

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (MESRS)

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple-Un But-Une Foi



U.S.T.T-B

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES
ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO

FACULTE DE PHARMACIE

Année : 2022-2023



THESE DE PHARMACIE

**ANALYSE DE LA PRESCRIPTION DES ANTIPALUDIQUES
CHEZ LES ENFANTS DE 0 A 5 ANS ATTEINTS DE
PALUDISME GRAVE AU CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE GABRIEL TOURE**

Présentée et soutenue publiquement le 27/07/2023. Devant la Faculté
de Pharmacie

Par M. Sidiki Tinzanga COULIBALY

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (**Diplôme d'Etat**)

Jury

Président : Pr Boubacar Togo

Directeur : Pr Sékou BAH

Co-directeur : Dr Mahamadou BALLO

Membres : Dr Karim Traoré

Dr Abdoulaye Guindo

DEDICACE

DEDICACE

BISMILLAH RAHMANI RAHIMI

Je dédie ce travail à : DIEU

Louange et gloire à ALLAH, le tout puissant, le Miséricordieux, qui m'a permis de mener à bien ce travail et de voir ce jour que j'attendais tant. Qu'il fasse que les connaissances acquises durant ces années de dur labeur soient mises au service de l'humanité.

A notre PROPHETE MOHAMED,

Que le salut et la paix soient sur lui ainsi que sur toute sa famille, à tous ses compagnons et à tous ceux qui le suivront jusqu'au jour de la résurrection.

A mon père, Tinzanga COULIBALY

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai pour toi. Si l'opportunité était donnée à chacun de choisir son père, alors je crois que je n'aurai mieux choisi que toi. Je suis particulièrement fier et heureux d'être ton fils. Ton courage, ton dévouement, ta loyauté et ta bonté font de toi un père modèle. Tu as cultivé en moi un esprit de partage, de tolérance et de bienfaisance envers les autres. Avec un esprit critique de philosophe, tu as su mettre à la disposition de tes enfants les moyens les plus sûrs pour y parvenir. Que ce travail, un parmi tant d'autres, soit l'un des gages de ma reconnaissance éternelle. Que Dieu t'accorde de longues années de vie dans la santé et la prospérité afin que tu puisses jouir pleinement des fruits de tes sacrifices. Amen !

A mes mères, Kadia COULIBALY et Mariam SOGOBA

Je me glorifie aujourd'hui d'être pharmacien grâce à vous. Ce présent travail est le fruit de vos persévérances. Vous m'avez toujours guidé vers la tolérance, la patience, le partage et pas que ça... Vos soutiens moraux et financiers ne m'ont jamais fait défaut et vous m'avez toujours répondu à mes besoins dans toutes les circonstances. Les mots me manquent pour vous exprimer toute mon admiration et ma fidèle affection. Je ne pourrai jamais vous rendre tout ce que vous m'avez donné, mais acceptez ce travail comme l'un des premiers cadeaux que je vous offre. Que Dieu vous accorde une longue vie.

REMERCIEMENTS

REMERCIEMENTS

❖ *A ma patrie, le Mali*

Ce pays, qui malgré la faiblesse des ressources, arrive à assurer l'éducation de ses fils. Merci chère patrie pour m'avoir accordé la chance de bénéficier de la meilleure des richesses qu'un homme puisse posséder et de m'en avoir facilité en m'octroyant les moyens humains, matériels et financiers. Que la paix et la prospérité puissent te recouvrir, à tout moment.

❖ *Au corps professoral de la FAPH : Ce travail est le reflet de l'éducation que vous m'aviez prodiguée durant mon cycle. Je vous en suis reconnaissant ;*

❖ *A tout le personnel de la pharmacie LAFIA*

❖ *A tous les participants à l'étude ;*

❖ *A la 13^{ème} promotion du numerus clausus ;*

❖ *A l'association des élèves et étudiants en santé ressortissants du cercle de Bla et sympathisants (AEESC/BLA) ;*

❖ *A la famille COULIBALY :*

Mamadou, Yaya, Fousseyni, Chef Amadou, Diakaridia, Tiekoura.

❖ *A mes amis :*

Zoumana TANAPO, Mohamed SOGOBA, Diesseri DEMBELE, Diakaridia DIAKITE, Diadje TANAPO, Sekou THERA, Famakan DIOP, Madou KONE, Mamadou COULIBALY

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Professeur Boubacar Togo

- **Professeur titulaire en pédiatrie à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) ;**
- **Chef du département de pédiatrie du CHU Gabriel TOURE ;**
- **Chef de l'unité d'oncologie pédiatrique ;**
- **Membre de l'union internationale de lutte contre le cancer (UICC) ;**
- **Secrétaire General du groupe franco-africain d'oncologie pédiatrique (GFAOP) ;**
- **Chef de filière pédiatrie FMOS.**

Cher Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Vos grandes qualités d'enseignant et de chercheur font la fierté de toute une nation. Votre simplicité et vos qualités pédagogiques font de vous un maître incontestable, admirable et un exemple à suivre. Veuillez trouver ici cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE et DIRECTEUR DE THESE

Professeur Sékou BAH

- **Titulaire d'un PhD en pharmacologie ;**
- **Titulaire d'un master en santé communautaire internationale ;**
- **Professeur titulaire de la Pharmacologie de la FAPH/FMOS ;**
- **Membre de la société française de pharmacologie et thérapeutique ;**
- **Membre du comité technique de pharmacovigilance ;**
- **Chef de service de la Pharmacie hospitalière au CHU du Point-G ;**
- **Vice-Doyen de la Faculté de Pharmacie.**

Cher Maître, vos qualités professionnelles, sociales et pédagogiques font de vous un maître apprécié de tous. Nous avons été séduits par votre amour pour le travail bien fait, votre souci constant de la formation de futurs cadres. Cher maître, soyez rassuré de notre estime et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE et CO DIRECTEUR DE THESE

Docteur Mahamadou BALLO

- **Chef du laboratoire de la polyclinique des Armées à Kati**
- **Capitaine de l'Armée malienne**
- **Assistant en pharmacologie à la FAPH**
- **Titulaire d'un master recherche et professionnel en pharmacologie et pharmacie clinique**
- **Membre de la Société Malienne de Médecine Militaire (SMMM)**
- **Membre de la Société Burkinabè d'Ethnopharmacologies et d Ethnobotanique (SBEE)**
- **PhD student à l'université Ouaga Pr Joseph-Ki ZERBO**

Cher maître, vous avez accepté de codiriger ce travail malgré vos multiples occupations. Ce travail est le témoignage de la confiance que vous avez placée en nous. Nous vous serons toujours reconnaissants pour tous les services rendus. C'est l'occasion solennelle de vous dire infiniment merci. Puisse ALLAH vous accorder une longue vie dans la santé.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Karim Traoré

- **Docteur en pharmacie ;**
- **Titulaire d'un master en pharmacologie ;**
- **Titulaire d'un PhD en pharmacologie ;**
- **Maitre-assistant en pharmacologie à la FMOS-FAPH ;**

Chers Maitres, Merci de l'intérêt que vous avez accordé à ce travail en acceptant de prendre part au jury. Votre disponibilité, votre rigueur scientifique, votre humanisme et votre simplicité imposent respect et admiration. Permettez-nous chers Maîtres de vous adresser l'expression de nos respects les plus distingués.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Abdoulaye Guindo

- **Assistant en pharmacologie à la FAPH**
- **Master en pharmacologie et pharmacie clinique**
- **Pharmacien à la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM) division réglementation**
- **Doctorant PhD à l'université Ouaga Pr Joseph KI ZERBO**

Cher maître, C'est un honneur considérable et un réel plaisir que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury malgré vos multiples occupations. Votre rigueur scientifique, vos compétences pédagogiques et votre gaieté sont des qualités professionnelles qui ont suscité en nous votre admiration et votre confiance. Recevez cher Maître, l'expression de nos respectueux hommages

TABLE DES MATIERES

Table des matières

1. INTRODUCTION	1
2. OBJECTIFS.....	4
2.1. Objectif général.....	4
2.2. Objectifs spécifiques	4
3. GENERALITES	6
3.1. GENERALITES SUR LE PALUDISME.....	6
3.1.1. Définition.....	6
3.1.2. Épidémiologie	6
3.1.3. Agent pathogène.....	7
3.1.4. Cycle évolutif des plasmodies [24–26]	7
3.1.5. Vecteurs.	9
3.1.6. Transmission du paludisme	9
3.1.7. Physiopathologie du paludisme grave.....	10
3.1.8. Diagnostic du paludisme grave.....	10
3.2. GENERALITE SUR LES ANTIPALUDIQUES	14
3.2.1. Les amino-4-quinoléines	14
3.2.1. Aryl-amino-alcools.....	18
3.2.2. Artémisinine et ses dérivés	23
3.2.3. Les combinaisons thérapeutiques à base d’artémisinine (CTA).....	25
3.3. INTERACTIONS.....	25
3.3.1. Définition.....	25
3.3.2. Les interactions médicamenteuses divisées en deux catégories	25
4. METHODOLOGIE.....	28
4.2. Lieu de l’étude	28
4.3. Type d’étude	28
4.4. Période d’étude.....	28
4.5. Échantillonnage.....	28
- Taille de l’échantillon	28
4.6. Population d’étude.....	29
4.6.1. Critères d’inclusion	29
4.6.2. Critères de non-inclusion.....	29
4.7. Recueil et analyse des données	29
4.8. Définitions opérationnelles des termes.....	29
4.9. Considérations éthiques.....	29

5. RESULTATS.....	31
6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	40
7. CONCLUSION.....	43
8. RECOMMANDATIONS.....	45
9. REFERENCES	47
10. ANNEXES.....	52

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Répartition des enfants selon le sexe.	31
Tableau II: Répartition des enfants en fonction de l'ethnie.....	32
Tableau III: Répartition des enfants de 0 à 5 ans selon le motif de référence....	33
Tableau IV: Répartition des ordonnances en fonctions des interactions possibles et des posologies.	35
Tableau V: Distribution des ordonnances selon les molécules antipaludiques les plus prescrites.....	35
Tableau VI: Distribution des ordonnances selon les autres molécules les plus utilisées.	36
Tableau VII: Distribution des ordonnances selon le diagnostic paraclinique. ...	37

LISTES DES FIGURES

LISTES DES FIGURES

Figure 1: Cycle évolutif du Plasmodium	9
Figure 2: Répartition des enfants selon l'âge.....	31
Figure 3: Répartition des enfants selon leurs résidences.	32
Figure 4 : Distribution des ordonnances selon la conformité de la prescription recommandée par le PNLP.....	34
Figure 5: Répartition des motifs de références en fonction de la durée de traitement avec l'Artésunate.....	38

SIGLES ET ABREVIATIONS

SIGLES ET ABREVIATIONS

A : Anophèles

AQ : Amodiaquine

CDC : *Center Diseases Control* (Centre de contrôle des maladies)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CPS : Chimio prévention du Paludisme Saisonnier

CTA : Combinaison Thérapeutique à base d'Artemisinine

FAPH : Faculté de pharmacie

FMOS : Faculté de médecine et odontostomatologie

GT : Gabriel Touré

HRP : Histidine RichProtein

OMS : Organisation mondiale de la Santé

P. falciparum : Plasmodium falciparum

P. vivax : Plasmodium vivax

PG : Paludisme Grave

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

PS : Paludisme Simple

QBC : Quantitative Buffy Coat

SP : Sulfadoxine - Pyriméthamine

TDR : Test Diagnostic Rapide

TNF : *Tumor Necrosis Factor* (Facteur de Nécrose Tumorale)

INTRODUCTION

1. INTRODUCTION

Le Paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due au développement et à la multiplication dans les hématies d'un protozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par la piqûre de l'anophèle femelle [1]. Chez l'homme, le paludisme est provoqué par cinq espèces différentes du parasite, *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* étant les plus dangereuses [2]. Il existe deux types de paludisme, à savoir, le paludisme simple (PS) et le paludisme grave (PG). Le PG résulte typiquement d'un retard de traitement du PS. Ce stade de la maladie est défini par des preuves cliniques ou biologiques d'un dysfonctionnement des organes vitaux. Principalement causé par le *Plasmodium falciparum*, le PG se caractérise cliniquement par la confusion, coma, convulsions, anémie sévère, gêne respiratoire [3].

Malgré les efforts pour réduire le fardeau mondial du paludisme, cette maladie reste un problème de santé publique dans les régions tropicales et subtropicales [4]. Rien qu'en 2018, le paludisme a causé 228 millions d'épisodes cliniques, dont 2 à 4 millions de cas de PG [5]. Les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes sont les principales victimes de la maladie [6]. Cette maladie parasitaire tue chaque année 1,5 à 2,7 millions de personnes à travers le monde, dont un million d'enfants de moins de 5 ans [7]. En 2018, *Plasmodium falciparum* a été à l'origine de 99,7 % des cas estimés de paludisme dans la Région africaine de l'OMS, de 50 % des cas dans la Région de l'Asie du Sud-Est, de 71 % dans la Région de la Méditerranée orientale et de 65 % dans la Région du Pacifique occidental [8]. De manière plus globale, dans son rapport 2022, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) indique que 619 000 personnes sont décédés dans le monde en 2021[9]. Au Mali, le paludisme a fait 1700 décès en 2018 sur un total de deux millions de personnes touchées, selon le rapport du ministère de la Santé relayé par des médias locaux. Les catégories les plus touchées sont les femmes enceintes et les enfants âgés de moins de 5 ans, précise le même rapport. Le taux de prévalence du paludisme chez les enfants de moins de 5 ans est de 19% au Mali [10].

