient disponibles dans toutes les structures enquêtées et effectivement donnés gratuitement aux malades diagnostiqués comme souffrant d'accès palustre (Tableau XIX).

Tableau XIX : Médicaments antipaludiques disponibles dans des structures publiques de santé de la ville de Cabinda durant le 4^{ème} trimestre 2016

Composition	Appellation	Indication	Présentation
Artesunate 25 mg + amodiaquine 67,5 mg Artesunate 50 mg + amodiaquine 135 mg Artesunate 100 mg + amodiaquine 270 mg	ASAQ	Enfant Non spécifié Non spécifié	Comprimés
Artemether 20 mg + luméfantrine 120 mg	Coartem® Co-Rimetar™	Enfant Enfant	Comprimés Suspension
Artemether 75 mg	Artemether	Non spécifié	Comprimés
Quinine 500 mg/2 ml	Quinine	Enfant	Injectable

Dans les pharmacies privées

Les pharmacies privées proposaient de nombreux traitements antipaludiques. Des produits de composition identique étaient fréquemment vendus sous des noms commerciaux différents du fait de l'approvisionnement auprès de nombreux fabricants dans divers pays (majoritairement Inde, Chine, Vietnam). Les prix indiqués étaient ceux d'une boîte, correspondant en principe à la quantité nécessaire pour le traitement d'un accès. Etant libres, ces prix variaient selon les pharmacies (Tableau XX).

Tableau XX : Médicaments antipaludiques disponibles dans des pharmacies privées de la ville de Cabinda durant le 4^{ème} trimestre 2016

Composition	Nom commercial	Indication	Forme	Prix
Artesunate 50 mg	Lever®	Non spécif	Cps	3000 Kzs
Artesunate 100 mg	Arinate®	Adulte	Cps	3500 Kzs

Artesunate 25 mg +amodiaquine 67,5mg	ASAQ	Enfant	Cps	1500 Kzs
Artesunate 100 mg +amodiaquine 270 mg	ASAQ	Enfant	Cps	Non précisé
Artesunate 600 mg + mefloquine 120 mg	Artequine™	Adulte	Cps	6000 Kzs
Artemether 20 mg + luméfantrine 120 mg	Coartem®	Enfant	Cps	4000 à 7000 Kzs
	Combisunate®	Adulte	Cps	4000 Kzs
	Lumartem®	Enfant	12 Cps	2000 Kzs
		Adulte	24 Cps	2500 Kzs
	Combiart®	Adulte/Enf	Cps	3000 Kzs
	Cofantrine™	Adulte	Cps	3000 à 5000 Kzs
	Davimether-L Arthefan™	Adulte Adulte	Cps Cps	Non précisé 3000 Kzs
Artemether 40 mg + luméfantrine 240 mg	Arthefan™	Adulte	Cps	7000 Kzs
Artemether 80 mg + luméfantrine 480 mg	Lufanter™	Adulte	Cps	6000 Kzs
	Combisunate®	Adulte	Cps	3000 Kzs
	Coartem®	Adulte	Cps	4000 à 8000 Kzs
	Davimether-L forte®	Adulte	Cps	5000 à 8000 Kzs
	Cether-L™	Adulte	Cps	2500 Kzs
Artemether 180 mg + luméfantrine 1080 mg	Co-lumex®	Enfant	Susp	3000 Kzs
	Cofantrine™	Enfant	Susp	5500 à 7500 Kzs
	L-Artem®	Enfant	Susp	2000 à 4000 Kzs
	Co-Artesiane®	Enfant	Susp	4500 Kzs
	Co-Maynate®	Enfant	Susp	2500 Kzs
Artemether 360 mg + luméfantrine 2160 mg	Cofantrine™	Enfant	Susp	2000 à 6500 Kzs
	Co-artesiane®	Enfant	Susp	2000 Kzs
	Co-lumex forte®	Enfant	Susp	6500 Kzs
Artemether 60 mg	Artemether	Adultes.	Inject.	1 ampoule 700 Kzs
Artemether 75 mg	Artemether	Non spécif	Susp.	2000 Kzs
Artemether 80 mg	Arthefan™	Adulte	Inject.	4500 Kzs
	Philometer®	Adulte	Inject.	3500 Kzs
	Arthemeter	Adulte	Inject.	5000 Kzs
	Artesiane	Enfant	Inject.	5000 Kzs
Artemether 180 mg	Artesiane®	Enfant	Susp.	Non précisé
Artemether 225 mg	Artemether	Adulte	Inject.	Non précisé
Artesunate 100 mg + sulfaméthoxypyrazine 250 mg + pyriméthamine 12,5 mg	Co-ArinateFDC®	Adulte	Cps	3000 Kzs
		Enfant	Susp.	4000 Kzs
		Enfant	Cps	4000 Kzs
Artesunate 200 mg + sulfaméthoxypyrazine 500 mg + pyriméthamine 25 mg	Co-ArinateFDC® Arte plus™	Adulte	Cps	1500 à 7500 Kzs
		Adulte	Cps	3000 Kzs

Dihydroartémisinine 60 mg	Malaxin™	Adulte	Cps	Non précisé
Dihydroartémisinine 200 mg/100 ml	Malarex®	Enfants	Susp.	2100 à 4000 Kzs
Dihydroartémisinine 40 mg + pipéraquline 320 mg	Malarex-P® Duo-Cotecxin®	Adulte Adulte	Cps Cps	2000 Kzs 5900 Kzs
Dihydroartémisinine 90 mg + pipéraquline 720 mg	Malacur®	Enfant	Susp.	5000 à 6000 Kzs
Arteether 225 mg suspension huileuse	Nantether™ L-Artem™	Adulte Adulte	Inject. Inject.	5000 kzs 4000 kzs
Sulfadoxine 500 mg + pyriméthamine 25 mg	Fansidar® Malaxin™	Adulte Adulte	Cps Cps	2500 à 4000 Kzs 2500 Kzs
Quinine, 125 mg alcaloïdes	Quinimax®	Non spécif	Cps 18	4000 Kzs
Quinine 100 mg	Quinine Maiquin	Enfant Adulte	Susp. Inject.	2000 Kzs Non précisé
Dichlorhydrate de quinine 500 mg/2ml	Quinine	Adulte	Inject.	5000 Kzs ou 1 ampoule 500 Kzs
«Polyphytothérapie combinatoire et alternative »	Manalaria®	Non spécif	Sirop Cps	3000 à 4000 Kzs 4000 Kzs

Chez les vendeurs du marché et les vendeurs ambulants

Les produits proposés pour le traitement d'un enfant fébrile sont des antipaludiques et des antipyrétiques (Tableau XXI).

Tableau XXI : Médicaments proposés par les vendeurs du marché de São Pedro et les vendeurs ambulants de la ville de Cabinda durant le 4^{ème} trimestre 2016 pour le traitement d'un accès palustre

Composition	Nom commercial	Indication	Forme	Prix
Artesunate 25 mg + amodiaquine 67,5mg	ASAQ	Enfant	Cps	1500 kzs
Artemether 20 mg + luméfantrine 120 mg	Coartem® Combiart®	Enfant Adulte/ Enfant	Cps Cps	3200 Kzs 2000 Kzs
Artesunate 200 mg + sulfaméthoxypyrazine 500 mg + pyriméthamine 25 mg	Arte-plus	Adulte	Cps	3500 Kzs
Arteether 150 mg suspension huileuse	Rimetar™	Adulte	Injectable	5000 Kzs
Sulfadoxine 500 mg + Pyriméthamine 25 mg	Fansidar®	Adulte	Cps	1500 Kzs
«Polyphytothérapie combinatoire et alternative »	Manalaria®	Non spécif	Cps	2000 Kzs
Diclofenac	Paim	Non spécif	Cps	600 Kzs
Diclofenac 50 mg + Meprobamate 200 mg	Dolaren	Non spécif	Cps	500 Kzs
Paracétamol 500 mg	Nanmol Manidol	Non spécif	Cps Cps	700 Kzs 700 Kzs

Les traitements donnés dans **les centres publics de santé** de la ville de Cabinda pour le traitement des fièvres non compliquées sont des CTA. Ces traitements suivent les préconisations de l’OMS pour les traitements des formes non compliqués de paludisme. Pour les formes graves, l’OMS préconise l’utilisation prioritaire de l’artesunate en perfusion intraveineuse qui était en rupture de stock dans les pharmacies des établissements publics (et dans les pharmacies privées) au moment de notre enquête. En son absence, l’utilisation des formes injectables de la quinine, de l’artémether et de l’arteether est possible pour traiter des formes graves. Mis à part l’artesunate, il n’est pas apparu de rupture d’approvisionnement au cours de l’enquête. Dans leur ensemble, les traitements curatifs contre le paludisme sont corrects. Il est souhaitable que la qualité des produits soit vérifiée par une structure compétente.

Les pharmacies privées proposent, sans prescription médicale, une large gamme d’antipaludiques parmi les ACT : artesunate + amodiaquine, artesunate + méfloquine, artemether + luméfantrine, artesunate + sulfaméthoxypyrazine + pyriméthamine, dihydroartémisinine + pipéraquline (Figures 8 a, b, c). Trois dérivés d’*Artemisia* sont proposés sans association : artemether, artesunate et dihydroartémisinine. L’artémether existe sous forme injectable et sous forme orale. Les deux autres dérivés d’*Artemisia* non associés à un autre antipaludique sont sous forme orale. Ils sont donc probablement utilisés en monothérapie pour le traitement d’accès présomptifs simples. Les dosages, les noms commerciaux (39 noms relevés) et les fabricants sont nombreux. Les mêmes molécules aux mêmes dosages produites par des fabricants différents

peuvent être proposées simultanément dans la même pharmacie sous des noms et des prix différents. Par ailleurs, sous le même nom de marque, des dosages différents peuvent être proposés (Arthefan, Cofantrine, Artesiane, Co-Artesiane, Arthemeter, Co-Arinate FDC). La sulfadoxine + pyriméthamine est également proposée parmi les traitements curatifs du paludisme. La diversité des dosages ne permet probablement pas un conseil de posologie par les vendeurs qui soit pertinent et efficace. L'indication de l'usage pour les enfants ou pour les adultes semble plus dépendre de la forme galénique (suspension ou comprimé) que du dosage. Pour un même produit, les prix varient de manière importante d'une pharmacie à l'autre. Le traitement complet d'un accès palustre non compliqué coûte, selon le produit et selon la pharmacie, de 2500 à 8000 kwanza (de 14 à 44 €) (Figures 8 d et e).

A côté des produits reconnus pour leur efficacité antipaludique, sans préjuger de leur qualité de fabrication et de conservation, des pharmacies proposent le Manalaria®. Cette « polyphytothérapie combinatoire et alternative » produite en RDC est composée d'extraits de *Nauclea latifolia* et de *Cassia occidentalis*. Elle ne bénéficie d'aucune validation de son éventuelle efficacité antiplasmodiale.

Les antipaludiques ACT sont disponibles **chez les vendeurs informels du marché ou ambulants**. Leurs prix sont proches de ceux des pharmacies. Leur « avantage commercial » est de permettre l'achat au détail d'une partie seulement du traitement. Ces vendeurs disposent aussi d'un antipaludique injectable comme l'arteether pour le traitement de ce qui n'est censé être qu'un accès palustre simple. Ils proposent également pour le traitement d'un supposé accès palustre des produits antalgiques ou antipyrétiques qui seront peut-être utilisés sans être associés à un antipaludique.

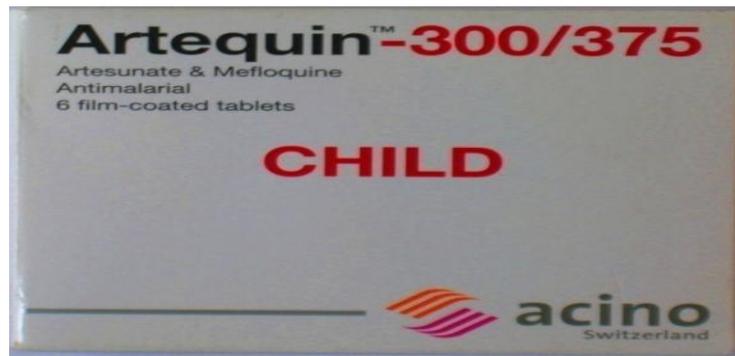
L'emploi en automédication de traitements antipaludiques est fréquent en zone d'endémie palustre, concernant au moins un tiers des accès supposés (10, 11). Il n'est pas conforme aux règles de prescription et au bon usage de ces produits, mais il est la réalité. Soit pour éviter une longue attente dans un centre de soins, soit parce que ce qui est appelé « accès palustre » est autre chose que du paludisme, des antipaludiques sont souvent achetés sans prescription et sans confirmation parasitologique.

Bénéficiant de ressources pétrolières importantes, l'Angola se situe, dans le contexte africain, parmi les pays riches (PIB annuel en 2016 : environ 100 milliards de dollars, soit 3400 dollars par habitant). Mais avec une inflation annuelle de l'ordre de 30%, une diminution de la valeur de la rente pétrolière en 2015 et 2016, et des inégalités sociales très marquées, une partie importante de la population vit dans la pauvreté. Il est probable qu'une rupture de la fourniture gratuite d'antipaludiques par les centres publics de santé entraînerait de grandes difficultés d'accès à des traitements efficaces pour une part de la population. Cet accès aux antipaludiques dépend partiellement du soutien du pays par le Fonds global contre le paludisme. La mise en évidence récente de malversations pourrait entraîner une diminution ou un arrêt de cette aide (12).

Cette étude a été publiée dans le Bulletin de la Société de Pathologie exotique (2017, 110 : 260-264).



8 a. L'association arteméther plus lumefantrine (photographies M. Muila)



8 b. L'association artesunate plus méfloquine (photographie M. Muila)



8 c. L'association artesunate plus amodiaquine (photographie M. Muila)

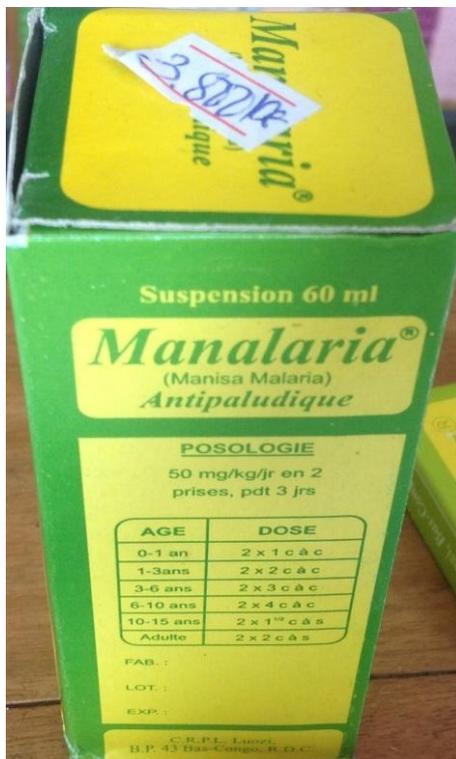


Figure 8 d : Différentes préparations de dihydroartemisinine ainsi que de Manalaria® (photographies M. Muila)

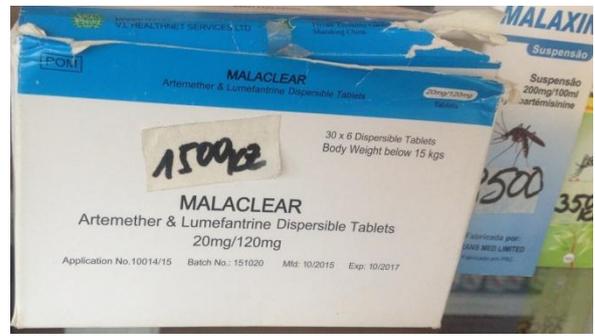


Figure 8 e : Différentes préparations et leurs prix dans des pharmacies de Cabinda en 2016 (photographies M. Muila)

Les médicaments antipaludiques disponibles dans la ville de Cabinda (Angola) en 2016

Antimalarial Drugs Available in the City Cabinda (Angola) in 2016

M. Muila · P. Gazin

Reçu le 23 avril 2017 ; accepté le 22 juin 2017
© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2017

Résumé Les offres de médicaments antipaludiques dans la ville de Cabinda (Angola) ont été étudiées durant le quatrième trimestre 2016. Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine étaient disponibles gratuitement dans les centres publics de santé, en principe après une validation biologique du diagnostic. Les pharmacies privées proposaient hors prescription médicale de très nombreux produits, la plupart étant des dérivés d'Artemisia, parfois non associés à un autre antipaludique. La diversité des produits et des dosages ne permettait probablement pas aux vendeurs de faire des recommandations de posologie. Le coût du traitement d'un accès présomptif variait de 14 à 44 €. Les vendeurs du secteur informel proposaient les mêmes produits que le secteur formel et à un prix équivalent, mais avec la possibilité de n'acheter qu'une partie du traitement. Des antalgiques et une phytothérapie non validée comme antipaludique étaient également proposés.

Mots clés Paludisme · Médicaments antipaludiques · Coût · Centres publics de santé · Pharmacies privées · Secteur informel · Ville · Cabinda · Angola

Abstract Antimalarial drug offerings in the city of Cabinda (Angola) were assessed during the fourth quarter of 2016. Combinations of artemisinin with other effective antimalarial drugs were available free of charge in public health centres, theoretically after a biological validation of the diagnosis of a malaria attack. Private pharmacies offered many products without medical prescription, most of them being ACT (Artemisinin Combined Therapy) but some being Artemisia derivatives alone. The cost of treatment for a presumptive attack varied from 14 to 44 €. The diversity of antima-

larial drugs and of their dosages makes it difficult for sellers to provide appropriate recommendations for their use. In the informal sector, sellers offered the same products at similar prices as the formal sector but with the option of purchasing only a part of the treatment. Analgesics and herbal medicine not validated as antimalarial drugs were also available.

Keywords Malaria · Antimalarial drugs · Treatment cost · Public health centres · Private pharmacy · Informal seller · Urban area · Cabinda · Angola

Introduction

En accord avec les directives de l'OMS, le Programme national de contrôle du paludisme en Angola recommande le traitement des accès palustres simples par une association à base de dérivés d'artémisinine et le traitement des formes sévères par de l'artésunate [2,8]. Les traitements préconisés pour les accès simples sont les associations artéméter + luméfántrine ou artésunate + amodiaquine ou dihydroartémisinine + pipéraquline utilisées sous forme orale pendant trois jours. Ces traitements sont délivrés gratuitement, en principe après confirmation biologique du diagnostic, dans les structures publiques de santé quel que soit l'âge des malades. Cette confirmation biologique par test rapide ou par examen microscopique n'est pas systématique, et son interprétation est variable selon le soignant et la structure de soins. Cependant, des ruptures d'approvisionnement dans ces structures existent, obligeant alors les malades à acheter les traitements dans les circuits commerciaux. Par ailleurs, une partie importante d'entre eux se traite en automédication en achetant des traitements indiqués pour un accès palustre aux différents types de vendeurs du secteur formel (pharmacies privées) ou informel (vendeurs de médicaments du marché ou vendeurs ambulants).

Cette enquête présente les traitements disponibles et proposés pour le traitement des accès palustres non compliqués dans la ville de Cabinda en 2016 dans les structures

M. Muila (✉)
Escola de formação de técnicos de saúde de Cabinda, Angola
e-mail : fathyngimbi28@yahoo.com.br

P. Gazin
Service de parasitologie, hôpital de la Timone, Marseille, France

publiques de santé, dans les pharmacies privées, sur les étals des marchés ou dans la rue ainsi que leurs prix.

Située sur la côte occidentale de l'Afrique centrale, au nord de l'embouchure du fleuve Congo, la province du Cabinda est un territoire angolais de 7 200 km² peuplé de 690 000 habitants, enclavé entre la République démocratique du Congo (RDC) et le Congo et disposant de ressources pétrolières importantes. Le taux d'urbanisation est de 80 %, principalement dans la ville de Cabinda peuplée d'environ 550 000 habitants [5]. Le paludisme est endémique dans ce territoire, avec des recrudescences saisonnières. Il est considéré comme responsable de 30 % des décès des moins d'un an [7]. *Plasmodium falciparum* est l'espèce prédominante. *Plasmodium malariae* et *Plasmodium ovale* sont présents. *Plasmodium vivax* a été observé malgré la prédominance d'individus facteur Duffy négatifs en principe non réceptifs [3].

Méthodologie

Les informations ont été recueillies de septembre à novembre 2016 auprès de fournisseurs de médicaments dans la ville de Cabinda : pharmacies de centres publics de santé, pharmacies privées, vendeurs ambulants et vendeurs installés dans les marchés. L'enquêtrice (M.M.) se présentait en tant que professionnelle de la santé auprès des responsables des pharmacies des centres publics et des pharmacies privées pour observer les produits proposés par les vendeurs, les indications fournies et les prix de vente. La langue utilisée était le portugais. La même enquêtrice se présentait auprès des vendeurs du secteur informel comme une mère de famille dont un enfant fébrile pouvait souffrir de paludisme. Pour éviter une suspicion de leur part et pour connaître leur prix exact, elle achetait les produits proposés. La langue utilisée était le *fioti*, langage vernaculaire à Cabinda.

L'enquête a été effectuée dans cinq pharmacies des centres publics de santé (hôpital provincial de Cabinda, centre

maternel et infantile, centres de santé de Povo Grande, de Lombo Lombo et de Chiwecca) choisis au hasard parmi les neuf centres publics de soins de la ville. Parmi les 115 pharmacies privées répertoriées, dix situées au centre-ville et trois situées dans sa partie nord ont été incluses dans l'enquête. L'enquête auprès des vendeurs informels a été effectuée au marché São Pedro, principal marché de la ville situé à sa périphérie sud.