Conformément à la politique de lutte contre le paludisme, tout cas de paludisme doit être confirmé par la microscopie ou les Test Diagnostic Rapide (TDR) avant le traitement. Pour prévenir cette maladie, la Chimio prévention du Paludisme Saisonnier (CPS) est recommandée conformément aux directives de l'OMS, consistant à l'administration mensuelle d'un traitement complet de Sulfadoxine - Pyriméthamine (SP) + Amodiaquine (AQ) pendant la saison palustre aux enfants de 3 à 120 mois (9 ans révolus) pour éviter le paludisme. En ce qui concerne la prise en charge du paludisme grave, les médicaments recommandés par le Programme national

de lutte contre le Paludisme (PNLP) sont : l'Artésunate, l'artemether ou la quinine injectable. La suivie doit être faite avec un relai complet de trois jours d'une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) [11].

Pour contrôler cette endémie, le gouvernement du Mali s'est doté du PNLN il y a de cela 26 ans. Ce programme a pour mission d'animer et de coordonner les activités se rapportant à la lutte contre le paludisme [12]. Depuis quelques années, le service de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Gabriel Touré connaît un dépassement de ses capacités d'hospitalisation pendant la période de forte transmission du paludisme tandis que les organisations internationales annoncent une nette diminution de cette pathologie dans le monde [6]. Une étude menée en 2012 portant sur l'analyse de la prescription des antipaludiques chez les enfants de moins de 5 ans atteints de PG au CHU Gabriel Touré avait montré un manque de rigueur dans la prescription des antipaludiques, 70,2% des prescriptions étaient de mauvaise qualité [13].

A l'issu de plusieurs études, notamment celle de Sall et BAGAYOKO en 2005 au Mali [14], beaucoup d'action ont été menées pour une meilleure prescription, il est nécessaire de suivre l'évolution et d'actualiser les données concernant la qualité de la prescription dans le dit service. C'est pourquoi cette étude a été initiée afin d'analyser la prescription des antipaludiques chez les enfants de 0 à 5 ans atteints du PG au CHU Gabriel Touré.

OBJECTIFS

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif général

Analyser la prescription des antipaludiques chez les enfants de 0 à 5 ans atteints du paludisme grave au service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré.

2.2. Objectifs spécifiques

- ❖ Déterminer les caractéristiques sociodémographiques des enfants de 0 à 5 ans atteints du paludisme grave au service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré ;
- ❖ Identifier les molécules prescrites pour la prise en charge du paludisme grave chez les enfants de moins de 5 ans au service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré ;
- ❖ Identifier les interactions médicamenteuses éventuelles entre les autres médicaments et les antipaludiques prescrits sur les ordonnances des enfants de 0 à 5 ans atteints du paludisme grave au service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré.

GENERALITES

3. GENERALITES

3.1. GENERALITES SUR LE PALUDISME

3.1.1. Définition

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante, dû au développement et la multiplication d'abord dans le foie, puis dans les globules rouges d'un protozoaire du genre Plasmodium (*P. falciparum* et *P. vivax* sont les plus dangereuses) et transmise à l'homme par la piquûre infectante de l'Anophèle femelle [15,16].

Le paludisme grave est défini par la présence de formes asexuées de *P. falciparum* dans le sang, en l'absence d'une cause alternative identifiée et en présence d'au moins un des signes de gravité [17].

3.1.2. Épidémiologie

Selon le dernier rapport de l'OMS sur le paludisme dans le monde on comptait 241 millions de cas de paludisme en 2020 contre 227 millions en 2019. Le nombre estimé de décès palustres s'établissait à 627 000 en 2020, soit une augmentation de 69 000 décès par rapport à l'année précédente [18]. La région africaine de l'OMS supporte une part importante et disproportionnée de la charge mondiale du paludisme. En 2020, 95 % des cas de paludisme et 96 % des décès dus à la maladie ont été enregistrés dans cette région. Les enfants de moins de 5 ans représentaient 80 % de l'ensemble des décès dus au paludisme dans la région. Un peu plus de la moitié de tous les décès palustres dans le monde étaient enregistrés dans quatre pays africains : le Nigéria (31,9 %), la République démocratique du Congo (13,2 %), la République-Unie de Tanzanie (4,1 %) et le Mozambique (3,8 %) [19]. Au Mali, on a enregistré 3 204 275 cas de paludisme, dont 2 156 330 cas simples, 1 047 945 cas graves et 1480 décès, avec un taux de létalité de 1,4‰ (DHIS2, 2021). Selon les données de l'Enquête Démographique et de Santé du ministère de la santé, le taux de prévalence nationale du paludisme était de 19% chez les enfants de moins de cinq ans. Cette prévalence varie d'une région à l'autre, de 1% à Bamako à 30% dans la région de Sikasso. Mais vu la faible fréquentation des formations sanitaires par les populations, notamment la population rurale, ces chiffres ne représentent que la partie visible de l'iceberg [20]. Au Mali, la situation épidémiologique du paludisme varie en fonction des faciès géo- climatiques. Il existe cinq modalités épidémiologiques de transmission du paludisme [21].

- Une zone soudano-guinéenne à transmission saisonnière longue ≥ 6 mois, où l'indice plasmodique chez les enfants est $\geq 80\%$. L'état de prémunition est acquis vers l'âge de 5-6 ans ;
- Une zone sahélienne à transmission saisonnière courte ≤ 3 mois, l'indice plasmodique se situe entre 50-70%. L'état de prémunition est rarement atteint avant l'âge de 9-10 ans
- Une zone de transmission sporadique voire épidémique correspondant aux régions du Nord et à certaines localités des régions de Koulikoro et de Kayes. L'indice plasmodique est en dessous de 5%. Tous les groupes d'âge sont à risque de paludisme grave ;
- Des zones de transmission bi ou plurimodales comprenant le delta intérieur du fleuve Niger et les zones de barrage et de riziculture. L'indice plasmodique se situe entre 40-50%. L'anémie reste un phénotype clinique important ;
- Des zones peu propices à l'impaludation particulièrement dans les milieux urbains comme Bamako et Mopti où le paludisme est hypoendémique. L'indice plasmodique est $\leq 10\%$ et les adultes peuvent faire des formes graves et compliquées de paludisme.

3.1.3. Agent pathogène

L'agent causal du paludisme est un protozoaire du genre *Plasmodium*, dont il existe à l'heure actuelle, six espèces responsables de la pathologie chez l'homme, à savoir, *le Plasmodium falciparum*, *le Plasmodium vivax*, *le Plasmodium knowlesi*, *le Plasmodium ovale*, *le Plasmodium malariae* et *le Plasmodium cynomolgi*. Des six espèces actuellement reconnues, trois sont à la base du paludisme grave, à savoir : *le Plasmodium falciparum*, *le Plasmodium vivax* et *le Plasmodium knowlesi* [22–24].

3.1.4. Cycle évolutif des plasmodies [24–26]

Le cycle parasitaire se développe successivement chez l'homme (cycle asexué ou schizogonique) et chez l'anophèle (cycle sexué ou sporogonique).

3.1.4.1. Cycle chez l'Homme

La multiplication asexuée ou schizogonie qui est toujours intracellulaire a lieu chez l'homme (hôte intermédiaire). Cette multiplication s'effectue d'abord dans le foie, puis dans le sang.

➤ Cycle exo-érythrocytaire ou cycle hépatique

Lors de son repas sanguin chez l'Homme, le moustique infecté injecte avec sa salive les formes plasmodiales appelées sporozoïtes qui gagnent le foie au bout d'une demi-heure environ. Ces sporozoïtes se multiplient par schizogonie dans l'hépatocyte pour donner des schizontes exo-érythrocytaire. Les schizontes mûrs ou corps bleus renferment 10 à 30000 mérozoïtes qui seront libérés dans le courant sanguin après éclatement des hépatocytes. Ce cycle hépatique dure sept à dix jours.

➤ Cycle endo-érythrocytaire ou cycle sanguin

Les mérozoïtes libérés par l'éclatement des schizontes hépatiques arrivent dans le sang et pénètrent dans les hématies. Le mérozoïte prend alors une forme en anneau appelé « ring form » : c'est le trophozoïte sanguin. Le noyau du trophozoïte se divise pour donner une forme à deux noyaux puis quatre, huit, etc. : ce sont les schizontes. Les schizontes mûrs ont 8 à 32 mérozoïtes selon les espèces : ce sont les rosaces. Après éclatement de la rosace les mérozoïtes pénètrent dans de nouveaux globules rouges et le cycle érythrocytaire recommence. Après un ou plusieurs cycles érythrocytaires il apparaît des gamétocytes mâles et femelles dans les hématies.

3.1.4.2. Cycle chez l'anophèle ou cycle sporogonique

Lors d'un repas sanguin sur un patient paludéen, les gamétocytes vont être ingérés avec les autres éléments sanguins par l'anophèle femelle. Ils vont ensuite se transformer en gamètes dans l'estomac du moustique. La fécondation du gamète femelle par un gamète mâle aboutit à la formation de l'ookinète, qui va traverser la paroi de l'estomac et se transformer en oocyste. Les sporozoïtes vont ensuite se développer dans l'oocyste, être libérés par éclatement, puis gagner les glandes salivaires du moustique. Le cycle sexué dure 10 à 40 jours selon la température ambiante.

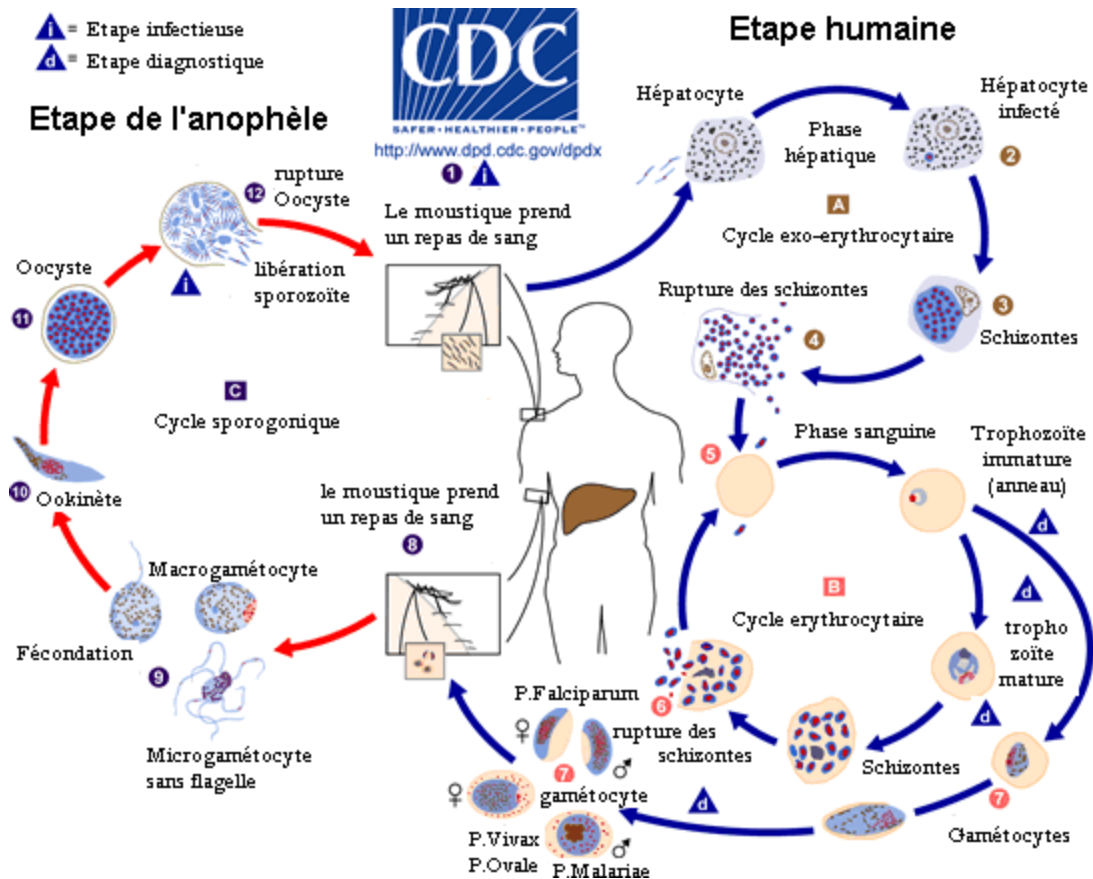


Figure 1: Cycle évolutif du Plasmodium

Source : Center for Diseases Control (CDC), Atlanta, États Unis d'Amérique [27]

3.1.5. Vecteurs

La transmission du paludisme se fait par piqûre d'un insecte hématophage, l'anophèle femelle. Il existe plus de 400 espèces différentes de moustique Anophèles, dont une trentaine est des vecteurs très importants dans la transmission du Plasmodium. Parmi ceux-ci il y a des vecteurs majeurs tels qu'Anopheles (A.) gambiae, A. maculipennis, A. nili, A. funestus., A. moucheti [25,26].