Résultats

Le prix des médicaments est exprimé en kwanza (1 kwanza = 0,0055 euro) pour une boîte. Les indications enfant ou adulte sont celles données par les vendeurs.

Structures publiques de santé

Des médicaments antipaludiques étaient disponibles dans toutes les structures enquêtées et effectivement donnés gratuitement aux malades diagnostiqués comme souffrants d'accès palustre (Tableau 1).

Pharmacies privées

Les pharmacies privées proposaient de nombreux traitements antipaludiques. Des produits de composition identique étaient fréquemment vendus sous des noms commerciaux différents du fait de l'approvisionnement auprès de nombreux fabricants. Les prix étaient ceux d'une boîte, correspondant en principe à la quantité nécessaire pour le traitement d'un accès. Étant libres, ces prix variaient selon les pharmacies (Tableau 2).

Vendeurs du marché et vendeurs ambulants

Les produits proposés pour le traitement d'un enfant fébrile sont des antipaludiques et des antipyrétiques (Tableau 3).

Tableau 1 Médicaments antipaludiques disponibles gratuitement dans des structures publiques de santé de la ville de Cabinda durant le 4^e trimestre 2016, selon l'appellation, l'indication et la présentation / *Antimalarial drugs available in public health structures in the city of Cabinda during the 4th quarter of 2016*

Composition	Nom commercial	Indication	Présentation
Artésunate 25 mg + amodiaquine 67,5 mg	ASAQ	Enfant	Cps.
Artésunate 50 mg + amodiaquine 135 mg	ASAQ	Non spécifié	
Artésunate 100 mg + amodiaquine 270 mg	ASAQ	Non spécifié	
Arthéméthér 20 mg + luméfántrine 120 mg	Coartem®	Enfant	Cps.
	Co-Rimetar™	Enfant	Susp.
Arthéméthér 75 mg	Artéméthér	Non spécifié	Cps.
Quinine 500 mg/2 ml	Quinine	Enfant	Inject.

Cps. : comprimés ; Susp. : suspension ; Inject. : injectable

Tableau 2 Médicaments antipaludiques disponibles dans des pharmacies privées de la ville de Cabinda durant le 4^e trimestre 2016, selon le nom commercial, l'indication, la posologie et le prix / *Antimalarial drugs available in private pharmacies in the city of Cabinda during the 4th quarter of 2016 according to the commercial name, indication, posology and price*

Composition	Nom commercial	Indication	Présentation	Prix (en kzs) ^a
Artésunate 50 mg	Lever [®]	Non spécifié	Cps.	3 000
Artésunate 100 mg	Arinate [®]	Adulte	Cps.	3 500
Artésunate 25 mg + amodiaquine 67,5 mg	ASAQ	Enfant	Cps.	1 500
Artésunate 100 mg + amodiaquine 270 mg	ASAQ	Enfant	Cps.	Non précisé
Artésunate 600 mg + mefloquine 120 mg	Artequine TM	Adulte	Cps.	6 000
Artéméther 20 mg + luméfantrine 120 mg	Coartem [®]	Enfant	Cps.	4 000 à 7 000
	Combisunate [®]	Adulte	Cps.	4 000
	Lumartem [®]	Enfant	12 Cps.	2 000
		Adulte	24 Cps.	2 500
	Combiart [®]	Adulte/enfant	Cps.	3 000
	Cofantrine TM	Adulte	Cps.	3 000 à 5 000
	Davimether-L	Adulte	Cps.	Non précisé
	Arthefan TM	Adulte	Cps.	3 000
Arthéméther 40 mg + luméfantrine 240 mg	Arthefan TM	Adulte	Cps.	7 000
Arthéméther 80 mg + luméfantrine 480 mg	Lufanter TM	Adulte	Cps.	6 000
	Combisunate [®]	Adulte	Cps.	3 000
	Coartem [®]	Adulte	Cps.	4 000 à 8 000
	Davimether-L forte [®]	Adulte	Cps.	5 000 à 8 000
	Cether-L TM	Adulte	Cps.	2 500
	Co-lumex [®]	Enfant	Susp.	3 000
Arthéméther 180 mg + luméfantrine 1 080 mg	Cofantrine TM	Enfant	Susp.	5 500 à 7 500
	L-Artem [®]	Enfant	Susp.	2 000 à 4 000
	Co-Artesiane [®]	Enfant	Susp.	4 500
	Co-Maynate [®]	Enfant	Susp.	2 500
Arthéméther 360 mg + luméfantrine 2 160 mg	Cofantrine TM	Enfant	Susp.	2 000 à 6 500
	Co-artesiane [®]	Enfant	Susp.	2 000
	Co-lumex forte [®]	Enfant	Susp.	6 500
Arthéméther 60 mg	Arthéméther	Adultes	Inject.	1 ampoule 700
Arthéméther 75 mg	Arthéméther	Non spécifié	Susp.	2 000
Arthéméther 80 mg	Arthefan TM	Adulte	Inject.	4 500
	Philometer [®]	Adulte	Inject.	3 500
	Arthemeter	Adulte	Inject.	5 000
	Artesiane	Enfant	Inject.	5 000
Arthéméther 180 mg	Artesiane [®]	Enfant	Susp.	Non précisé
Arthéméther 225 mg	Arthéméther	Adulte	Inject.	Non précisé
Artésunate 100 mg + sulfaméthoxypyrasine 250 mg + pyriméthamine 12,5 mg	Co-ArinateFDC [®]	Adulte	Cps.	3 000
		Enfant	Susp.	4 000
		Enfant	Cps.	4 000
Artésunate 200 mg + sulfaméthoxypyrasine 500 mg + pyriméthamine 25 mg	Co-ArinateFDC [®]	Adulte	Cps.	1 500 à 7 500
	Arte plus TM	Adulte	Cps.	3 000
Dihydroartémisinine 60 mg	Malaxin TM	Adulte	Cps.	Non précisé
Dihydroartémisinine 200 mg/100 ml	Malarex [®]	Enfants	Susp.	2 100 à 4000
Dihydroartémisinine 40 mg + pipéraquline 320 mg	Malarex-P [®]	Adulte	Cps.	2 000
	Duo-Cotecxin [®]	Adulte	Cps.	5 900
Dihydroartémisinine 90 mg + pipéraquline 720 mg	Malacur [®]	Enfant	Susp.	5 000 à 6 000
Arthéméther 225 mg suspension huileuse	Nantether TM	Adulte	Inject.	5 000

(Suite page suivante)

Tableau 2 (suite)

Composition	Nom commercial	Indication	Présentation	Prix (en kzs) ^a
	L-Artem™	Adulte	Inject.	4 000
Sulfadoxine 500 mg + pyriméthamine 25 mg	Fansidar®	Adulte	Cps.	2 500 à 4 000
	Malaxin™	Adulte	Cps.	2 500
Quinine, 125 mg alcaloïdes	Quinimax®	Non spécifié	18 Cps.	4 000
	Quinine	Enfant	Susp.	2 000
Quinine 100 mg	Maiquin	Adulte	Inject.	Non précisé
	Quinine	Adulte	Inject.	5 000 ou 1 ampoule 500
Dichlorhydrate de quinine 500 mg/2 ml	Quinine	Adulte	Inject.	5 000 ou 1 ampoule 500
« Polyphytothérapie combinatoire et alternative »	Manalaria®	Non spécifié	Sirop	3 000 à 4 000
			Cps.	4 000

Cps. : comprimés ; Susp. : suspension ; Inject. : injectable. ^a 1 kwanza (kzs) = 0,0055 euro

Tableau 3 Médicaments proposés par les vendeurs du marché de São Pedro et les vendeurs ambulants de la ville de Cabinda durant le 4^e trimestre 2016 pour le traitement d'un accès palustre, selon le nom commercial, l'indication, la posologie et le prix / *Medicines sold in São Pedro market and by street sellers in the city of Cabinda during the 4th quarter of 2016 for the treatment of a malaria attack according to the commercial name, indication, posology and price*

Composition	Nom commercial	Indication	Présentation	Prix (en kzs) ^a
Artésunate 25 mg + amodiaquine 67,5 mg	ASAQ	Enfant	Cps.	1 500
Arthéméther 20 mg + luméfantrine 120 mg	Coartem®	Enfant	Cps.	3 200
	Combiart®	Adulte/enfant	Cps.	2 000
Artésunate 200 mg + sulfaméthoxypyrasine 500 mg + pyriméthamine 25 mg	Arte-plus	Adulte	Cps.	3 500
Arthéméther 150 mg suspension huileuse	Rimetar™	Adulte	Inject.	5 000
Sulfadoxine 500 mg + pyriméthamine 25 mg	Fansidar®	Adulte	Cps.	1 500
« Polyphytothérapie combinatoire et alternative »	Manalaria®	Non spécifié	Cps.	2 000
Diclofénac	Paim	Non spécifié	Cps.	600
Diclofénac 50 mg + méprobamate 200 mg	Dolaren	Non spécifié	Cps.	500
Paracétamol 500 mg	Nanmol	Non spécifié	Cps.	700
	Manidol		Cps.	700

Cps. : comprimés ; Inject. : injectable. ^a 1 kwanza (kzs) = 0,0055 euro

Discussion

Les traitements donnés dans les centres publics de santé de la ville de Cabinda pour le traitement d'un accès palustre simple sont des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA). Le diagnostic de ces accès est en principe établi après validation biologique, mais en réalité, c'est l'impression clinique qui prévaut. Ces traitements suivent les recommandations de l'OMS sauf dans le cas de l'arthéméther non associé à un autre antipaludique. La quinine injectable est prévue pour les formes graves, notion peu précise reposant essentiellement sur l'aspect clinique. Ce produit est utilisé généralement sous la forme d'une perfusion intraveineuse unique suivie d'un retour à domicile avec une prescription de CTA. Il n'est pas

apparu de rupture d'approvisionnement au cours de l'enquête. Dans leur ensemble, les traitements curatifs contre le paludisme sont corrects. Il est souhaitable que la qualité des produits soit vérifiée par une structure compétente.

Les pharmacies privées proposent, en réponse à des accès fébriles autodiagnostiqués comme étant du paludisme, une large gamme d'antipaludiques parmi les CTA : artésunate + amodiaquine, artésunate + méfloquine, arthéméther + luméfantrine, artésunate + sulfaméthoxypyrasine + pyriméthamine, dihydroartémisinine + pipéraquine. Trois dérivés d'Artemisia sont proposés sans association : arthéméther, artésunate et dihydroartémisinine. L'arthéméther existe sous forme injectable et sous forme orale. Les deux autres dérivés d'Artemisia non associés à un autre antipaludique sont sous

forme orale. Ils sont donc probablement utilisés en monothérapie. Les dosages, les noms commerciaux (39 noms relevés) et les fabricants sont très divers. Les mêmes molécules aux mêmes dosages produites par des fabricants différents peuvent être proposées simultanément dans la même pharmacie sous des noms et à des prix différents. Par ailleurs, sous le même nom de marque, des dosages différents peuvent être proposés (Arthefan, Cofantrine™, Artesiane®, Co-Artesiane®, Arthemeter, Co-Arinate FDC®). La sulfadoxine + pyriméthamine est également proposée parmi les traitements curatifs du paludisme. La diversité des dosages ne permet probablement pas de bons conseils de posologie par les vendeurs. L'indication de l'usage pour les enfants ou pour les adultes semble plus dépendre de la forme (suspension ou comprimé) que du dosage. Pour un même produit, les prix varient de manière importante d'une pharmacie à l'autre. Le traitement complet d'un accès palustre non compliqué coûte, selon le produit et selon la pharmacie, de 2 500 à 8 000 kwanzas (de 14 à 44 €).

À côté des produits reconnus pour leur efficacité antipaludique, sans préjuger de leur qualité de fabrication, des pharmacies proposent le Manalaria®. Cette « polyphytothérapie combinatoire et alternative » composée d'extraits de *Nauclea latifolia* et de *Cassia occidentalis* produite en RDC ne bénéficie d'aucune validation de son éventuelle efficacité antiplasmodiale.

Les antipaludiques CTA sont disponibles chez les vendeurs informels du marché ou ambulants. Leurs prix sont proches de ceux des pharmacies. Leur « avantage commercial » est de permettre l'achat au détail d'une partie seulement du traitement. Ces vendeurs disposent aussi d'un antipaludique injectable comme l'arthéméter pour le traitement de ce qui est censé être un accès palustre simple. Ils proposent également pour le traitement des produits antalgiques ou antipyrétiques qui seront peut-être utilisés sans être associés à un antipaludique.

L'emploi en automédication de traitements antipaludiques est fréquent en zone d'endémie palustre, concernant au moins un tiers des accès supposés [1,6]. Il n'est pas conforme aux règles de prescription et au bon usage de ces produits, mais il est la réalité. Soit pour éviter de passer beaucoup de temps d'attente dans un centre de santé, soit parce que ce qui est appelé « accès palustre » est autre chose que du paludisme, beaucoup d'individus achètent des antipaludiques sans prescription et sans diagnostic parasitologique.

Bénéficiant de ressources pétrolières importantes, l'Angola se situe, dans le contexte africain, parmi les pays riches (PIB annuel en 2016 : environ 100 milliards de dollars, soit 3 400 dollars par habitant). Mais avec une inflation annuelle de l'ordre de 30 %, une baisse de la rente pétrolière et des inégalités sociales très marquées, une partie importante de la population vit dans la pauvreté. Il est probable que l'éventuelle rupture de fourniture gratuite d'antipaludiques par les centres publics de soins entraînerait de grandes difficultés

d'accès à des traitements efficaces pour une part de la population. Cet accès aux antipaludiques dépend partiellement du soutien par le Fonds global contre le paludisme. La mise en évidence récente de malversations pourrait entraîner une diminution ou un arrêt de cette aide [4].

Conclusion

Dans la ville de Cabinda en 2016, l'offre de traitements curatifs contre le paludisme est importante et diversifiée. Gratuite dans les centres publics de santé, elle y fonctionne bien tant qu'il n'y a pas de rupture d'approvisionnement. La situation est plus complexe dans les pharmacies privées qui fournissent de très nombreux produits souvent similaires sous des noms de marque différents et parfois différents sous les mêmes noms de marque. Leurs prix sont ceux du marché international privé. Ces pharmacies proposent également une phytothérapie non validée dans le traitement du paludisme, en particulier, l'absence de diagnostic biologique avant prescription. L'automédication est contraire aux principes actuels d'utilisation des antipaludiques, mais elle est une pratique fréquente en zone endémique. Plutôt que vainement tenter de l'empêcher, il semble préférable d'améliorer la formation des vendeurs de médicaments et d'inciter le gouvernement angolais à contrôler les circuits d'approvisionnement.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Beogo I, Huang N, Drabo MK, Yé Y (2016) Malaria related care-seeking-behaviour and expenditures in urban settings: a household survey in Ouagadougou, Burkina Faso. *Acta Trop* 160:78–85. doi:10.1016/j.actatropica.2016.03.033
2. Direção nacional de Saúde pública (2014) Programa nacional de controlo da malária. Directrizes e normas de conduta para o diagnóstico e tratamento da malária, 30 p
3. Fançon C, Gamboa D, Sebastião Y, et al (2012) Various pfprt and pfndr1 genotypes of *Plasmodium falciparum* cocirculate with *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* spp. and *Plasmodium vivax* in northern Angola. *Antimicrob Agents Chemother* 56:5271–7 doi: 10.1128/AAC.00559-12
4. Global Fund (2014) Global Fund Grants to Angola. Ministry of Health, 34 p
5. Instituto Nacional de Estatística (2014) Resultados preliminares de recenseamento geral da população e da habitação de Angola 2014, 140 p
6. Kiki-Barro CP, N'Geran-Konan F, Yavo W, et al (2004) Délivrance des antipaludiques en officine dans le traitement de l'accès palustre simple. Étude de la qualité du traitement : cas de la ville de Bouaké (Côte-d'Ivoire). *Cah Sante* 14:75–9
7. Simão R, Gallo PR (2013) Infant mortality in Cabinda, Angola: challenge to health public policies. *Rev Bras Epidemiol* 16:826–37
8. WHO (2015) Guidelines for the treatment of malaria. Third edition, 316 p

IV Discussion

IV 1 - Le paludisme en Angola et à Cabinda

Les données sur la situation du paludisme en Angola en général, au Cabinda en particulier sont rares. Elles rapportent des informations très générales sur ce qui pourrait être fait pour la prévention de la maladie (pulvérisations intra-domiciliaires d'insecticide rémanent, utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide dans de faibles pourcentages de la population et sans précision sur les différences régionales) (13). Des publications scientifiques récentes sur l'épidémiologie du paludisme au Cabinda ne sont pas citées dans les bases bibliographiques. Les publications sur ce sujet concernant d'autres parties de l'Angola sont rares et ne peuvent pas être extrapolées à l'enclave cabindaise. Des observations anciennes réalisées dans l'environnement forestier du Mayombe en RDC, peu anthropisé et voisin du Cabinda, gardent ainsi tout leur intérêt pour ce qui concerne les modalités de transmission du paludisme.

Anopheles gambiae sl est le vecteur principal dans le Mayombe, présent à de fortes densités agressives pour les humains tout au long de l'année sauf pendant la période sèche et fraîche, de juin à septembre. En absence de protection contre la faune culicidienne nocturne, le taux entomologique d'inoculation varie entre 80 et 400 piqûres infectées par homme et par an, assurant ainsi un haut niveau d'endémicité et la stabilité de la transmission (14).

Dans les années 1980, la prévalence parasitaire de *P. falciparum* était particulièrement élevée dans cette région du Congo avec des indices plasmodiaux de l'ordre de 90% chez les enfants, 75% chez les adultes, associés à la classique décroissance de la densité parasitaire avec l'âge (15). Plus remarquable était la prévalence élevée de *P. malariae* (prévalence de 35% chez les 2 à 5 ans, de 13% chez les plus de 30 ans) généralement associé à *P. falciparum*. *P. ovale* semblait rare et la présence de *P. vivax* n'était alors pas notée.

Cependant, 80% de la population de la province du Cabinda vit actuellement en milieu urbanisé. C'est donc à cette population et à ce type d'environnement qu'il faut porter le plus d'intérêt. Quelles sont les modalités de transmission du paludisme dans la ville de Cabinda ? En absence d'étude scientifique *in situ*, les résultats des observations entomologiques réalisées à Kinshasa, où le climat est similaire à celui de Cabinda, peuvent être extrapolés, à condition de ne pas oublier les différences entre ces deux villes : Cabinda, moins d'un million d'habitants, est en bord de mer ; Kinshasa, environ 9,5 millions d'habitants en 2012, est située au bord du fleuve Congo, à 280 m d'altitude. A Kinshasa, *An. gambiae* sl est le vecteur principal. Dans les quartiers périphériques en cours d'urbanisation, le taux annuel d'inoculation est de l'ordre de 200 piqûres infectées par homme, tandis qu'en centre ville, ce taux est très bas, de l'ordre de 3 piqûres infestées par homme et par an (16). Une telle hétérogénéité dans la transmission s'observe probablement également dans la ville de Cabinda, avec un quartier central ancien dense défavorable aux anophèles et des quartiers périphériques en cours de colonisation de l'espace rural et favorables aux anophèles.

Dans le Mayombe, au début des années 1980, les accès fébriles étaient à l'origine de 40% des consultations des enfants de moins de 5 ans dans les structures de soins. La moitié de ces accès fébriles étaient diagnostiqués par le personnel soignant sur la base d'un examen clinique sommaire comme étant du paludisme. Après examen microscopique du sang et un examen clinique attentif par un médecin expérimenté, en prenant en considération la densité parasitaire et l'évolution avec l'âge d'un seuil de tolérance des parasites, seulement un tiers de ces cas fébriles étaient confirmés comme souffrant d'un accès palustre (17). Examens clinique et microscopique permettaient d'éliminer 40% des accès supposés palustres. Ces accès fébriles étaient dus à d'autres pathologies infectieuses classiques (en particulier syndromes grippaux, infections respiratoires).

Durant la même période, des observations équivalentes étaient effectuées en Afrique de l'Ouest, au Burkina Faso (18). La part réellement attribuable au paludisme parmi les accès fébriles des enfants y étaient également de l'ordre de 30%.

En absence alors de tests rapides immunologiques et en tenant compte de la rareté des microscopes en état de fonctionner dans les structures de soins et de la encore plus grande rareté en technicien de laboratoire, il n'était, dans ces années 1980, pas envisageable de tenter une amélioration du diagnostic des fièvres. La fièvre, en particulier chez les enfants, en absence d'étiologie évidente, devait être considérée comme le symptôme évocateur d'un accès palustre. Le traitement par excès de la maladie palustre était d'autant mieux acceptable que les médicaments employés, des amino-4-quinoléines, étaient très bon marché et qu'il n'était pas connu de résistance des *Plasmodium* à ces produits en Afrique tropicale.

En 2018, avec d'une part la large disponibilité des TDR pour le paludisme et l'augmentation du nombre de professionnels de la santé, d'autre part la crainte de voir se développer une perte d'efficacité des CTA, la situation devrait être tout autre.

IV 2 - La perte d'efficacité des antipaludiques

A partir du début des années 1980, la perte progressive d'efficacité en Afrique des antipaludiques alors les plus utilisés, les amino-4-quinoléines ainsi que l'association sulfadoxine et pyriméthamine, oblige à une révision des recommandations pour le traitement des accès et pour l'emploi de ces produits en usage préventif (19, 20, 21).

La résistance de *P. falciparum* à ces deux groupes majeurs d'antipaludiques a d'abord été constatée en Asie du Sud-est, dès les années 1960. Cette perte d'efficacité a alors pu être compensée par l'utilisation d'un nouveau produit, la méfloquine. Cependant, la diminution de son efficacité a pu être observée à partir du début des années 1980 (22). Un nouvel antipaludique a montré son efficacité contre ces souches multi-résistantes, l'halofantrine. Mais, la perte progressive d'efficacité de ce produit a également été observée dans les mêmes régions après seulement quelques années (23).