3.1.6. Transmission du paludisme

Le paludisme est transmis à l'homme par la piqure de moustique du genre anophèle femelle. Toutes les espèces importantes vectrices du paludisme piquent généralement entre le crépuscule et l'aube. L'intensité de la transmission dépend de facteurs liés au parasite, au vecteur, à l'hôte humain (surtout l'immunité humaine qui est un facteur important), à l'environnement et aux conditions climatiques. D'autres formes de contamination sont possibles : la transmission congénitale, transfusionnelle ou par greffe d'organe [28].

3.1.7. Physiopathologie du paludisme grave

Avec ses manifestations viscérales, neurologiques et rénales notamment, le paludisme grave garde une physiopathologie peu élucidée. Il doit ses particularités symptomatiques à la multiplication rapide de *P. falciparum* dans les capillaires viscéraux qui engendre une anoxie des tissus nobles, prédominante au niveau de l'encéphale, puis des reins, des poumons et du foie. Cette anoxie provient de trois principales origines :

- Une anoxie anémique due principalement à l'hémolyse des hématies parasitées.
- Une anoxie cytotoxique causée par l'inhibition de la respiration cellulaire, elle-même liée à la libération de la toxine plasmatique de Maeagraith ou d'antigènes solubles. A cela s'ajoute l'élévation du TNF (*tumor necrosis factor*) qui conduit à la formation de radicaux oxydants.
- Une anoxie circulatoire liée à l'adhérence des hématies parasitées à l'endothélium et la formation de rosettes qui entraîne une obstruction des capillaires viscéraux. Les troubles circulatoires sont également dus à la libération de substances vasoactives et aggravés par l'élévation du TNF.

Enfin, bien souvent l'hypoglycémie, l'acidose sanguine et les désordres hydriques et électrolytiques proviennent des pertes par vomissement, sueur, diarrhée, qui contribuent à l'augmentation des troubles [25,26].

3.1.8. Diagnostic du paludisme grave

Le diagnostic du paludisme grave est basé sur les critères cliniques et biologiques de l'OMS, lesquels éléments peuvent s'accompagner ou non de la fièvre et, dans ce dernier cas, l'évolution est dangereuse [28].

3.1.9. Diagnostic clinique

L'hypoglycémie palustre se définit par un taux de glucose sanguin inférieur à 2,2 mmol/l ou 40mg/dl.

Trouble de conscience (Score de Glasgow modifié ≤ 9 chez l'adulte et enfant de plus de 5 ans et le Score de Blantyre ≤ 2 chez le petit enfant)

L'acidose métabolique taux plasmatiques de bicarbonate inférieur à 15mmol/l ou une acidémie (pH capillaire ou artériel inférieur à 7,35).

Hyperlactatémie taux de lactate plasmatique supérieur à 5mmol/l.

Anémie grave reconnaissable par la pâleur des téguments et définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 5 g/dl ou d'hématocrite inférieur à 15%.

Insuffisance rénale définie par une diurèse inférieure à 12ml/kg/24h ou par une Créatinine plasmatique ou sérique >265 µM (3 mg/dl).

Prostration se définit comme l'incapacité pour l'enfant à s'asseoir sans aide (pour un enfant en âge de le faire) ou se nourrir (pour le nourrisson).

Détresse respiratoire il y a la respiration profonde, avec tirage intercostal dans la partie inférieure de la cage thoracique et absence de signes de localisation au niveau thoracique.

Convulsions répétées supérieure ou égale à deux convulsions/24h malgré la correction de l'hyperthermie.

Collapsus circulatoire (tension artérielle systolique < 70 mmHg chez l'adulte TAS < 50 mmHg chez l'enfant).

Œdème pulmonaire répond maintenant à une confirmation radiologique, ou saturation en oxygène <92% dans l'air ambiant.

Saignements anormaux le saignement peuvent être cutanés ou muqueux, et sont le plus souvent rapportés à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Ictère clinique ou biologique (bilirubine plasmatique ou sérique >50 µM).

L'hémoglobinurie macroscopique avec constatation d'urines rouge foncé ou noire

Hyper-parasitémie supérieure à 4% chez les sujets non immuns vivant en zone de paludisme instable et supérieure à 20% en zone de transmission hyper endémique [23,29–31].

3.1.10. Diagnostic biologique et parasitologique

Le diagnostic biologique et parasitologique du paludisme grave comprend un arsenal d'examens de laboratoire et d'imagerie médicale que nous pouvons scinder en deux groupes : les examens à visée détective du plasmodium et les autres examens paracliniques.

❖ Examens à visée détective du Plasmodium

Ces examens peuvent être classés en méthodes directes et méthodes indirectes :

- **Méthodes directes**

Il s'agit essentiellement de la goutte épaisse et du frottis sanguin. La goutte épaisse est la technique de diagnostic de référence du paludisme.

Il s'agit d'une technique de concentration des parasites sur lame à partir d'une goutte de sang capillaire suivie de coloration au Giemsa et de l'observation au microscope alors que le frottis sanguin est la technique de référence pour le diagnostic de l'espèce, car elle permet non seulement de voir les parasites mais aussi d'apprécier la forme des globules rouges parasités.

- **Méthodes indirectes**

Ces méthodes comprennent des tests sérologiques et des méthodes immunoenzymatiques tels que : le test « Quantitative Buffy Coat » (QBC), la détection de l'antigénémie HRP-2 (Histidine Rich Protein 2), la détection d'antigène parasitaire : test sur bandelettes réactives contenant un anticorps monoclonal, le test optimal etc. Les tests sérologiques reposent sur l'immunofluorescence, l'hémoglobination, l'immuno-transfert et l'ELISA, sans oublier les Tests diagnostiques rapides.

- ❖ **Autres examens**

Glycémie, Créatinine plasmatique, Hémoculture, Numération globulaire complète et formule leucocytaire, Gaz du sang, pH et trou anionique, Radiographie thoracique, Concentrations en lactates du plasma et du liquide céphalorachidien, les tests des fonctions hépatique [29,31,32].

3.1.11. Prise en charge du paludisme

3.1.11.1. Prise en charge préventive

- ❖ **Lutte anti vectorielle**

C'est une composante essentielle des stratégies visant à combattre et éliminer le paludisme car elle s'avère extrêmement efficace pour prévenir l'infection et réduire la transmission. Les deux interventions principales sont l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide et la pulvérisation intra domiciliaire à effet rémanent qui consiste à pulvériser l'intérieur des habitations, une ou deux fois par an en général. Mais pour obtenir une protection communautaire significative, il faut un niveau de couverture élevé.

❖ Chimio prévention

La chimiothérapie préventive est l'utilisation de médicaments ou d'associations médicamenteuses visant à prévenir l'infection palustre et ses conséquences. Elle comprend la chimio prophylaxie : un moyen pour les voyageurs de se protéger ;
- le traitement préventif intermittent du nourrisson et de la femme enceinte vivant dans des zones où la transmission est modérée à forte. Il consiste à l'administration de sulfadoxine-pyriméthamine, à chaque visite prénatale programmée après le premier trimestre ;
- la chimio prévention saisonnière et l'administration massive de médicaments pour le Sahel, sous-région de l'Afrique. Elle prévoit l'administration d'un traitement d'un mois d'amodiaquine et de sulfadoxine-pyriméthamine à tous les enfants de moins de cinq ans pendant la saison de forte transmission.

❖ Vaccination

Depuis octobre 2021, l'OMS recommande aussi une large utilisation du vaccin antipaludique RTS, S/AS01 chez l'enfant dans les zones à transmission modérée à forte du paludisme à *P. falciparum*. Il est démontré que le vaccin réduit considérablement la morbidité et la mortalité palustres chez le jeune enfant [24,28].

3.1.11.2. Prise en charge curative

Pour le traitement du paludisme grave, l'artésunate injectable est le médicament de première intention proposé par le Programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) au Mali. L'artésunate injectable : Enfants <20kg, 3mg/kg et enfants >20kg, 2,4 mg/kg de poids corporel administrés par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM) à l'admission (t = 0), puis 12 h et 24 h plus tard et par la suite, une fois par jour jusqu'à ce que le patient puisse prendre ses médicaments par voie orale. En l'absence d'artésunate injectable, l'artéméther en injection ou la quinine injectable peuvent être utilisés :

- artéméther : 3,2 mg/kg de poids corporel à l'admission puis 1,6 mg/kg par jour
- Di chlorhydrate de quinine : 20 mg de sel de quinine/kg (dose de charge) à l'admission, puis 10 mg/kg toutes les 8 h. Chaque dose est administrée en perfusion intraveineuse, diluée dans 10 ml/kg de soluté salin isotonique, en 2 à 4 heures avec une vitesse de perfusion ne dépassant pas 5 mg de sel de quinine/kg par heure [33].

3.1.12. Prise en charge palliative ou symptomatique

Comme son nom le dit, la prise en charge symptomatique va s'attaquer aux différents symptômes que peut présenter le patient ; c'est le cas par exemple :

- ✓ **Des convulsions**, qui seront traités en administrant le diazépam en bolus intraveineux à la dose de 0,3 mg/kg en 2 minutes ou 0,5 mg/kg par voie intra rectale.
- ✓ **La détresse respiratoire** nécessitera une oxygénothérapie et corriger toute cause réversible d'acidose, en particulier la déshydratation et l'anémie sévère.
- ✓ **La fièvre** pourra être traitée en utilisant des antipyrétiques ;
- ✓ **L'hypoglycémie** (seuil d'intervention de < 3 mmol/l) sera corrigée en administrant 500 mg/kg de glucose en bolus, suivi d'une perfusion intraveineuse de 5 ml/kg de dextrose à 10 %
- ✓ **En cas d'anémie**, on évaluera avec le plus grand soin la nécessité d'une transfusion sanguine. (10 ml de concentré globulaire ou 20 ml de sang total par kilogramme de poids corporel en 4 heures).

3.2. GENERALITE SUR LES ANTIPALUDIQUES

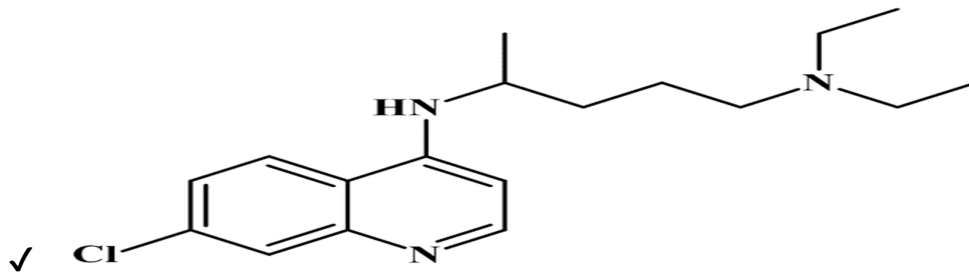
3.2.1. Les amino-4-quinoléines

Mécanisme d'action La chloroquine, l'amodiaquine et la piperaquine sont les premiers antipaludiques de synthèse, isolés entre 1938 et 1941. Les amino-4-quinoléines sont des bases faibles, ils diffusent dans les hématies parasitées, s'accumulent dans la vacuole digestive du parasite et diminuent son acidité. La digestion de l'hémoglobine (protéolyse) par le plasmodium érythrocytaire libère de la ferriprotoporphyrine IX toxique pour le parasite. Celui-ci la neutralise par polymérisation en un pigment insoluble (hémozoïne). Ces médicaments bloquent la détoxification de l'hème par le parasite. En plus d'être schizonticide érythrocytaire

Chloroquine : (diéthylamino-4' methyl-butylamino)

- 4 chloro-7 quinoléines C₁₈ H₂₆ ClN La chloroquine a été découverte par les chercheurs allemands en 1934 (Resorchin ®) . Elle a été développée aux Etats-Unis en 1944 sous les appellations (Nivaquine ® , Aralen ®) et a été l'antipaludique le plus utilisé depuis cette date jusqu'à la diffusion de la chloroquinorésistance. A cause de la résistance, cette molécule n'est plus efficace dans de nombreux pays où les souches de Plasmodium falciparum chloroquinorésistantes se sont développées depuis une vingtaine d'années

✓ Structure chimique



✓ Mécanisme d'action

La chloroquine est une base faible lysosomotrope, elle est capable de traverser la membrane de l'érythrocyte parasité et s'accumule dans la vacuole digestive du parasite en suivant le gradient du pH. A l'intérieur de cette vacuole, l'hémoglobine est dégradée par les protéases et fournit une alimentation en acides aminés au parasite, mais aussi produit des groupements d'hème toxiques comme dérivés (hématine). Le parasite normalement, détoxifie l'hématine en polymérisant le dérivé en hémazoïne. La chloroquine exerce son activité antipaludique en formant un complexe avec l'hématine toxique pour le parasite, lequel inhibe sa séquestration en hémazoïne. L'hème libre est lytique pour la cellule.