Pendant cette période, la plupart de ces antipaludiques était restée au moins partiellement efficace en Afrique au sud du Sahara, probablement du fait de la moindre pression médicamenteuse dans la population humaine et de sa meilleure immunité acquise contre les hématozoaires par

rapport à la situation en Asie du Sud-est. En Asie, la transmission est généralement faible. A la différence de l'Afrique tropicale, un état de prémuniton est rarement acquis et la maladie se manifeste plutôt chez des adultes (24). Mais progressivement, la perte d'efficacité des amino-4-quinoléines et de l'association sulfadoxine-pyriméthamine a bien été observée *in vivo* en Afrique au sud du Sahara (25).

C'est dans ce contexte inquiétant qu'un traitement issu de la pharmacopée traditionnelle chinoise s'est révélé être un produit très efficace contre des souches multi-résistantes aux antipaludiques alors employés (26). Le développement et la validation de l'efficacité des extraits d'*Artemisia* ont valu à la chercheuse chinoise Youyou Tu de recevoir le prix Nobel de médecine en 2015.

Comme pour les autres antipaludiques, la pression médicamenteuse exercée par les dérivés d'*Artemisia* risquait d'entraîner la sélection de souches de *Plasmodium* résistantes à ces produits. Pour en réduire le risque, le principe d'associer ces dérivés d'action particulièrement rapide avec des antipaludiques appartenant à d'autres familles chimiques et d'action plus lente a été retenu dès le début de leur utilisation massive (27). L'OMS a immédiatement vivement encouragé l'utilisation de ces combinaisons thérapeutiques (28).

IV 3 - L'importance du paludisme pour la santé humaine en Afrique au sud du Sahara

Le paludisme et ses conséquences ne se réduisent pas au traitement des accès dans les structures de soins. Le traitement de l'accès palustre, pour les populations vivant en zone endémique, est le plus souvent réalisé au sein des familles ou des communautés, par des traitements plus ou moins efficaces, lorsqu'un traitement est effectué. La part de malades aboutissant à une structure de santé et pouvant donc être connue des institutions publiques représente d'une certaine manière les « oreilles de l'hippopotame » émergeant de l'eau, minuscules manifestations d'une énorme masse restant masquée (29).

Que veut signifier l'auteur de cette métaphore ?

L'infection palustre ne se manifeste pas seulement par de violents accès fébriles. Elle entraîne également de l'anémie. Elle favorise la malnutrition infantile. Elle réduit les échanges materno-fœtaux, étant ainsi à l'origine de nouveau-nés naissant à terme mais de faible poids (30). Une part seulement de cette morbidité est prise en charge dans les structures de soins. L'intensité des effets de l'infection palustre et ses conséquences sont d'autant plus importantes que les infectés sont pauvres et/ou peu éduqués. Le paludisme est un fléau en Afrique tropicale dont les répercussions sociales et économiques sont considérables, entre autres par ces effets sur le temps de scolarisation et la disponibilité des enfants pour apprendre. Le développement du continent, les grands enjeux de transition démographique et de stabilisation politique passent par une maîtrise de cette maladie, un contrôle, si ce n'est de la transmission des hématozoaires, au moins des effets de leur multiplication dans les êtres humains (31).

La concomitance de la découverte d'insecticides efficaces, avec une activité de longue rémanence, bien tolérés et peu chers comme le DDT et d'antipaludiques d'emploi facile et

également peu chers, les amino-4-quinoléines, ainsi que l'enthousiasme de l'après-guerre s'étaient agrégés pour alors créer l'espoir d'une éradication du paludisme (32). Par éradication était comprise une élimination persistante, si possible définitive, de la maladie à l'échelle de l'ensemble de la population humaine. Ce but ambitieux n'a pas été atteint. Des pays, généralement de climat tempéré comme la Grèce ou des régions comme la Corse, ont bien vu progressivement disparaître la transmission du paludisme sur leurs territoires entre 1950 et 1970 (33). L'aire géographique de transmission des hématozoaires s'est considérablement restreinte, souvent sans que cela soit le résultat d'une lutte planifiée et organisée. Le développement en général a agi dans ce sens à travers l'éducation, les modifications de l'habitat, l'urbanisation. Mais dans le cœur de l'aire de transmission, l'Afrique au sud du Sahara, ainsi que dans certaines zones chaudes d'Asie, du Pacifique et quelques zones en Amérique tropicale, cette éradication a été un échec (34).

L'espoir actuel n'est plus l'éradication mais l'élimination du paludisme territoire après territoire, et l'absence de reprise de transmission dans ces mêmes territoires ! D'ici à 2020, 21 pays présentant actuellement une très faible incidence autochtone pourraient être déclarés exempts de transmission. Par ailleurs, entre 2000 et 2015, l'incidence à l'échelle mondiale des accès palustres notifiés a été réduite de 37% et leur létalité de 60% (réduction de 71% de la létalité chez les moins de cinq ans en Afrique au sud du Sahara) (35).

En 1997, l'Initiative multilatérale contre le paludisme a identifié des priorités de recherche et la nécessité de valoriser de nouveaux outils comme les moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue rémanence, les tests immunologiques rapides et les traitements à base d'artémisinine associée à d'autres antipaludiques.

En 1998, le programme *Roll Back Malaria* ou Faire reculer le paludisme a associé les capacités de l'OMS, de la Banque mondiale, du PNUD et de l'UNICEF pour permettre une complémentarité et une synergie dans les actions de recherche ainsi que, et surtout, dans leurs applications sur le terrain auprès des populations victimes de l'endémie.

D'importants financements publics et privés sont apparus : Fonds global contre le paludisme, le sida et la tuberculose, *President's Malaria Initiative*, *Bill and Melinda Gates Foundation*. Leur répartition et leur emploi ont été organisés sous l'égide de l'OMS. De 2005 à 2014, ces financements ont nettement augmenté, passant de 960 millions de dollars par an à 2,5 milliards.

L'élimination du paludisme est une réalité en particulier en Asie centrale et de l'Est, en Afrique du Nord, en Amérique tropicale où plusieurs pays sont désormais déclarés libres de paludisme. Les progrès dans le contrôle et l'élimination de la maladie dans de nombreux territoires sont une réalité. Cependant, 3,2 milliards d'humains vivent toujours dans des zones à risque de transmission ou de reprise de la transmission. Le paludisme était directement à l'origine d'au moins 400 000 décès en 2015 (36). Son éradication n'est pas envisageable, au moins dans une perspective de moyen terme. Des armes nouvelles comme la vaccination permettront peut-être une modification radicale de la situation dans le futur mais ces armes n'existent pas actuellement. Il ne serait pas responsable d'attendre leur hypothétique mise au point pour répondre au défi quotidien du paludisme.

Dans l'immédiat, les réponses au paludisme dans les territoires endémiques sont basées sur l'utilisation de la meilleure manière possible des outils existants de réduction de la transmission, essentiellement les MILD, et des traitements efficaces que sont les CTA.

IV 4 - Les moyens d'agir

L'usage des moustiquaires de lit est très ancien. Ces moustiquaires sont en premier lieu une protection mécanique contre la nuisance culicidienne et un élément de confort. Mais lorsqu'elles ne sont pas parfaitement bordées sous un matelas ou sous une natte, lorsqu'elles sont percées, ou lorsque le dormeur a une partie de son corps à leur contact, les anophèles, au vol silencieux, à la piqûre indolore, ont toute la nuit pour chercher et pour trouver leurs victimes. Une moustiquaire imparfaitement utilisée est ainsi un excellent piège permettant d'observer à l'aube les moustiques gorgés de sang et restés prisonniers ! L'imprégnation des moustiquaires par un insecticide à longue rémanence améliore considérablement leur efficacité. L'insecticide agit essentiellement par son effet répulsif, éloignant les moustiques, dont les anophèles, qui ne réussissent donc pas leurs repas sanguins. La diffusion de masse de MILD en Afrique depuis une quinzaine d'années participe à la réduction de la morbidité et de la mortalité du paludisme sur ce continent (37, 38). Il ne faut cependant pas considérer les MILD comme des outils miraculeux. D'une part, toute la population n'est pas utilisatrice, d'autre part des occasions persistent pour les anophèles, patientes tout au long de la nuit, pour atteindre les humains. Enfin, une seule infection palustre à *P. falciparum* chez un individu sans immunité acquise et en absence de soins adéquats, peut aboutir à une maladie grave, éventuellement létale. La réduction de la transmission des hématozoaires est une très bonne mesure, en particulier sur le long terme, mais elle n'est pas suffisante pour contrôler la maladie dans les territoires où elle est solidement implantée.

Comme tous les médicaments anti-infectieux, les molécules antipaludiques peuvent progressivement perdre de leur efficacité par la sélection de souches parasitaires résistantes. Celles-ci peuvent ensuite se multiplier, remplaçant les souches « sauvages » non sélectionnées. Les produits extraits d'*Artemisia* agissent très rapidement contre les *Plasmodium* et sont en général bien tolérés. Ils sont éliminés de l'organisme en quelques heures. C'est pourquoi, dès le début de leur utilisation, il a été fortement suggéré de les associer à d'autres antipaludiques connus et surtout de mode d'action différents, et également d'action plus lente (39, 40). Parmi ces combinaisons, une des plus employées est l'association artemether plus luméfántrine (Coartem®, Riamet®, etc...).

La confirmation en 2008 de la résistance de *P. falciparum* aux dérivés d'*Artemisia* dans la zone frontière entre le Cambodge et la Thaïlande a incité l'OMS à accélérer la rationalisation des traitements des accès palustres (41, 42). Les principes alors retenus sont :

- réduire la propagation des parasites résistants. Toute mesure de réduction de la transmission est utile pour cela ;
- intensifier le suivi et la surveillance pour évaluer la menace de la résistance à l'artémisinine, en particulier au niveau de sites sentinelles ;
- améliorer l'accès au diagnostic et au traitement rationnel des cas confirmés avec des CTA disponibles à des prix abordables et de qualité garantie ;
- développer les activités de recherche, en particulier sur le terrain.

IV 5 - Le diagnostic des accès palustres

C'est dans cette optique de rationalisation des traitements que la nécessité de confirmer par des moyens biologiques la suspicion clinique d'accès palustre s'est imposée comme la règle. Celle-ci devrait être respectée dans le monde entier. Cette confirmation biologique est basée soit sur l'examen microscopique d'un prélèvement sanguin, soit sur des tests immunologiques.