✓ Formes pharmaceutiques :

Poudre blanche, amère, elle est utilisée sous forme de sulfate (Nivaquine, Resorchin, Aralen, Avlocor, Bemaphate, Cidanchin) ou de diphosphate dans les pays anglo-saxons. Présentation : comprimé de 100mg et 300mg, sirop à 0,5%. } Pharmacocinétique : Après administration, la résorption est rapide par le tube digestif et quasi complète (80%). Elle atteint son taux plasmatique maximum en 1 à 2 heures. La chloroquine a un taux sanguin élevé et durable par liaison aux protéines plasmatiques avec une proportion de 50%. Le tropisme est hépatique et rénal. 45% est concentré dans les hématies. Elle ne passe pas dans le lait (éventuellement à l'état de traces selon certaines études). La chloroquine est métabolisée par désalkylation et par glucuroconjugaison. Son élimination est lente et elle se fait par voie rénale. La demi-vie de la chloroquine est dose dépendante, de 3 jours après une prise de 150 mg, 5 jours après 600mg.

✓ **Indication :**

La chloroquine était utilisée en chimio-prophylaxie avec le proguanil (savarine®) dans les régions où des souches chloroquino-résistantes étaient présentes mais minoritaires. }

Contre-indications : Les principales contre-indications de la chloroquine sont : l'hypersensibilité, le psoriasis, les antécédents d'épilepsie et la porphyrie.

✓ **Effets secondaires :** Les principaux effets secondaires suites à la prise de la chloroquine sont : le prurit, les nausées ou les vomissements, l'agranulocytose, la porphyrie aiguë intermittente, les douleurs abdominales, la baisse de l'acuité visuelle, le bourdonnement d'oreille et la diarrhée.

✓ **Posologie :**

Elle est de 25mg/kg répartis en 3 jours avec 10mg/kg le premier jour, 10mg/kg le deuxième jour et 5mg/kg le troisième jour.

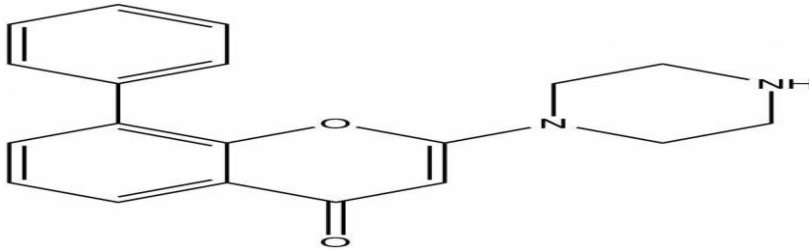
✓ **Toxicité :**

L'ingestion d'une dose unique de 20 mg/kg de la chloroquine est toxique, et de doses de 30 mg/kg ont été toujours fatales. Les intoxications aiguës par la chloroquine peuvent se produire chez l'adulte après ingestion d'une seule dose de 1,5 à 2,0 g, soit 2 à 3 fois la dose thérapeutique quotidienne. Principalement, la toxicité est cardiovasculaire caractérisée par une hypotension et une arythmie cardiaque conduisant à un collapsus cardiovasculaire, à des convulsions, à l'arrêt cardiaque et respiratoire et à la mort. En cas d'intoxication à la Thèse de pharmacie Ibrahim Soulé SIDIBE 34 chloroquine, l'antidote spécifique est le diazépam. La chloroquine ne doit jamais être administrée par injection intraveineuse, elle peut provoquer une hypotension létale.

❖ **Amodiaquine :**

Monodeséhylamodiaquine :4-((7-Chloro-4-quinolinyl)amino)-2-((ethylamino) methyl) phenol Formule: C₁₈H₁₈ClN₃O Poids moléculaire: 327.80802 [g/mol].C'est une amino-4-quinoléine dont le mode d'action est analogue à celui de la chloroquine, Après avoir été abandonnée dans les années 80. Elle a connu, dix ans plus tard un regain d'intérêt dans le traitement de l'accès simple. Elle est efficace contre certaines souches de P. falciparum chloroquinorésistantes, même s'il existe une résistance croisée.

✓ **Structure chimique :**



✓ **Formes pharmaceutiques**

Comprimés contenant 200 mg ou 153,1 mg d'amodiaquine base sous forme de chlorhydrate (Flavoquine® , Camoquin®)

Pharmacocinétique : L'amodiaquine est rapidement absorbée après administration per os et métabolisée au niveau hépatique par le cytochrome P450 2C8 en un métabolite actif, la diéthylamodiaquine. L'amodiaquine et la diéthylamodiaquine sont toutes deux fortement fixées aux protéines plasmatiques (> 90 %). Néanmoins, les concentrations d'amodiaquine sont beaucoup plus faibles, et sa demi-vie d'élimination beaucoup plus courte que celle de son métabolite (3 à 8 heures versus 8 jours).

✓ **Mécanisme d'action**

La pharmacodynamie se résume sur L'amodiaquine et la diéthylamodiaquine s'accumulent fortement dans la vacuole digestive parasitaire et exercer une activité schizonticide. C'est une activité lysosomotrope qui consiste à inhiber la digestion de l'hémoglobine par les plasmodies. Elles interfèrent avec la polymérisation intraparasitaire et altèrent la transformation de l'hème toxique, produit toxique issu de la dégradation de l'hémoglobine par les plasmodies, en hémozoïne (pigment insoluble, non toxique).

✓ **Indications :**

Traitement du paludisme non compliqué à plasmodium sensible

✓ **Contre-indications**

L'administration de l'amodiaquine est contre-indiquée :

- chez les sujets ayant une hypersensibilité connue à l'amodiaquine ;
- chez les sujets souffrant de troubles hépatiques ;
- à titre chimioprophylactique

✓ **Effets indésirables :**

Les plus courantes étant des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des diarrhées et des démangeaisons. Les démangeaisons provoquées par l'amodiaquine sont moins fréquentes qu'avec la chloroquine.

✓ **Toxicité :**

Les principaux effets toxiques de l'amodiaquine sont l'hépatotoxicité et l'agranulocytose grave parfois mortelle lorsqu'elle le médicament est utilisée en chimioprophylaxie. Cette toxicité de l'amodiaquine semble être médiée par l'amodiaquine quinone-imine, un métabolite aux propriétés immunogènes issu de la métabolisation oxydative de l'amodiaquine. La toxicité aiguë de l'amodiaquine peut provoquer de syncopes, de spasticité, de convulsions et de mouvements involontaires après la prise de doses élevées d'amodiaquine.

3.2.1. Aryl-amino-alcools

La méfloquine, l'halofantrine et la Luméfántrine sont des lysosomotropes, ils ont un mode d'action similaire à celui des amino-4-quinoléines et de la quinine.

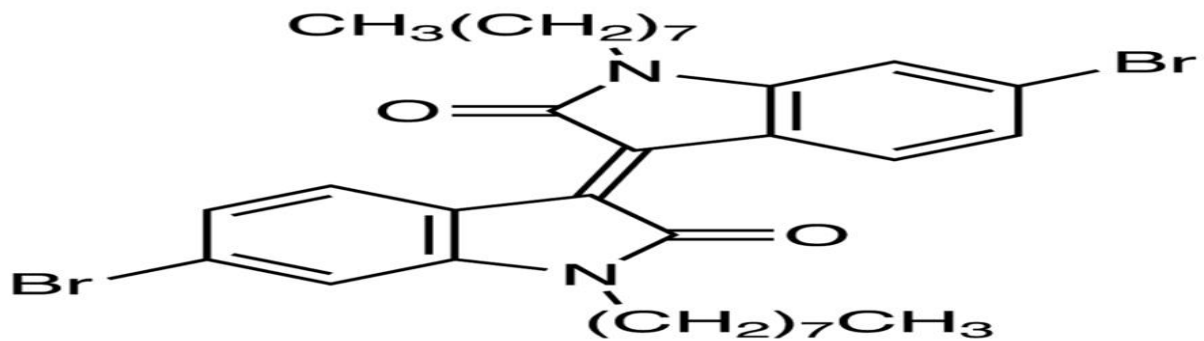
✓ **Mécanisme d'action**

Ces médicaments se concentrent dans la vacuole nutritive du plasmodium, agissent par liaison à la ferriprotoporphyrine IX et bloquent sa polymérisation en hémosoïne (pigment non toxique aux plasmodies). Ils inhibent la détoxification de l'hème issu de la protéolyse de l'hémoglobine des hématies parasitées

❖ **Méfloquine**

La méfloquine est une 4-méthanol-quinoléine synthétisée en 1973, structurellement proche de la quinine. La méfloquine est un puissant antipaludique de synthèse qui exerce une action schizonticide sur les formes intra-érythrocytaires des parasites du paludisme. Elle n'a pas d'activité sur les formes intrahépatiques. C'est l'un des principaux médicaments utilisés dans la chimio prophylaxie du paludisme, mais devenu moins efficace, car diverses souches de Plasmodium sont devenues résistantes à ce médicament.

✓ Structure chimique



✓ Contres indication :

- Antécédent d'allergie à la méfloquine, à la quinine - Insuffisance hépatique grave; - Antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique; - Associé à l'halofantrine ou à la valproate de sodium (Depakine) ;

- Dépression en cours ou ancienne; Antécédent de convulsions. - Troubles psychiques (anxiété généralisée, psychose, schizophrénie

- Femme enceinte, Enfant de moins de 15 kg etc.

✓ Effets indésirables :

Troubles dermatologiques (éruptions allergiques), gastro-intestinaux (nausées, vomissements), cardiologiques (bradycardies, allongement de l'espace QT), hématologiques (anémies, agranulocytoses) et neuropsychiques (hallucinations, dépressions, convulsions.

✓ Toxicité

En cas de surdosage avec la méfloquine, les patients doivent recevoir un traitement

Symptomatique et faire l'objet d'une surveillance étroite. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

L'utilisation de charbon actif oral pour limiter l'absorption de méfloquine peut être envisagée

Dans l'heure suivant l'ingestion. On peut également avoir recours à un lavage gastrique.

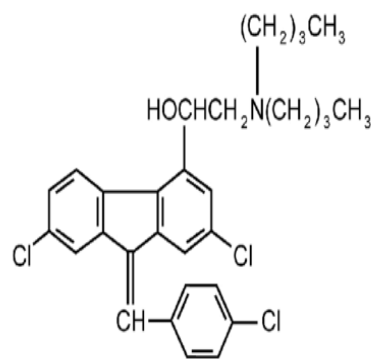
L'élimination de la méfloquine et de ses principaux métabolites est limitée lors d'une

Hémodialyse. La fonction cardiaque (électrocardiogramme), la fonction hépatique et l'état Neuropsychiatrique doivent être étroitement surveillés pendant au moins 24 heures et le Patient placé, si nécessaire, en soin intensif, en particulier lors de la survenue de troubles Cardiovasculaires.

❖ Luméfantrine

La Luméfantrine est un médicament antipaludéen destiné à traiter les cas de paludisme à Plasmodium falciparum non compliqué.

✓ Structure chimique



✓ Pharmacocinétique

La Luméfantrine est une molécule hautement lipophile, son absorption très améliorée par la prise d'un repas lipidique, débute environ 2 heures suivant l'administration per os et le pic de concentration plasmatique est atteint entre 6 à 8 heures après la prise. Sa biodisponibilité est variable et est élevée selon que le médicament est administré avec un aliment gras. Elle est fortement fixée aux lipoprotéines plasmatiques La Luméfantrine est métabolisée chez l'animal par glucuroconjugaison après biotransformation oxydative en desbutyl-luméfantrine, un métabolite dont l'effet antiparasitaire in vitro est 5 à 8 fois supérieur à celui de la Luméfantrine. . La demi-vie d'élimination de la Luméfantrine est de 4 à 6 jours chez les sujets infectés par le P. falciparum. Elle est toujours utilisée en association fixe avec l'Artéméther dans un rapport Artéméther/Luméfantrine de 1:6.

✓ Mécanisme d'action

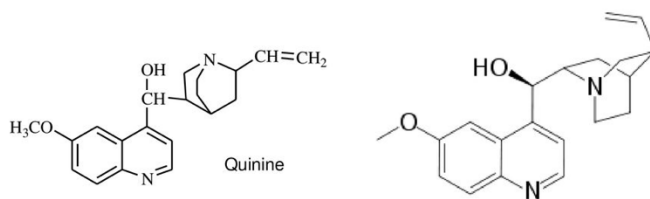
Elle se concentre dans la vacuole nutritive du Plasmodium, agit par liaison à la ferriprotoporphyrine IX et bloque sa polymérisation en hémotoïne (pigment non toxique aux plasmodies).

❖ Quinine

La quinine est un alcaloïde naturel, premier antipaludique extraite de l'écorce de Quinquina en 1820. Après plusieurs siècles d'utilisation, la quinine reste encore efficace sur Plasmodium falciparum partout dans le monde. Son noyau quinoléine et son radical méthanol en position 4 lui confèrent son pouvoir schizonticide. La quinine naturelle exerce une action schizonticide sanguine rapide sur les différentes espèces plasmodiales. Elle n'a aucune activité sur les formes intrahépatiques.

✓ Structure chimique

Quinine



Molecular Formula is C₂₀H₃₄N₂O₂

✓ Indication

La quinine est préconisée dans le traitement de paludisme grave et celui de la femme enceinte.

✓ Mécanisme d'action

La quinine inhibe la protéase qui dégrade les acides aminés de l'hémoglobine pour former la paroi des merozoïtes. Elle inhibe aussi la polymérisation de l'hème de l'hémoglobine et donc empêche la reproduction des plasmodiums. Elle inhibe la voie des schizontes et est antipyrétique. Cependant, elle est toxique pour le système nerveux. ♣ Les Formes pharmaceutiques : Elle se présente en ampoules, comprimés, suppositoires En ampoule injectables : 200 mg, 400 mg et 500 mg Comprimés : 125 mg, 500 mg et 300 mg Quinimax®, Surquina®, Quinine Lafranc®

✓ Indications et posologies :

La voie d'administration et la posologie diffèrent selon les formes cliniques : Accès palustres simples : La posologie quotidienne est 24 mg/kg de quinine base par jour réparti en 3 prises soit 8 mg/kg de quinine base, pendant 5 à 7 jours espacées de 8 heures Paludisme grave : La dose de charge est de 17mg/kg de quinine base pendant 4h, puis la dose d'entretien de 8 mg/kg pendant 4h, à répéter toutes les 8heures en perfusion intraveineuse obligatoire pendant 7 jours. La quinine peut être administré par voie intra-rectale biquotidienne : 15 à 20 mg/kg de quinine diluée (Quinimax® solution injectable), renouveler 12 heures après [Kit d'urgence à disposition]

✓ Contre-indication :

Les antécédents de Fièvre bilieuse hémoglobinurique.

Pharmacocinétique : L'absorption digestive de la quinine est quasi-complète (95%), la concentration plasmatique maximale par orale est atteinte entre 1-3 heures avec une bonne diffusion intra-érythrocytaire. 70 % du produit se lie aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution est plus élevé en cas de paludisme grave que chez le sujet sain. La quinine est en majorité métabolisée par le foie en métabolite inactif. Son excrétion est biliaire à 80 % et urinaire à environ 20 % sous forme inchangée. La demi-vie de la quinine varie de 11 heures à 18 heures. Le passage transplacentaire et les taux dans le lait sont faibles. De petites quantités pénètrent dans le liquide céphalorachidien.

✓ Effets indésirables :

- Risque de survenue d'hypoglycémie sévère chez la femme enceinte,

- Possibilité de survenue de signe de cinchonisme (acouphènes, vertiges, céphalées, troubles de la vision, baisse aiguë de l'acuité auditive, nausées)
- Convulsions à forte dose.
- Manifestations allergiques cutanées : prurit, urticaire, éruption cutanée - Anémie hémolytique aiguë parfois grave et compliquée d'insuffisance rénale aiguë (fièvre bilieuse hémoglobinurique).
- Thrombopénie, purpura thrombocytopenique.
- Possibilité de modifications mineures aux doses thérapeutiques de l'électrocardiogramme (augmentation du QTc) sans retentissement clinique.

✓ Toxicité :

Le surdosage de la quinine peut conduire à une cardiotoxicité avec torsade de pointe, collapsus, endommager le nerf auditif, l'hypoplasie du nerf optique, mort-nés quand elle est utilisée lors du travail au moment de l'accouchement..., la posologie exprimée en quinine base doit être calculée avec attention, surtout chez l'enfant.

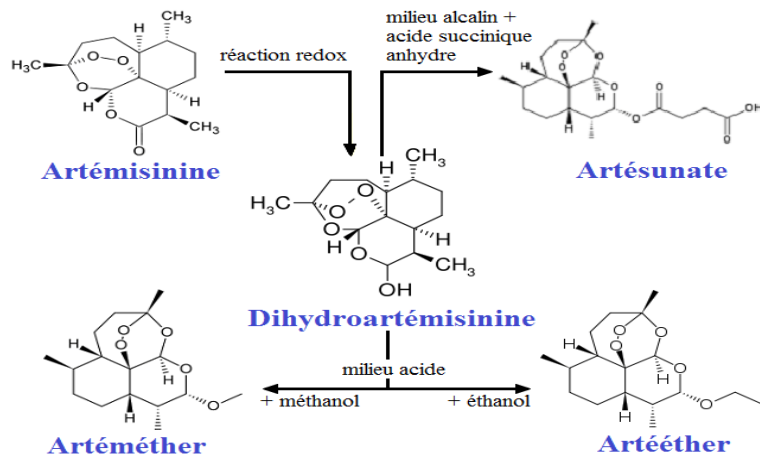
3.2.2. Artémisinine et ses dérivés

L'Artémisinine est une substance active médicamenteuse extraite en 1972 par des scientifiques Chinois, à partir d'une plante médicinale chinoise *Artémisia annua* L (Qinghao). Les vertus médicinales de la plante furent découvertes en Chine depuis plus de 2000 ans, pour baisser la fièvre et soulager les symptômes palustres. L'Artémisinine et ses dérivés sont des lactones sesquiterpéniques qui possèdent de pont endoperoxyde responsable de leur pouvoir schizonticide. Les principaux dérivés : la dihydroartémisinine, l'artéméther, l'artésunate et l'arteether. Les dérivés artémisiniques sont actifs sur tous les stades de développement du parasite, ils sont aussi gamétocytocides . L'artémisinine et ses dérivés, les 1,2,4- trioxanes, agissent rapidement et sont très actifs contre les parasites érythrocytaires mais ils ont une faible demi-vie (entre 45 min et 3 h), d'où l'intérêt de les combiner avec d'autres médicaments antipaludiques ayant une activité plus prolongée pour former les CTA. Les CTA sont efficaces contre les souches multi résistantes et sont, depuis 2006, le traitement de première intention recommandé par l'OMS.

L'artéméther combiné à la Luméfantrine nommé Coartem® est le premier CTA de haute qualité pour les enfants. L'artésunate est le meilleur médicament pour traiter les formes compliquées et sévères du paludisme. Il est formulé pour une injection sous le nom d'Artesun® et est également combinée à la méfloquine (Artequin®), à la pyronaridine (Pyramax®) ou encore à l'amodiaquine (Coarsucam®). La combinaison de la dihydroartémisinine avec la pipéraquine est vendue sous le nom d'Eurartesim®

✓ Structure Chimique

Structures de l'artémisinine et de ses dérivés semi-synthétiques



Mécanisme d'action L'artémisinine est une lactone sesquiterpénique portant un groupe peroxyde qui semble être la clé de son efficacité. Elle bloquerait une enzyme qui permet au parasite de pomper le calcium et l'empêchant ainsi de se développer. Tandis que l'artéméther, c'est-à-dire la molécule de peroxyde réduite de l'artémisinine, réagit avec le fer des globules rouges pour créer des radicaux libres qui, à leur tour, détruisent les membranes du parasite ou de certaines cellules cancéreuses et les tuent. À noter cependant que la présence de toute substance protégeant des dommages radicalaires (antioxydant) pourrait contrarier son efficacité. Leur métabolite actif la dihydroartémisinine interagit avec l'hémoglobine dans la vacuole parasitophore et provoque la libération de radicaux libres. Ces derniers inhiberont la synthèse protéique plasmodiale et bloquant ainsi la réplication des acides nucléiques du parasite.

3.2.3. Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA)

3.2.3.1. Définition et intérêt des CTA

Ce sont des combinaisons qui consistent à associer un antipaludique à courte durée d'action (un dérivé de l'Artémisinine) et un autre antipaludique à action prolongée (Amodiaquine, Luméfantrine, Méfloquine, Sulfadoxine-Pyriméthamine etc.) en vue de mettre à profit l'association synergique ou additive afin d'améliorer leur efficacité thérapeutique et de retarder l'apparition d'une résistance. Les combinaisons à base d'artémisinine ont de nets avantages en ce sens qu'elles permettent une guérison clinique et parasitologique rapide, qu'on ne leur connaît pour l'instant peu de résistance parasitaire, qu'elles réduisent la charge gamétocytaire et qu'elles sont généralement bien tolérées.

3.2.3.2. Recommandation des CTA

L'OMS recommande **cinq CTA** : artéméther + luméfantrine (AL), artésunate + amodiaquine (ASAQ), artésunate + méfloquine (ASMQ), artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine (AS-SP), et dihydroartémisinine + pipéraquline (DHA-PQ).

La combinaison Artemether - Lumefantrine (A- L) ou ArtesunateAmodiaquine (ASAQ) est retenue pour le traitement du paludisme simple, sur la base des recommandations de l'OMS et des résultats de recherches effectuées au Mali sur les monothérapies et les CTA [32].

3.3. INTERACTIONS

3.3.1. Définition

L'interaction médicamenteuse est une modification de l'activité thérapeutique d'un médicament, liée à la prise d'un ou plusieurs autres médicaments dans le cadre d'un traitement

3.3.2. Les interactions médicamenteuses divisées en deux catégories

Les interactions pharmacodynamiques : chevauchement de deux médicaments ayant le même mécanisme d'action, pris simultanément. Cela peut conduire à une amplification ou à une diminution de leurs activités ou de leurs effets indésirables. Trois types d'interactions pharmacodynamiques sont communément décrites : antagonisme, synergie et potentialisation.

Les interactions pharmacocinétiques : Un médicament va modifier le devenir dans le corps d'un autre médicament, pris simultanément. Il peut modifier les processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion du principe actif. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions. Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec Artesunate [33] .

✓ **Les interactions possibles avec l'Artesunate et ses dérivés**

Effet d'autres médicaments sur l'artésunate et/ou la dihydroartémisinine (DHA)

Après administration intraveineuse, l'artésunate est converti en DHA par des estérases et par le CYP2A6. La DHA est convertie en conjugués glucuronides inactifs principalement par l'UGT1A9. L'administration concomitante d'artésunate par voie intraveineuse et d'inhibiteurs puissants des enzymes UGT (par exemple, axitinib, vandétanib, imatinib, diclofénac) peut augmenter l'exposition plasmatique à la DHA.

La co-administration doit être évitée si possible. L'administration concomitante d'Artesunate et d'inducteurs de l'UGT (par exemple, névirapine, ritonavir, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne) peut diminuer l'exposition à la DHA, ce qui entraîne une diminution ou une perte d'efficacité. La co-administration doit être évitée.

Effet de l'artésunate et/ou de la DHA sur d'autres médicaments

Des données limitées provenant d'études in vitro et d'études cliniques d'interaction médicamenteuse avec l'artésunate et/ou la DHA oral ont indiqué que la DHA induit le CYP3A et inhibe le CYP1A2. La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante d'artésunate par voie intraveineuse et de substrats du CYP3A4 ou du CYP1A2 ayant des fenêtres thérapeutiques étroites [4].

METHODOLOGIE

4. METHODOLOGIE

4.2. Lieu de l'étude

Cette étude s'est déroulée dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré. Ce CHU est dans la commune III du district de Bamako. Commune III est limitée :

Au nord par le cercle de Kati, à l'est par le boulevard du Peuple qui la sépare de la Commune II, au sud par la portion du fleuve Niger, comprise entre le pont des Martyrs et le Motel de Bamako, et à l'ouest, par la rivière Farako à partir du Lido, l'Avenue Cheick Zayed El Mahyan Ben Sultan et route ACI 2000, couvrant une superficie de 23 km. Sa population est de 119 287 habitants. La commune III est le centre administratif et commercial de Bamako. Elle accueille notamment les deux plus grands marchés de la capitale, le Grand marché Dabanani et Dibida. Vingt quartiers composent cette commune et les villages de Koulouninko et Sirakorodoufing ont été rattachés à la Commune III. Le CHU Gabriel Touré est un centre hospitalier universitaire de 3^{ème} niveau de référence selon la pyramide sanitaire au Mali et le service de pédiatrie qu'il porte en son sein, est un service de référence en matière de prise en charge des cas de maladies chez les enfants [50-53].

4.3. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive réalisée chez les enfants de 0 à 5 ans reçue la consultation pour prise en charge du paludisme grave.

4.4. Période d'étude

Cette étude s'est déroulée de mai à août 2022 dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré.

4.5. Échantillonnage

- Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a été déterminée selon la formule de Daniel Schwartz $N = \frac{Z^2 pq}{i^2}$ où N est la taille de l'échantillon, Z l'abscisse de la courbe normale qui coupe une aire α aux extrémités ($1 - \alpha$ égale le niveau de confiance prévu de 95 %), le niveau de précision souhaité (fixé à 5 % pour cette étude), p la proportion estimée d'un attribut présent dans la population (prévalence du paludisme égale à 19 %) et q est $1-p$ (égal à $1-0,19$ pour cette étude). La taille de l'échantillon $N = \frac{(1,96)^2 \times (0,19) \times (1-0,19)}{(0,05)^2} = 237$ patients atteints du paludisme.