L'observation au microscope d'étalements de sang (frottis mince et goutte épaisse) séchés, fixés et colorés par du Giemsa ou des produits équivalents, s'effectue selon une méthodologie rigoureusement décrite depuis près de 120 ans ! La goutte épaisse est une technique de concentration du sang d'environ 20 fois, particulièrement intéressante en cas de faible densité parasitaire. Celle-ci est établie par rapport au nombre de leucocytes observés. Le frottis mince permet un diagnostic d'espèces et l'établissement de la densité parasitaire par rapport au nombre d'hématies observées (43). La microscopie demande un peu d'expérience, du matériel en bon état, des colorants bien conservés, et si possible, mais non nécessairement, un accès à l'électricité pour l'éclairage. Le prix de revient en consommables d'un examen est de l'ordre de quelques centimes d'euro. Cette technique fiable et adaptée au terrain n'est cependant pas toujours bien réalisée ou pas du tout effectuée soit par manque de matériel en bon état, soit par manque de technicien compétent.

La notion de densité parasitaire est utile pour le diagnostic et pour le pronostic dans le cas des accès à *P. falciparum*. En effectuant une étude systématique des densités associée à un examen clinique attentif des patients fébriles, il est possible de fixer, chez les enfants, ce seuil à 3000 GRP/mm³ en zone d'endémie stable en Afrique (44). Ce seuil correspond à 1 hématie infectée sur 1000. C'est un seuil bas, prudent. De telles infections sont aisément détectables en microscopie avec un parasite vu en moins de dix champs de frottis ou en deux champs de goutte épaisse. En zone d'endémie, les infections avec une densité très basse, moins de 200 GRP/mm³, ne sont pas responsables des symptômes pouvant amener à consulter, sauf en cas de prise d'antipaludiques avant la réalisation de l'examen.

Ce seuil de densité parasitaire, valable au niveau d'une population, n'est évidemment pas absolu. Au niveau individuel, la conviction réfléchie du soignant doit prévaloir.

Les défaillances fréquentes de la microscopie dans les postes de santé des pays endémiques pour le paludisme sont désormais compensées par les tests immuno-chromatographiques communément appelés TDR. Ces tests sont composés d'une membrane de nitrocellulose sur laquelle sont déposés des anticorps monoclonaux dirigés contre les protéines recherchées. A une extrémité de la membrane, un composant absorbant permet de créer un flux de migration. A l'autre extrémité, le conjugué est déposé à proximité de la zone de dépôt de l'échantillon. Le conjugué est un anticorps monoclonal sur lequel est fixé un composé permettant la visualisation de la réaction antigène-anticorps. Une ligne de contrôle permet la validation d'une bonne migration. Ces tests détectent différentes protéines plasmodiales à partir d'une goutte de sang (9). Ces protéines sont soit communes à tous les hématozoaires infectant les êtres humains, soit caractéristiques d'une espèce. Deux protéines produites par les cinq espèces d'hématozoaires pouvant contaminer les humains sont détectées : l'aldolase plasmodiale et la pLDH plasmodiale. L'aldolase est une enzyme du cycle du glucose. Elle permet une bonne détection de *P. falciparum* et de *P. vivax* mais sa réactivité peut être en défaut avec *P. ovale* et *P. malariae*. La plasmodium lactate déshydrogénase (pLDH) est une

enzyme présente chez tous les *Plasmodium*, différente des LDH humaines. La détection d'une isoforme spécifique est utilisée par certains tests pour le diagnostic d'espèce de *Plasmodium*. Par ailleurs, les hématies infectées par *P. falciparum* synthétisent plusieurs protéines riches en histidine. La PfHRP2 est utilisée dans le diagnostic spécifique de cet hématozoaire.

Pour le diagnostic de *P. falciparum*, les sensibilités des TDR sont comprises entre 96 et 100% avec un seuil de détection de 200 GRP/mm³. Pour les autres espèces, le seuil de détection est un peu plus élevé. La PfHRP2 persiste dans le sang jusqu'à 30 jours après la négativité des observations microscopiques. Ces tests de diagnostic ne permettent donc pas de suivre l'efficacité thérapeutique des antipaludiques. De fausses réactions positives avec la PvLDH, en principe caractéristique de *P. vivax*, ont été décrites en cas de fortes parasitémies à *P. falciparum* (9).

En zone endémique pour le paludisme, un TDR positif est d'interprétation délicate. Il peut être positif parce qu'il y a une parasitémie responsable des manifestations cliniques. Mais il peut aussi être positif parce qu'il révèle la simple présence de quelques hématozoaires. Dans des régions où la part de porteurs asymptomatiques va de 30% à 80% des enfants, généralement moins chez les adultes, avoir une réaction positive à un TDR n'est pas surprenant et ne donne pas automatiquement l'étiologie de l'accès fébrile observé. A l'inverse, un TDR négatif, s'il a été correctement réalisé, est un argument solide pour affirmer l'absence d'étiologie palustre d'un épisode fébrile.

Dans une étude au Cameroun, le paludisme n'était confirmé en microscopie que pour 40% des accès fébriles. Le bon emploi des TDR permettait de réduire considérablement l'utilisation de traitements antipaludiques par rapport au simple diagnostic clinique (45). Dans une étude au Sénégal, dans des villages ayant un accès facile aux soins, seulement 12 enfants fébriles parmi 189 fébriles étaient confirmés en microscopie comme souffrant de paludisme et 15 enfants sont confirmés avec les TDR (46). Dans ce cas, si le résultat des TDR est pris en compte, l'amélioration du diagnostic et de la démarche du soignant sont évidents : la majorité des fièvres ne sont pas dues au paludisme, donc elles ont une autre origine, qu'il faut chercher et si possible traiter. Les TDR bien utilisés permettent de réduire la consommation d'antipaludiques, de les utiliser à bon escient, de penser à chercher les autres étiologies de fièvre, de les traiter.

Ces résultats intéressants sont ceux obtenus dans le cadre d'activités de recherche sur le terrain, avec la longue présence d'observateurs dans les structures de soins et des échanges entre eux et le personnel soignant. Mais qu'en est-il dans la pratique courante des centres de santé, en particulier à Cabinda ?

Dans notre étude, il apparaît une grande discordance entre les résultats des TDR effectués au Centre de santé maternelle et infantile de la ville de Cabinda et les résultats des examens microscopiques réalisés sur place. Le contrôle ultérieur en microscopie permet d'affirmer que les résultats des TDR, en particulier lorsqu'ils sont négatifs, sont bien plus à prendre en considération que ceux d'examen de gouttes épaisses trop vite et surtout mal réalisés.

Nos observations effectuées dans des centres de santé de la ville de Cabinda ainsi qu'à Cacongo, Bucu Zau et Belize montrent que les soignants, dans la grande majorité des cas, ne se fient qu'à leurs impressions cliniques. Ces soignants sont dubitatifs devant des TDR négatifs. Ils semblent faire un peu plus confiance aux résultats microscopiques, sans se préoccuper de leur

qualité. Mais au total, la décision d'emploi de tel ou tel traitement, y compris antipaludique, semble dépendre avant tout des impressions cliniques, de la disponibilité en médicaments ainsi que des habitudes personnelles. Ce qui est appelé « paludisme » est souvent un diagnostic présomptif non confirmé par la biologie, parfois un diagnostic vague de « syndrome palu-grippal » ce qui revient à parler d'accès fébrile d'origine non déterminée. Des situations similaires sont observées dans d'autres parties du monde où les services de soins sont peu performants et où de vagues diagnostics impliquent le paludisme dans l'étiologie des fièvres, comme par exemple le *palutifo* (paludisme et typhoïde) souvent évoqué en Haïti (P. Gazin, communication. personnelle).

Dans ces conditions, la pratique d'un TDR et/ou d'un examen microscopique du sang a-t-elle une utilité pour le diagnostic ? Ou est-ce un simple rituel consommateur de temps et de matériel ? Comment cette situation peu satisfaisante peut-elle être améliorée ?

Le bon emploi des TDR et des examens microscopiques bien réalisés permettent-ils d'améliorer l'emploi des médicaments antipaludiques ?

Dans une étude au Nigéria, un TDR positif était observé chez 68% des enfants fébriles consultants de structures de soins tandis que la proportion de résultats positifs en microscopie était de 42%. Cet excès de positivité des TDR est compréhensible puisqu'ils détectent du matériel parasitaire mais non pas des parasites en vie. Cependant, en tenant simplement compte de ces résultats de TDR par rapport à la simple observation d'un état fébrile pour établir le diagnostic d'accès palustre, éventuellement associé à d'autres pathologies, et pour prescrire un traitement antipaludique, on obtient un tiers de réduction de consommation d'antipaludiques, un résultat encourageant (47).

En Ouganda, dans une étude à large échelle portant sur 165 000 consultants, le bon emploi des tests permettait une réduction de 38% des prescriptions d'antipaludiques. Cependant, la moitié des enfants avec un TDR négatif recevaient quand même un traitement antipaludique. 92% des soignants avaient confiance dans un TDR positif tandis que seulement 49% d'entre eux acceptaient qu'un TDR négatif excluait le diagnostic d'accès palustre (48).

Une étude récente dans deux provinces angolaises (Huambo et Uige) souligne la disponibilité en tests diagnostics du paludisme dans les centres de santé observés ainsi que de médicaments mais aussi la fréquence de la mauvaise prise en charge des accès fébriles (49).

En Angola et plus particulièrement au Cabinda, des améliorations des pratiques de prise en charge des accès fébriles sont-elles possibles ?

Les soignants sont souvent sollicités par un excès de demande de soins auquel ils répondent avec leurs moyens, leur formation, leur expérience et dans des conditions de travail peu satisfaisantes. Face à l'omniprésence du paludisme, face au risque d'évolution grave ou fatale des accès, considérant la disponibilité en médicaments antipaludiques et considérant le peu de temps pour réaliser un examen clinique approfondi, leur attitude de très largement prescrire ces produits est compréhensible. Entre le risque de laisser des *Plasmodium* proliférer et la nécessité très théorique de réserver les antipaludiques aux infections confirmées, leur choix de surprescription

n'est pas illogique. Considérant leur environnement de travail et la demande des malades, ce choix doit être respecté. Ce qui ne s'oppose nullement à la nécessité d'améliorer leurs pratiques.

Ce qui semble le plus important est l'amélioration de la formation des professionnels de la santé et la mise à jour de ceux déjà formés :

- formation du personnel soignant sur ce qu'est vraiment le paludisme, une maladie infectieuse caractérisée par la prolifération de parasites intra-érythrocytaires. Il n'y a pas de paludisme sans hématozoaires présents dans le sang à une densité permettant leur facile observation en microscopie.

- formation sur l'importance de l'examen clinique et de la démarche diagnostique à la recherche de l'étiologie des fièvres, le paludisme n'étant qu'une étiologie parmi d'autres.

- formation sur les possibilités et les limites des TDR, sur la réalisation et la valeur de l'examen microscopique et aussi sur le temps nécessaire pour bien réaliser cet examen. La simple participation des soignants au moins une fois à la réalisation bien conduite d'un examen microscopique du sang leur montrerait d'une part le temps nécessaire pour la préparation et pour la lecture, d'autre part la fiabilité des images vues. L'accès palustre au microscope, lorsque cet examen est bien réalisé, ce sont ces images qui ne laissent pas de place au doute.