4.6. Population d'étude

L'étude a concerné tous les enfants de 0 à 5 ans admis dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré pour paludisme grave.

4.6.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude, tous les enfants âgés de 0 à 5 ans ayant un paludisme grave.

4.6.2. Critères de non-inclusion

N'ont pas été inclus dans cette étude :

- Les enfants ayant plus de 5 ans ;
- Les enfants ayant un paludisme simple ;

4.7. Recueil et analyse des données

Toutes les données ont été recueillies via une fiche d'enquête dans le registre de consultation du service de pédiatrie. La collecte de données a été faite en utilisant la plateforme *Kobotoolbox*. Les données recueillies ont été analysées avec SPSS version 25 et présentées sous formes de tableaux (proportions) et de figures (proportions, moyennes).

4.8. Définitions opérationnelles des termes

Paludisme grave : Est définie par la mise en évidence paraclinique de la forme asexuée de plasmodium dans le sang associé à l'un des signes de gravité du paludisme selon l'OMS

Conformité de la prescription médicamenteuse selon le PNLP : Est définie par le respect de la prescription, la posologie et la durée de traitement des molécules recommandées par le PNLP dans les ordonnances des patients atteints du paludisme grave.

4.9. Considérations éthiques

Le protocole a été approuvé par le décanat de la faculté de pharmacie avant la démarche des activités. Le consentement éclairé des parents d'enfants de 0 à 5 ans a été obtenue avant la collecte. Le consentement de chef de service de pédiatrie au CHU Gabriel touré. Des précautions ont été prises afin de protéger la confidentialité des données recueillies.

RESULTATS

5. RESULTATS

Tableau I : Répartition des enfants selon le sexe.

Sexe	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Féminin	106	44,5
Masculin	132	55,5
Total	238	100,0

Plus de la moitié des enfants atteints du paludisme grave était du sexe masculin avec 55,5%. Le sex-ratio était de 1,24.

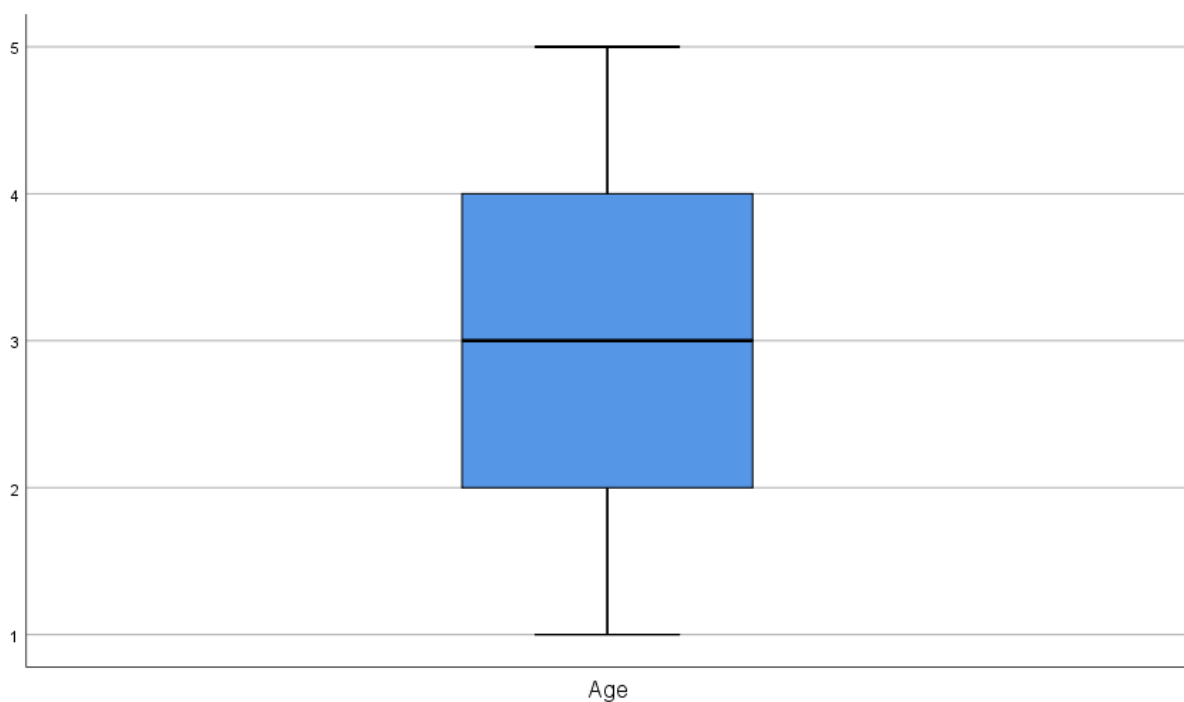


Figure 2: Répartition des enfants selon l'âge.

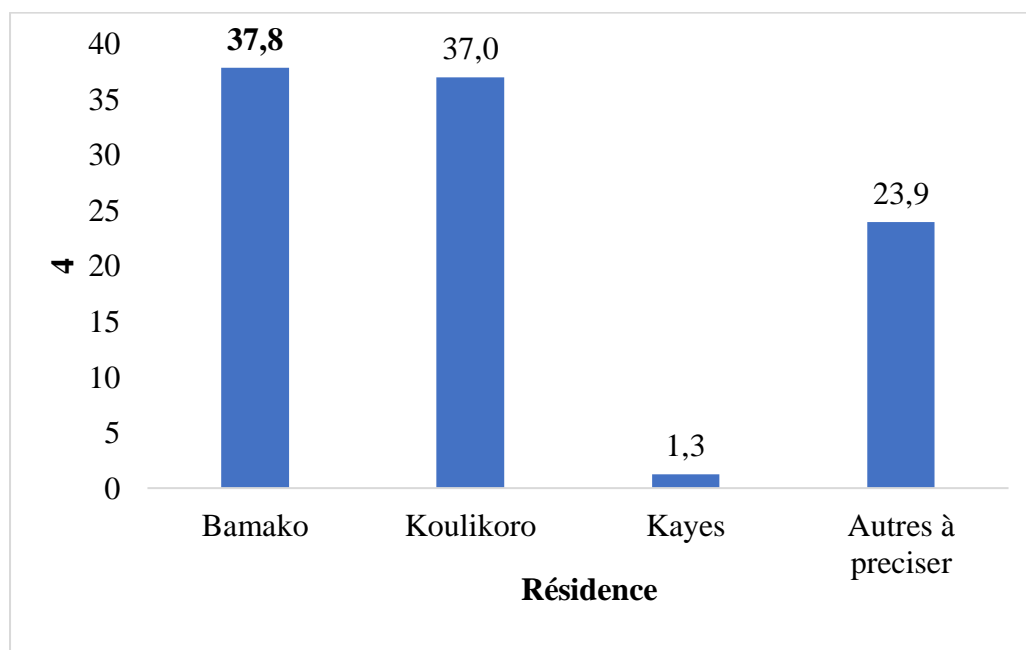
L'âge moyen des enfants atteints du paludisme grave était de 3 ans \pm 1 an.

Tableau II: Répartition des enfants en fonction de l'ethnie.

Ethnie	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Bambara	100	42
Malinké	43	18,35
Soninké	12	5,04
Sarakolé	12	5,04
Bozo	5	2,1
Mossi	5	2,1
Dogon	6	2,43
Minianka	12	5,04
Peuls	27	11,3
Autres	16	6,6
Total	238	100

Autres : Bobo, Bafing, Kanolo, Khassonké, Maure, Samoko, Senoufo, Somono, et Sonraï

Parmi les ethnies, les bambaras étaient les plus représentés suivi de malinké dans notre population d'étude avec respectivement 42% et 18,35%.



Autres : Sikasso, Macina, Manantali, Neguela, Niemina et N Gomi

Figure 3: Répartition des enfants selon leurs résidences.

Les enfants de 0 à 5 ans résidant à Bamako étaient les plus représentés avec 37,8% suivi de ceux de Koulikoro avec 37%

Tableau III: Répartition des enfants de 0 à 5 ans selon le motif de référence.

Motif de référence	Effectif (n=238)	Pourcentage (%)
Anémie	155	65,13
Fièvre	63	26,47
Convulsion	80	33,61
Coma	2	0,84
Difficultés respiratoires	8	3,36
Anorexie	7	2,94
Diarrhée	2	0,84
Vomissement	6	2,52

Les motifs de référence les plus représentés étaient l'anémie suivi de la convulsion et de la fièvre avec respectivement 65,13% ; 33,61% et 26,47%.

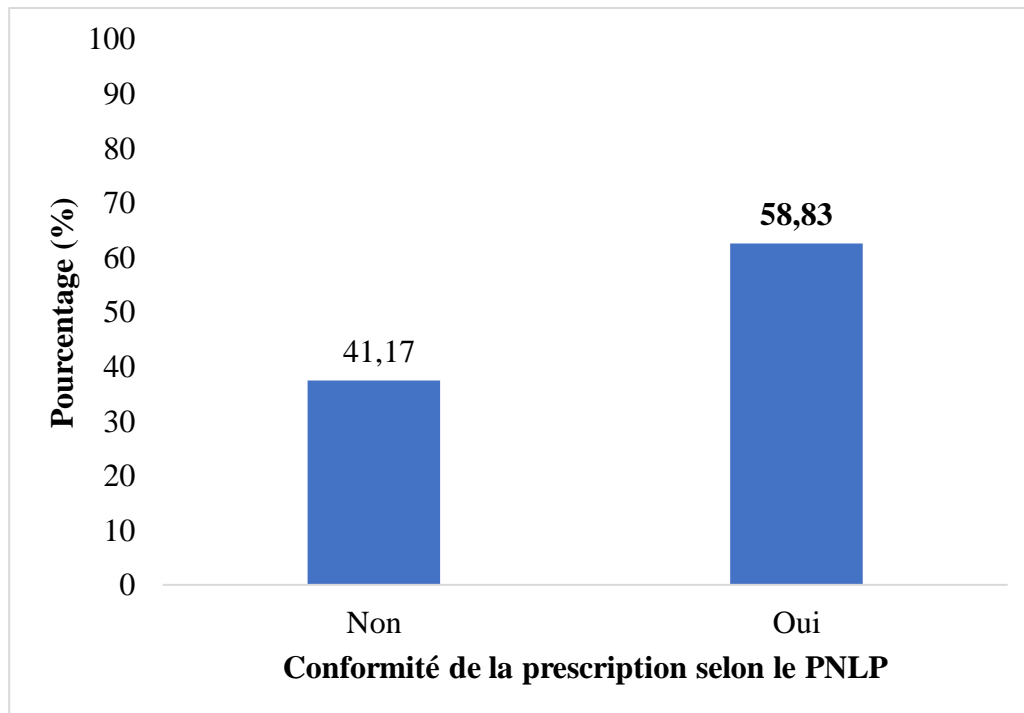


Figure 4 : Distribution des ordonnances selon la conformité de la prescription recommandée par le PNLP.

Plus de la moitié des ordonnances était conforme à la prescription recommandée par le PNLP avec 58,83%.

Tableau IV: Répartition des ordonnances en fonctions des interactions possibles et des posologies.

		Effectif (n)	Pourcentage (%)
Interaction	Oui	0	0
	Non	238	100
Posologie	Correcte	238	100
	Incorrecte	0	0

Au service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré, il n'y avait pas d'interaction entre les médicaments prescrits et les posologies étaient conformes selon le PNLP car les spécialistes ont prescrit les médicaments recommandés par le PNLP, la durée de traitement était comprise entre 3 à 7 jours sous l'artésunate injectable chez les enfants de 0 à 5 ans atteints du paludisme grave au CHU GABRIEL TOURE.

Tableau V: Distribution des ordonnances selon les molécules antipaludiques les plus prescrites.

Molécules antipaludiques	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Artésunate	98	41,17
Artésunate + CTA	140	58,83
Total	238	100,0

CTA : Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine.

Au CHU Gabriel Touré, l'association de l'artésunate et du CTA était la plus fréquemment prescrite pour le traitement du paludisme grave dans le service de pédiatrie avec 58.83%.

Tableau VI: Distribution des ordonnances selon les autres molécules les plus utilisées.

Autres Molécules	Formes galénique	Effectif (n=238)	Pourcentage (%)
Paracétamol	Injectable	238	100,00
Ceftriaxone	Injectable	147	61,76
Amoxicilline	Injectable	32	13,45
Diazépam	Injectable	46	19,33
Clonazépam	Injectable	35	14,71
Sérum glucosé 10%	Soluté	28	11,76
Sérum glucosé 5%	Soluté	16	6,72
Métopimazine	Injectable	13	5,46
Ringer lactate	Soluté	8	3,36
Sérums sale	Soluté	7	2,94

AU service de pédiatrie, paracétamol perfusion était le plus utilisés comme traitement adjuvant pour la prise en charge du paludisme grave avec 100% suivi de ceftriaxone injectable avec 61,76% ;

Tableau VII: Distribution des ordonnances selon le diagnostic paraclinique.

Diagnostic para clinique	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Goutte épaisse rhésus groupage sanguin taux d'hémoglobine et d'hématocrite	224	94,1
Goutte épaisse groupage sanguin rhésus	3	1,3
Goutte épaisse	2	0,8
Taux d'hémoglobine et d'hématocrite	5	2,1
Autres	4	1,7
Total	238	100

Autres : Glycémie, créatinine, ponction lombaire, tomodensitométrie cérébrale, Protéine C-réactive, transaminase, urée, ionogramme, bilirubine, liquide céphalo-rachidien, test Diagnostic rapide du paludisme, radiographie du thorax, Sérologie rétrovirale.

Goutte épaisse, rhésus, groupage sanguin, taux d'hémoglobine et d'hématocrite étaient l'examen paraclinique les plus demandés lors de la prise en charge du traitement de paludisme grave des enfants de 0 à 5 ans au CHU Gabriel Touré avec 94,1%.

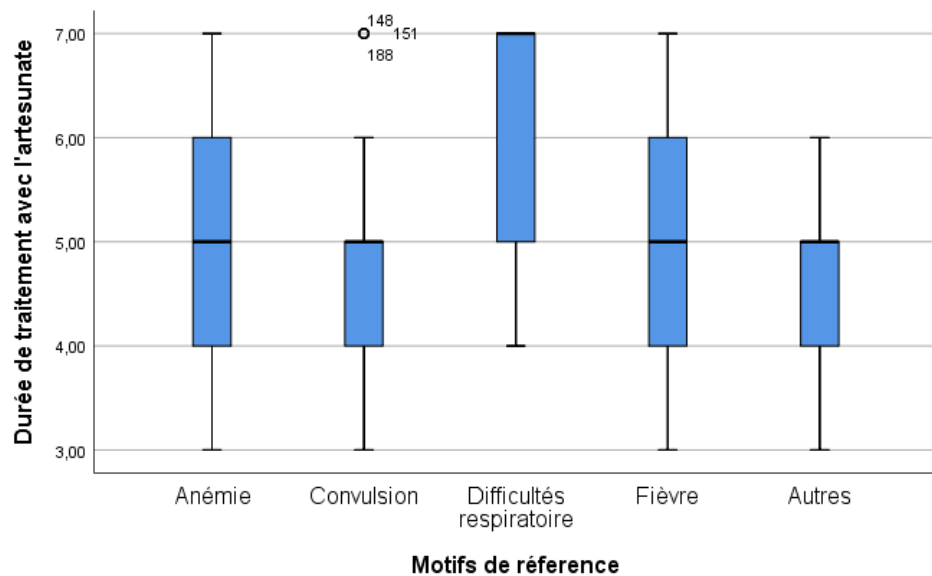


Figure 5: Répartition des motifs de références en fonction de la durée de traitement avec l'Artésunate.

Autres : Coma, anorexie, diarrhée, vomissement.

Au total, la durée moyenne de traitement avec l'Artésunate était de 5 jours avec un écart-type d'un jour chez les patients atteints du paludisme grave. Cependant, cette durée varie en fonction du motif de référence. Pour les patients ayant rapporté de l'anémie et la fièvre comme motifs de référence, ils ont une durée moyenne de traitement de 5 jours. La durée moyenne de traitement a augmenté chez les patients ayant rapporté des difficultés respiratoires comme motifs de référence soit une durée moyenne de 6 jours.



**COMMENTAIRES ET
DISCUSSION**

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

6.2. Caractéristiques sociodémographiques des patients atteints du paludisme grave

Notre étude a porté sur 238 enfants atteints du paludisme grave dans le service de pédiatrie au CHU Gabriel Touré.

➤ Age :

L'âge moyen des enfants atteints du paludisme grave dans notre étude était de 3 ans. Ce résultat est similaire à celui d'une étude faite en 2012 par Boncane lors de ses travaux de thèse à l'hôpital Nianankoro Fomba de Ségou qui a trouvé que les enfants âgés de 3 ans étaient les plus touchés avec 46,77% [54]. Par contre un résultat différent a été obtenu par Mutombo et al en 2018 qui a trouvé que les enfants de moins 2 ans étaient les plus touchés avec 59,7%. Tout ceci démontre un manque d'attention. Cela interpelle les parents qu'une attention particulière doit être portée sur ces enfants afin de rendre efficace les interventions de lutte et de prise en charge.

➤ Sexe :

Plus de la moitié des enfants atteints du paludisme grave était du sexe masculin avec 55,5%. Le sex-ratio était de 1,24. Cette tendance a été remarquée par plusieurs études notamment celle réalisée par Boncane en 2012 à Ségou et par Mutombo et al., en 2018 au Congo qui trouvent respectivement 59,3% et 51,6% [55-56]. Cependant plusieurs études montrent qu'il n'existe pas d'association significative entre le sexe et le paludisme grave. Par conséquent la fréquence élevée du paludisme grave dans notre étude pourrait être due à un fait de hasard ou à la petitesse de notre échantillon d'étude.

6.3. Motifs de références

Dans cette étude les motifs de référence étaient principalement de l'anémie (65,13%) suivi de la convulsion (33,61%) et de la fièvre (26,47%). Par contre Mutombo et al., où 100% des patients avaient de la fièvre au Congo [57]. Le faible pourcentage de fièvre dans notre étude s'explique par le fait que la plupart des patients référés avaient reçus un traitement avant notre lieu d'étude

Selon le PNLP, le paludisme grave se caractérise cliniquement par la confusion, le coma, la convulsion, l'anémie sévère, les difficultés respiratoires en présence de forme asexués du *p falciparum* dans le sang [58].

Dans notre étude, l'anémie et la convulsion représentaient 91,6%, cela signifie que les patients reçus durant notre période d'étude souffraient réellement de paludisme grave. Ce résultat est similaire à celui de Cissé en 2018 qui a trouvé que l'anémie et la convulsion étaient les formes de gravités les plus retrouvés avec 58% [1].

6.4. Conformité de la prescription selon le PNLP

Dans notre étude, les directives du PNLP étaient respectées sur toutes lignes excepté le traitement après urgence par un relai d'une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine sous forme comprimé. Plus de la moitié des patients (58,83%) avaient reçu un CTA (l'artéméther-luméfantrine) recommandé par le PNLP donc, conforme aux directives du PNLP. Ce résultat est supérieur à celui Yaranakore qui a trouvé en 2012, 39,8% conforme aux directives du PNLP [13]. Cela signifie que les directives du PNLP sont largement respectées par les prescripteurs au service de pédiatrie CHU Gabriel Touré.

6.5. Les molécules les plus prescrites

Au service de pédiatrie, l'artésunate et l'artéméther-luméfantrine étaient les plus prescrites pour le traitement de paludisme grave. Ce résultat est différent de ceux trouvé par Sy à Sikasso en 2022 qui trouve que l'artemether injectable était le plus prescrit avec 88,9% [60]. Cependant, les recommandations nationales de prise en charge du paludisme grave spécifient que l'artésunate injectable est la molécule de premier choix.

6.6. Les interactions médicamenteuses éventuelles entre les molécules prescrites au niveau des ordonnances et leurs posologies.

Dans notre étude, il n'y avait pas d'interaction médicamenteuse entre les molécules prescrites et toutes les posologies étaient correcte selon le PNLP. Cela implique qu'au Mali, les prescriptions médicamenteuses pour la prise en charge des enfants atteints du paludisme se font dans les règles selon PNLP.

CONCLUSION

7. CONCLUSION

Le paludisme grave demeure un problème de santé publique au Mali. Cette étude montre que les enfants âgés de 3 ans étaient les plus touchés par le PG. La prise en charge des cas graves du paludisme a été faite par L'Artésunate injectable et le relai par l'artéméther-luméfantrine selon la dose et la durée de traitement recommandé par le PNLP.

RECOMMENDATIONS

8. RECOMMANDATIONS

A la fin de notre étude et vu nos résultats, nous pouvons formuler les recommandations suivantes :

➤ **Aux autorités sanitaires et administratives**

- Mener des activités d'éducation, d'information et de communication sur le paludisme de façon générale chez les enfants ;
- Renforcer la mobilisation et l'implication communautaire pour sensibiliser et dépister précocement les enfants à risque afin d'assurer une prise en charge rapide et correcte des cas ;
- Mettre en place des interventions de santé publique ciblées contre le paludisme ;
- Renforcer la formation du personnel sanitaire sur le dépistage et la prise en charge du paludisme.

➤ **Aux agents de la santé**

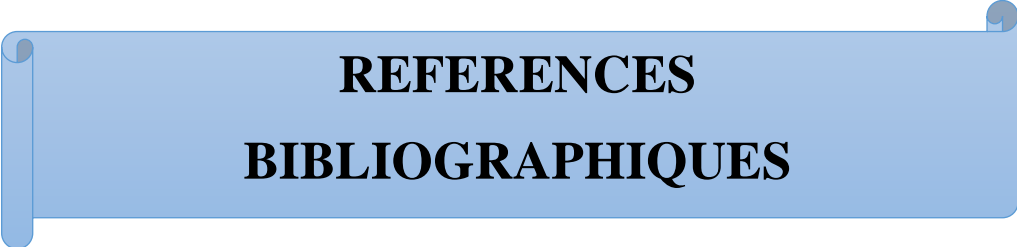
- Renforcer leur capacité dans la prise en charge du paludisme
- Utilisation stricte des schémas thérapeutiques standards du PNLP

➤ **A la population**

- Amener les enfants aux centres de santé en cas de maladie ;
- Amener les enfants aux centres de santé en cas de suspicion de signes de paludisme pour assurer une bonne prise en charge et enfin d'éviter les complications.

➤ **Au PNLP**

- Initier des agents de santé sur les schémas thérapeutiques standard de l'OMS adapté.
- Évaluation du personnel sanitaire dans la prise en charge des accès palustre



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

9. REFERENCES

1. Gleason NN, Fisher GU, Blumhardt R, Roth AE, Gaffney GW. Plasmodium ovale malaria acquired in Viet-Nam. Bull World Health Organ. 1970;42(3):399-403.
2. Phyto AP, Dahal P, Mayxay M, Ashley EA. Clinical impact of vivax malaria: A collection review. Beeson JG, éditeur. PLOS Med. 18 janv 2022;19(1):e1003890.
3. Daily JP, Minuti A, Khan N. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Malaria in the US: A Review. JAMA. 2022;328(5):460.
4. Milner DA. Malaria Pathogenesis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8(1):a025569.
5. Organisation mondiale de la Santé. Rapport sur le paludisme dans le monde [Internet]. 2014 [cité 11 janv 2023]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/publications-detail/WHO-HTM-GMP-2015.2>
6. OMS. Progrès majeurs dans la lutte contre le paludisme [Internet]. WHO. World Health Organization; 2012 [cité 11 janv 2023]. Disponible sur: <https://apps.who.int/mediacentre/news/releases/2013/world-malaria-report-20131211/fr/index.html>
7. Médecins sans frontières. Paludisme : la grande tueuse des enfants de moins de 5 ans [Internet]. [cité 11 janv 2023]. Disponible sur : <https://www.msf.fr/decryptages/paludisme-la-grande-tueuse-des-enfants-de-moins-de-5-ans>
8. Conseil H. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2007 (à l'attention des professionnels de santé). Feuille Biol. 2007;48(279):75.
9. Rapport 2022 sur le paludisme dans le monde [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-202210>. Mali : Le paludisme fait plus de 1700 décès en 2018 [Internet]. [cité 11 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.aa.com.tr/fr/afrique/-mali-le-paludisme-fait-plus-de-1700-décès-en-2018/1463623>
11. Cohen JM, Okumu F, Moonen B. The fight against malaria: Diminishing gains and growing challenges. Sci Transl Med. 29 juin 2022 ;14(651): eabn3256.
12. Cr P, De A, Des O, Fiscaux C, Pr L, Dispositions DES, et al. 2604 Journal Officiel De La République Du Mali. 2003;(21):2604-7.
13. Yaranakore S. Etude de la prescription des antipaludiques chez les enfants de moins de cinq ans au chu gabriel toure. 2012 [cité 12 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/1890>
14. Alvin P, Jacquin P, Archambeaud MP, Gerber F, Chambry J, Caflisch M. 6. Prise en charge. 2013 ;63-106.
15. Paludisme [Internet]. [Cité 26 nov 2022]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>