Quant aux techniciens de laboratoire, leur formation devrait porter sur la coloration, sur le temps de lecture, sur l'identification des différentes espèces plasmodiales ainsi que sur l'établissement de la densité parasitaire.

A côté de la formation, l'amélioration des conditions de travail est également nécessaire. Travailler dans la chaleur, dans des locaux souvent trop petits, mal éclairés, peu entretenus ne facilite pas la réflexion. Il est difficile pour un soignant confronté à plusieurs dizaines de patients fébriles d'établir un diagnostic réfléchi pour chaque cas. Il n'est pas possible pour un technicien de laboratoire de réaliser la coloration et la lecture sérieuse de plus de 50 échantillons par jour. Une trentaine par jour de travail est déjà une importante activité demandant de passer environ cinq heures au microscope.

Il apparaît également utile de sortir de la routine dans les pratiques médicales. Faire systématiquement un TDR en cas de fièvre ne prend pas beaucoup de temps. Ce test est absolument justifié si son résultat est pris en compte dans le choix de diagnostic et de traitement. Mais faire systématiquement un examen microscopique en cas de TDR négatif n'a pas de sens : les faux négatifs des TDR sont rares, de l'ordre de 1% des cas. Mieux vaut réserver les examens microscopiques aux TDR positifs associés à une altération sérieuse de l'état général. Peu d'examen microscopiques mais bien réalisés donneraient une information utile sur la densité et les espèces parasitaires.

IV 6 L'accès aux médicaments antipaludiques

Au cours de notre étude, des traitements antipaludiques CTA étaient disponibles dans tous les centres publics de santé, sauf dans celui de Chiweca situé dans la ville de Cabinda. Ils étaient donnés aux patients ayant eu un diagnostic de paludisme que celui-ci soit confirmé par la biologie ou qu'il soit supposé. L'accès gratuit à ces produits était une réalité et les produits utilisés étaient ceux actuellement recommandés au niveau mondial pour le traitement des accès palustres à *P. falciparum*.

En dehors des centres publics, l'offre de traitements curatifs contre le paludisme était, en 2016, importante et diversifiée dans la ville de Cabinda. Les pharmacies privées proposaient de très nombreux médicaments CTA souvent similaires sous des noms de marque différents et parfois différents sous les mêmes noms de marque. Leurs prix étaient ceux du marché international privé. Au moins étaient-ils disponibles pour qui avait les moyens de les acheter. Cependant, des dérivés d'*Artemesia* étaient également proposés en monothérapie pour le traitement d'accès palustres simples. Cette situation est en contradiction avec toutes les recommandations de l'OMS ainsi que du ministère de la Santé de l'Angola. Ces pharmacies proposaient aussi une phytothérapie non validée dans le traitement du paludisme alors qu'elle ne peut au mieux être considérée que comme un antalgique et antipyrétique.

Les vendeurs du secteur informel proposaient les mêmes produits que les vraies pharmacies et à des prix similaires. Leur particularité est qu'ils permettent l'achat que d'une partie du traitement, ce qui peut satisfaire les acheteurs mais est un élément favorable à la sélection de *Plasmodium* résistants aux antipaludiques. Ces vendeurs proposaient également des antipyrétiques et des antalgiques, médicaments qui ont leur utilité mais qui ne sont pas des antiparasitaires. Ils participaient en cela à la fréquente confusion en zone d'endémie entre accès palustre, accès fébrile, accès grippal.

L'automédication est contraire aux principes d'utilisation des antipaludiques mais elle est une pratique fréquente en zone endémique. Plutôt que de vainement tenter de l'empêcher, il semble préférable d'améliorer la formation des vendeurs formels de médicaments et, plus difficilement, celle des vendeurs informels. Il est souhaitable d'inciter le gouvernement angolais à contrôler leurs circuits d'approvisionnement ainsi que la qualité des produits antipaludiques et anti infectieux en général.

La question du coût du traitement d'un accès palustre paraît difficile à résoudre. Actuellement, en Angola, les centres publics de soins fournissent gratuitement les médicaments antipaludiques. L'évolution de la situation économique et politique du pays peut cependant entraîner à tout moment un arrêt de cet avantage soutenu par des financements extérieurs. Des subventions gouvernementales visant à réduire le prix de vente de ces produits dans les pharmacies seraient-elles utiles ? Dans un pays comme le Burundi, ces subventions permettaient en 2009 de vendre les traitements d'artesunate plus amodiaquine à moins d'un euro pour un accès (50). Mais ce genre de soutien est-il durable, particulièrement lorsque l'économie et la gouvernance d'un pays sont fragiles ?

Il semble préférable d'admettre que le traitement d'un accès palustre non compliqué a un coût compris entre 10 et 40 euros et en conséquence, de favoriser les actions préventives. Celles-ci ne sont pas onéreuses, à défaut d'être parfaitement efficaces. Une moustiquaire imprégnée de bonne qualité coûte dans les commerces des pays endémiques pour le paludisme de cinq à dix euro. Elle peut être gardée en bon état et efficace pendant deux à quatre ans (51, 52, 53). Pour une unité familiale de six membres, quatre moustiquaires reviennent à une dépense ne dépassant pas une dizaine d'euro par an. Dans la partie densément urbanisée de Cabinda, peu favorable aux anophèles, ces moustiquaires, si elles sont bien utilisées, pourraient permettre une nette réduction de l'incidence des accès.

IV 7 Le déficit en information et en surveillance

La situation actuelle du paludisme au Cabinda et en Angola n'est pas suffisamment connue. Il existe un déficit d'études épidémiologiques, laissant beaucoup d'ignorance sur les modalités entomologiques de transmission, en particulier dans les villes, qui sont comme dans d'autres pays africains, en croissance rapide. Le déficit de connaissances porte également sur la sensibilité des anophèles aux insecticides recommandés pour les moustiquaires. Enfin, les soignants évoquent parfois un déficit d'efficacité de l'association artémether plus luméfantrine qu'il serait pertinent d'évaluer. Les études de terrain, peu nombreuses, très limitées si on considère la taille du pays, ne confirment pas cette impression des soignants (54, 55). Selon ces études, les CTA continuent à être efficaces.

La création de sites sentinelles pour réaliser ce travail de connaissance et de surveillance apparaît nécessaire. Considérant la taille du pays, qui s'étend du 5^{ème} au 17^{ème} parallèle Sud, la présence d'un centre sentinelle dans chacune des 18 provinces est souhaitable. Mais avant toute création d'organismes, il est nécessaire de former le personnel apte à y réaliser les activités de recherche et d'évaluation.

V Conclusion

A Cabinda, dans la ville et dans le reste du territoire de cette province de l'Angola, les soignants des centres de santé ne prennent pas assez en compte les résultats des examens biologiques pour établir le diagnostic des accès fébriles chez les consultants externes, que ce soient les tests rapides pour le paludisme ou les examens microscopiques du sang. Ils ont peu de confiance dans les résultats des tests, en particulier quand ils sont négatifs pour les hématozoaires. Les examens cliniques des malades sont également insuffisants, loin d'être systématiquement réalisés. La directive du ministère de la Santé de l'Angola de réserver les médicaments antipaludiques au traitement des accès palustres confirmés n'est pas appliquée. L'accès aux médicaments antipaludiques, le plus souvent des combinaisons thérapeutiques à bas d'artémisinine (CTA), est fréquemment gratuit dans les structures publiques de soins. Ces médicaments sont également disponibles sans prescription dans les pharmacies ainsi que chez les vendeurs du secteur informel au prix du marché international (traitement oral d'un accès : de 10 à 40 euros). L'emploi massif et mal ciblé des antipaludiques, néfaste en termes de santé publique (pression médicamenteuse et risque de développement des résistances, coût important), a au moins l'avantage de participer à l'actuelle réduction de la morbidité et de la létalité palustres.

Cette situation peut être en partie expliquée par les conditions de travail des soignants et des techniciens de laboratoire. Elle est également liée au niveau de formation initiale du personnel et à l'insuffisance de mise à jour de leurs compétences, ainsi qu'aux confusions fréquentes entre accès fébriles et accès de paludisme. Cette mauvaise pratique peut aussi être observée dans de nombreuses structures de soins en Afrique au sud du Sahara. Ce qui ne justifie pas ces dysfonctionnements de la pratique médicale et la surprescription de médicaments antipaludiques.

L'amélioration de la pratique de soins passera en premier par la formation des personnels de santé. Il est nécessaire que le paludisme soit compris par eux comme une maladie infectieuse bien caractérisée et de confirmation diagnostique aisée, que ce soit par les tests rapides ou par les examens microscopiques. L'examen clinique des malades et le raisonnement diagnostique doivent être valorisés. L'amélioration des conditions de travail, la diminution du nombre de consultants pour accès fébriles, des rémunérations correctes sont également nécessaires.

La réduction de la transmission des hématozoaires doit être privilégiée. En milieu urbain où la transmission est généralement faible, le bon emploi de moustiquaires imprégnées d'insecticide permettrait de la réduire à un très bas niveau. Cette technique de prévention, peu employée à Cabinda, doit être privilégiée par rapport aux pulvérisations occasionnelles d'insecticides plus ou moins rémanents dans les rues de la ville.

Les connaissances sur les différents éléments composant l'épidémiologie du paludisme à Cabinda, ainsi que dans le reste de l'Angola, doivent être actualisées et surtout augmentées avec la mise en place de sites sentinelles aptes à réagir. Formation du personnel soignant, conditions de travail, création de sites sentinelles, utilisation des données recueillies sont pour une large part de la responsabilité des pouvoirs publics. L'amélioration des conditions de vie et du niveau d'instruction de la population est un élément essentiel pour une rationalisation des attitudes face à l'endémie palustre permettant une réduction durable de sa morbidité et de sa létalité.

VI Références bibliographiques

1. OMS. Faire reculer le paludisme. 52^{ème} Assemblée mondiale de la Santé. Genève, 14 avril 1999.
2. Nations unies. Objectifs du Millénaire pour le Développement. Rapport de 2013. Objectif 6 : Combattre le VIH/sida, le paludisme, la tuberculose et autres maladies. un.org/fr/millenniumgoals/pdf/mdg_report2013
3. Instituto Nacional de Estatistica. Resultados preliminares de recenseamento geral da população e da habitação de Angola 2014. Luanda, sept. 2014, 140 pages.
4. Fançony C, Gamboa D, Sebastião Y, Hallett R, Sutherland C, Sousa-Figueiredo JC, Nery SV. Various *pfprt* and *pfmdr1* genotypes of *Plasmodium falciparum* cocirculate with *P. malariae*, *P. ovale* spp. and *P. vivax* in northern Angola. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; **56**(10):5271-7.
5. Mendes C, Dias F, Figueiredo J, Mora VG, Cano J, de Sousa B, do Rosário VE, Benito A, Berzosa P, Arez AP. Duffy negative antigen is no longer a barrier to *Plasmodium vivax*--molecular evidences from the African West Coast (Angola and Equatorial Guinea). *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 Jun;5(6): e1192. .
6. Calzetta M, Santolamazza F, Carrara GC, Cani PJ, Fortes F, Di Deco MA, della Torre A, Petrarca V. Distribution and chromosomal characterization of the *Anopheles gambiae* complex in Angola. *Am J Trop Med Hyg.* 2008 Jan;78(1):169-75.OMS, *World Malaria Report 2013*, Luanda-Angola,2013.
7. Direção nacional de Saúde pública. Programa nacional de controlo da malária. Directrizes e normas de conduta para o diagnóstico e tratamento da malária, 2014. Luanda, 25 pages.
8. Dorkenoo AM, Layibo Y, Agbo YM, Morgah K, Agbèrè. D Numération leucocytaire et densité parasitaire dans le paludisme simple chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans en milieu urbain au Togo. *Med et Santé Trop*, 2013, **23**, 4, 412-6.
9. Houzé S. Les tests de diagnostic rapide pour le paludisme. *Bull Soc Pathol Exot*, 2017, **110** (1) : 49-54.
10. Kiki-Barro CP, N’Goran Konan F, Yavo W et al : Délivrance des antipaludiques en officine dans le traitement de l’accès palustre simple. Étude de la qualité du traitement : cas de la ville de Bouaké (Côte d’Ivoire). *Cah Santé*, 2004, 14 (2), 75-9.
11. Beogo I, Huang N, Drabo MK, Yé Y. Malaria related care-seeking-behaviour and expenditures in urban settings: A household survey in Ouagadougou, Burkina Faso. *Acta Trop.* 2016 Aug; 160: 78-85.
12. Global Fund Grants to Angola. Ministry of Health. Geneva, mars 2016, 34 pages.
13. Inquérito de indicadores de malária em Angola. ICF International, Calverton, Maryland, USA, 2011, 116 pages.
14. Richard A, Zoulani A, Lallemand M, Trape JF, Carnevale P, Mouchet J. Le paludisme dans la région forestière du Mayombe, République populaire du Congo. 1. Présentation de la région et données entomologiques. *Ann. Soc. belge Méd trop*, 1988, **68**, 293-303.

15. Richard A, Lallemand M, Trape JF, Carnevale P, Mouchet J. Le paludisme dans la région forestière du Mayombe, République populaire du Congo. 2. Observations parasitologiques. *Ann. Soc. belge Méd trop*, 1988, **68**, 305-316.
16. Karch S, Asidi N, Manzambi ZM, Salaun JJ. La faune anophélienne et la transmission du paludisme humain à Kinshasa (Zaïre). *Bull Soc Pathol Exo*, 1992, **85**, 304-309.
17. Richard A, Lallemand M, Trape JF, Carnevale P, Mouchet J. Le paludisme dans la région forestière du Mayombe, République populaire du Congo. 3. Place du paludisme dans la morbidité générale. *Ann. Soc. belge Méd trop*, 1988, **68**, 317-329.
18. Baudon D, Gazin P, Réa D, Carnevale P. - A study of malaria morbidity in a rural area of Burkina Faso (West Africa). *Trans Roy Soc Trop Med and Hyg*, 1985, **79**: 283-284.
19. Hess U, Timmermans PM, Jones M. Combined chloroquine/Fansidar-resistant falciparum malaria appears in East Africa. *Am J Trop Med Hyg*. 1983, **32**(2):217-20.
20. Charmot G, Coulaud JP, Le Bras J. Résistance à la chloroquine de *Plasmodium falciparum* en Afrique : situation et propositions pour la surveillance. *Bull Soc Pathol Exot*, 1983, **76**(2):129-36.
21. Onori E. The problem of *Plasmodium falciparum* drug resistance in Africa south of the Sahara. *Bull WHO*, 1984, **62** Suppl: 55-62.
22. Smrkovski LL, Buck RL, Alcantara AK, Rodriguez CS, Uylangco CV. Studies of resistance to chloroquine, quinine, amodiaquine and mefloquine among Philippine strains of *Plasmodium falciparum*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1985, **79**(1): 37-41.
23. Wernsdorfer WH. Epidemiology of drug resistance in malaria. *Acta Trop*, 1994, **56**(2-3): 143-56.
24. Nguyen TA. Le paludisme au Vietnam. Environnement, prévention et traitement. *Bull Soc Pathol Exot*, 1993, **86** : 494-9.
25. Ekanem OJ, Weisfeld JS, Salako LA, Nahlen BL, Ezedinachi EN, Walker O, Breman JG, Laoye OJ, Hedberg K. Sensitivity of *Plasmodium falciparum* to chloroquine and sulfadoxine /pyrimethamine in Nigerian children. *Bull World Health Organ*. 1990, **68**(1): 45-52.
26. Titulaer HA, Zuidema J, Kager PA, Wetsteyn JC, Lugt CB, Merkus FW. The pharmacokinetics of artemisinin after oral, intramuscular and rectal administration to volunteers. *J Pharm Pharmacol*. 1990, **42**(11): 810-3.
27. Bunnag D, Kanda T, Karbwang J, Thimasarn K, Pungpak S, Harinasuta T. Artemether or artesunate followed by mefloquine as a possible treatment for multidrug resistant falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1996, **90**(4): 415-7.
28. OMS. Combinaisons thérapeutiques et élaboration d'une politique de médicaments antipaludiques. WHO/HTM/RBM/2003.48.
29. Breman JG. Ears of the Hippopotamus: Manifestations, Determinants, and Estimates of the Malaria Burden. *Am J of Trop Med and Hyg*, 2001, **64** (1-2 suppl): 1-11.

30. Cot M, Roisin A, Barro D, Yada A, Verhave JP, Carnevale P, Breart G. Effect of chloroquine chemoprophylaxis during pregnancy on birth weight: results of a randomized trial. *Am J Trop Med Hyg.* 1992, 46(1): 21-7.
31. Breman JG, Alilio MS, Mills A. Conquering the intolerable burden of malaria: what's new, what's needed: a summary. *Am J of Trop Med and Hyg*, 2004, **71**(2 Suppl): 1-15.
32. Najera JA. Le paludisme et l'action de l'OMS. *Bull. OMS*, 1989, **67** (4) : 347-363.
33. Tseroni M, Baka A, Kapizioni C, et al: Prevention of malaria resurgence in Greece through the association of Mass Drug Administration (MDA) to immigrants from malaria-endemic regions and standard control measures. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015 9(11): e0004215.
34. Mouchet J, Hamon J. Les problèmes techniques de l'éradication du paludisme en Afrique. *Cahiers ORSTOM. Série Entomologie Médicale et Parasitologie*, 1963, (1) : 39-48.
35. WHO. Overview of malaria elimination. Mars 2017.
36. WHO. Eliminating malaria. WHO/HTM/GMP/2016.3, 28 pages.
37. Ouattara AF, Dagnogo M, Olliaro PL, Raso G, Tanner M, Utzinger J, Koudou BG. *Plasmodium falciparum* infection and clinical indicators in relation to net coverage in central Côte d'Ivoire. *Parasit Vectors*. 2014, **3**:7: 306.
38. Tokponnon FT, Ogouyémi AH, Sissinto Y, et al. Impact of long-lasting, insecticidal nets on anaemia and prevalence of *Plasmodium falciparum* among children under five years in areas with highly resistant malaria vectors. *Malar J.* 2014, **13**: 76.
39. White NJ, Nosten F, Looareesuwan S, et al. Adverting a malaria disaster. *Lancet*, 1999, **353**: 1965-1967.
40. Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques. Rapport de consultation technique, OMS, avril 2001, 38 pages.
41. Dondorp AM, Nosten F, Yi P, et al. Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med.* 2009 **361**(5): 455-67.
42. OMS. Plan mondial de maîtrise de la résistance à l'artémisinine. WHO/HTM/GMP/2011.1.
43. OMS. Techniques de bases pour le diagnostic microscopique du paludisme, 2014, 85 pages.
44. Chippaux JP, Massougbodji A., Boulard JC, Akogbeto M. Etude de la morbidité palustre et de la gravité des accès pernecieux chez les porteurs du trait drépanocytaire. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 1992, 40 (4) : 240-245.
45. Sayang C, Soula G, Tahar R, Basco LK, Gazin P, Moyou-Somo R, Delmont J. Use of a histidin-rich protein 2-based rapid diagnostic test for malaria by health personnel during routine consultation of febrile outpatients in a peripheral health facility in Yaounde, Cameroon. *Am J Trop Med Hyg.* 2009, **81**:343-347.

46. Ly AB, Tall A, Perry R, Baril L, Badiane A, Faye J, Rogier C, Touré A, Sokhna C, Trape JF, Michel R. Use of HRP-2-based rapid diagnostic test for *Plasmodium falciparum* malaria: assessing accuracy and cost-effectiveness in the villages of Dielmo and Ndiop, Senegal. *Malar J.* 2010, **9**:153.
47. Falade CO, Ajayi IO, Nsungwa-Sabiiti J, et al. Malaria rapid diagnostic tests and malaria microscopy for guiding malaria treatment of uncomplicated fevers in Nigeria and prereferral cases in 3 African countries. *Clin Infect Dis.* 2016, **63** (suppl 5): 290-297.
48. Kyabayinze DJ, Asiimwe C, Nakanjako D, Nabakooza J, Counihan H, Tibenderana JK. Use of RDTs to improve malaria diagnosis and fever case management at primary health care facilities in Uganda. *Malar J.* 2010, **9**: 200.
49. Plucinski MM, Ferreira M, Ferreira CM, et al. Evaluating malaria case management at public health facilities in two provinces in Angola. *Malar J.* 2017,**16**: 186.
50. Calzeta M, Santolamazza F., Camara G.C, Cani PJ., Fortes F., Deco MA, Della Torre A., Petrca V., Diap G., Amuasi J, Bvakyl I, Sevosik AM, Pecoul B (2010). Anti-malarial market and policy surveys in sub-Saharan Africa. *Malar J* 2010, **9** (suppl 1): 81.
51. UNICEF. Données sur les prix des moustiquaires imprégnées d'insecticide de longue durée. www.unicef.org/french/supply/index_59717.html
52. Massue DJ, Moore SJ, Mageni, et al. Durability of Olyset campaign nets distributed between 2009 and 2011 in eight districts of Tanzania. *Malar J.* 2016, **15**: 176.
53. Adeneye AK, Jegede AS, Nwokocha EE, Mafe MA. Perception and affordability of long-lasting insecticide-treated nets among pregnant women and mothers of children under five years in Ogun State, Nigeria. *J Infect Public Health.* 2014, **7**(6): 522-33.
54. Davlantes E, Dimbu PR, Ferreira CM, et al. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine, artesunate-amodiaquine, and dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in three provinces in Angola, 2017. *Malar J* 2018, **17**: 144.
55. Ljolje D, Dimbu PR, Kelley J, et al. Prevalence of molecular markers of artemisinin and lumefantrine resistance among patients with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in three provinces in Angola, 2015. *Malar J.* 2018, **17**: 84.