16. Paludisme- fdi :40497- Horizon [Internet]. 2017 [cité 26 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.documentation.ird.fr/hor/fdi:40497>
 17. Qu'est-ce que le paludisme ? [Internet]. Severe Malaria Observatory. [Cité 26 nov 2022]. Disponible sur : <https://www.severemalaria.org/fr/paludisme-grave/qu%E2%80%99est-ce-que-le-paludisme>
 18. Mali : Le paludisme fait plus de 1700 décès en 2018 [Internet]. [Cité 26 nov 2022]. Disponible sur : <https://www.aa.com.tr/fr/afrique/-mali-le-paludisme-fait-plus-de-1700-d%C3%A9c%C3%A8s-en-2018/1463623>
 19. OMS. Rapport 2021 sur le paludisme dans le monde, Principaux messages. Genève ; 2021 p. 24.
 20. Ministère de la Santé et du Développement Social. Enquête Démographique et de Santé du Mali (EDSM-VI) [Internet]. 2018 [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.sante.gov.ml/index.php/2014-11-10-17-29-36/documents-standards/item/3399-edsm-vi>
 21. Doumbo O, Dabo A, Diallo M, Doucoure B, Akory AI, Balique H, et al. [Epidemiology of human urban schistosomiasis in Bamako in Mali (the case of the « populous » quarter of Bankoni)]. *Med Trop Rev Corps Sante Colon.* déc 1992;52(4):427-34.
 22. Putaporntip C, Kuamsab N, Pattanawong U, Yanmanee S, Seethamchai S, Jongwutiwes S. Plasmodium cynomolgi Co-infections among Symptomatic Malaria Patients, Thailand. *Emerg Infect Dis.* févr 2021;27(2):590-3.
 23. OMS. Guide pratique pour la prise en charge du paludisme grave [Internet]. 3^e éd. Genève; 2013. 92 p. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/87012/9789242548525_fre.pdf?sequence=1
 24. Aubry P, Bernard-Alex G. Paludisme. *Med Trop (Mars).* 2021;39.
 25. Danis M, Mouchet J, Ambroise-Thomas P, éditeurs. Paludisme. Paris: Ellipses; 1991. 240 p. (Universités francophones).
 26. Gentilini M, Caumes E, Danis M, Mouchet J, Duflo B, Lagardère B, et al. Médecine tropicale. 5^e éd. France: FLAMMARION MÉDECINE - SCIENCES; 1993. 990 p.
 27. CDC. Paludisme [Internet]. 2020 [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html>
 28. OMS. Paludisme [Internet]. 2021 [cité 29 nov 2021]. Disponible sur:
- [\[1\]](#)
29. OMS. Guide du stagiaire: Diagnostic et prise en charge du paludisme grave à falciparum [Internet]. 2002. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67398/WHO_CDS_CPE_SMT_2000.4_Rev.1_PartieI_fre.pdf?sequence=1

30. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Paludisme [Internet]. France; 2014 p. 27. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/cours.pdf>
31. Foucault Cédric, Delmont Jean, Brouqui Philippe. Paludisme. Rev Prat. 2002;52(9):1009-15.
32. Sidibé IS. Etude de la conformité des prescriptions antipaludiques aux normes et directives du programme national de lutte contre le paludisme dans le centre de Sante de référence de la commune iii du district de Bamako [Internet] [Thesis]. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2019 [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4897>
33. Benet LZ, Bowman CM, Koleske ML, Rinaldi CL, Sodhi JK. Understanding drug–drug interaction and pharmacogenomic changes in pharmacokinetics for metabolized drugs. J Pharmacokinet Pharmacodyn. avr 2019;46(2):155-63.
34. Haynes R, Cheu KW, N'Da D, Coghi P, Monti D. Considerations on the Mechanism of Action of Artemisinin Antimalarials: Part 1 -Carbon Radical; and ;Heme; Hypotheses. Infect Disord - Drug Targets. 31 janv 2014;13(4):217-77.
35. OMS. Guide du Stagiaire: Entomologie du paludisme et contrôle des vecteurs [Internet]. 2003. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68376/WHO_CDS_CPE_SMT_2002.18_Rev.1_PartieI.pdf
36. Programme National de Lutte contre le Paludisme. Directives nationales pour la prise en charge des cas de paludisme au Mali [Internet]. Mali; 2016 p. 32. Disponible sur: https://www.severemalaria.org/sites/mmv-smo/files/content/attachments/2017-07-25/Mali%20treatment%20guidelines_0.pdf
37. Rosenthal PJ. Artesunate for the Treatment of Severe Falciparum Malaria. N Engl J Med. 24 avr 2008;358(17):1829-36.
38. Woodrow CJ, Haynes RK, Krishna S. Artemisinins. Postgrad Med J. 1 févr 2005;81(952):71-8.
39. Udomsangpetch R, Pipitaporn B, Krishna S, Angus B, Pukrittayakamee S, Bates I, et al. Antimalarial drugs reduce cytoadherence and rosetting Plasmodium falciparum. J Infect Dis. mars 1996;173(3):691-8.
40. Buffet PA, Safeukui I, Deplaine G, Brousse V, Prendki V, Thellier M, et al. The pathogenesis of Plasmodium falciparum malaria in humans: insights from splenic physiology. Blood. 13 janv 2011;117(2):381-92.
41. Kinyanjui SM, Bull P, Newbold CI, Marsh K. Kinetics of Antibody Responses to Plasmodium falciparum-Infected Erythrocyte Variant Surface Antigens. J Infect Dis. 2003;187(4):667-74.
42. Angus BJ, Chotivanich K, Udomsangpetch R, White NJ. In vivo removal of malaria parasites from red blood cells without their destruction in acute falciparum malaria. Blood. 1 sept 1997;90(5):2037-40.

43. Thapa R, Patra V, Kundu R. Plasmodium vivax cerebral malaria. *Indian Pediatr.* juin 2007;44(6):433-4.
44. Prashanth GP, Maralihalli MB, Bagalkot PS, Joshi SN. Intravenous artesunate for transfusion-transmitted plasmodium vivax malaria in a preterm neonate. *Pediatrics.* sept 2012;130(3):e706-709.
45. Davis WA, Clarke PM, Siba PM, Karunajeewa HA, Davy C, Mueller I, et al. Cost-effectiveness of artemisinin combination therapy for uncomplicated malaria in children: data from Papua New Guinea. *Bull World Health Organ.* 1 mars 2011;89(3):211-20.
46. Poravuth Y, Socheat D, Rueangweerayut R, Uthaisin C, Pyae Phyo A, Valecha N, et al. Pyronaridine-artesunate versus chloroquine in patients with acute Plasmodium vivax malaria: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *PloS One.* 18 janv 2011;6(1):e14501.
47. Douglas NM, Nosten F, Ashley EA, Phaiphun L, van Vugt M, Singhasivanon P, et al. Plasmodium vivax recurrence following falciparum and mixed species malaria: risk factors and effect of antimalarial kinetics. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mars 2011;52(5):612-20.
48. Cen YY, Zao YB, Li P, Li XL, Zeng XX, Zhou H. [Research progress on pharmacokinetics and pharmacological activities of artesunate]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi Zhongguo Zhongyao Zazhi China J Chin Mater Medica.* oct 2018;43(19):3970-8.
49. Wu T, Feng H, He M, Yue R, Wu S. Efficacy of artemisinin and its derivatives in animal models of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* janv 2022; 175:105994.
50. Dyer JR, Davis TM, Giele C, Annus T, Garcia-Webb P, Robson J. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of quinine in the diabetic and non-diabetic elderly. *Br J Clin Pharmacol.* sept 1994;38(3):205-12.
51. Saeheng T, Na-Bangchang K. Clinical pharmacokinetics of quinine and its relationship with treatment outcomes in children, pregnant women, and elderly patients, with uncomplicated and complicated malaria: a systematic review. *Malar J.* 10 févr 2022;21(1):41.
52. Doyno C, Sobieraj DM, Baker WL. Toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine following therapeutic use or overdose. *Clin Toxicol Phila Pa.* janv 2021;59(1):12-23.
53. Ochs HR. [Benzodiazepines. Guide for a growing class of substances: pharmacokinetic and pharmacodynamic properties]. *Med Welt.* 13 août 1982;33(31-32):1091-5.
54. Kienitz R, Kay L, Beuchat I, Gelhard S, von Brauchitsch S, Mann C, et al. Benzodiazepines in the Management of Seizures and Status Epilepticus: A Review of Routes of Delivery, Pharmacokinetics, Efficacy, and Tolerability. *CNS Drugs.* sept 2022;36(9):951-75.
55. Leonard MZ, Kangas BD. Effects of oxycodone and diazepam alone and in combination on operant nociception. *Behav Pharmacol.* avr 2020;31(2 & 3):168-73.

56. USAID. Évaluation du Système de Santé au Mali [Internet]. [cité 11 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.hfgproject.org/evaluation-du-systeme-de-sante-au-mali/>
57. Ministère de la santé et du développement social. Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré [Internet]. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.sante.gov.ml/index.php/nep-mali/item/606-centre-hospitalier-universitaire-gabriel-toure>
58. BONCANE. Etude de la prise en charge du paludisme grave chez les enfants de 0 à 5ans à l'hôpital Nianankoro Fomba de Ségou. 2012;89. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/1381>
59. Mutombo AM, Kamona YM, Tshibanda CN, Mukuku O, Ngwej DT, Wembonyama SO, et al. Paludisme grave chez les enfants âgés de moins de 5 ans à l'hôpital Panda à Likasi, République Démocratique du Congo. Rev Infirm Congo [Internet]. 20 févr 2018 [cité 12 janv 2023];2(1):4-10. Disponible sur: <https://ric-journal.com/index.php/RIC/article/view/51>
60. Sy M. Evaluation de la prise en charge du paludisme chez les enfants âgés de 6 à 59 mois dans le centre de santé communautaire de Bamba, Sika [Internet] [Thesis]. USTTB; 2022 [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/5540>

10. ANNEXES

FICHE D'ENQUETE

Section 1 : Caractéristiques sociodémographiques

N°	Questions	Réponses
1	Age	_____ / _____ / _____ Jour / Mois / Année <div style="display: flex; justify-content: center; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px; margin-right: 5px;"></div> </div> ANNEES
2	Sexe	Masculin..... 1 Féminin 2
3	Poids EN KG	<div style="display: flex; justify-content: center; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px;"></div> </div>
4	Ethnie	A PRECISER
5	Résidence	A PRECISER
6	Référence	A PRECISER

Section 2 : Les modalités de prise en charge du paludisme grave chez les enfants de 0 à 5 ans au CHU Gabriel Touré

Question	Réponse
Reference	
Motifs de référence	Fièvre.....1
	Convulsion.....2
	Coma.....3
	Anémie.....4
	Difficulté respiratoire.....5
	Autres à préciser.....6
Diagnostic para clinique	Goutte épaisse.....1
	Groupage sanguin.....2
	Rhésus.....3
	Taux d'hémoglobine et d'hématocrite.....4
	Autres à préciser.....5
Traitement	
Traitement Antipaludique	Quinine.....1
	Artemether.....2
	Artésunate.....3
	Autres à préciser.....4
Traitement Antipyrétique	OUI1
	NON.....2
	Molécule(s).....3
Traitement anti - convulsivant	OUI1
	NON.....2
	Molécule(s).....3
Perfusion de soluté	OUI1
	NON.....2
	Molécule(s).....3
Autres traitement	A préciser

Fiche signalétique

Nom : COULIBALY

Prénom : Sidiki Tinzanga

Titre de la thèse : Analyse de la prescription des antipaludiques chez les enfants de 0 à 5 ans atteints du paludisme grave au CHU Gabriel Touré

Année de soutenance : 2023.

Nationalité : Malienne

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie du Mali.

Secteur d'intérêt : Pharmacologie- Santé Publique

Email : sidikicoulibaly667@gmail.com

Tel : +223 74 72 01 68 / +223 68 48 17 79

Résumé

Introduction

Le Paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due au développement et à la multiplication dans les hématies d'un protozoaire du genre Plasmodium, transmis à l'homme le moustique. Cette étude avait pour objectif, d'analyser la prescription des antipaludiques chez les enfants de 0 à 5 ans atteints du paludisme grave au service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré en 2021.

Méthodologie

Il s'agissait d'une étude transversale qui s'est déroulée de mai à août 2022 dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré.

Résultats

Plus de la moitié des ordonnances était conforme à la prescription recommandée par le Programme National de Lutte contre le Paludisme avec 58,83%). La goutte épaisse, le rhésus, groupage sanguin, taux d'hémoglobine et d'hématocrite étaient les examens paracliniques les plus demandés lors de la prise en charge du traitement de paludisme grave des enfants de 0 à 5 ans au CHU Gabriel Touré avec 94,1%.

Conclusion Cette étude montre que les enfants âgés de 3 ans étaient les plus touchés par le PG. La prise en charge des cas graves du paludisme a été faite par L'Artésunate injectable et le relai par l'artéméther-luméfantrine selon la dose et la durée de traitement recommandé par le PNLN.

Identification sheet

Last name: COULIBALY

First name: Sidiki Tinzanga

Title of thesis: Analyse de la prescription des antipaludiques chez les enfants de 0 à 5 ans atteints du paludisme grave au CHU Gabriel Touré.

Year of defense: 2023.

Nationality: Malian

Place of deposit: Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie du Mali.

Area of interest: Pharmacology - Public Health

Email : sidikicoulibaly667@gmail.com

Tel : +223 74 72 01 68 / +223 68 48 17 79

Abstract

Introduction

Malaria is a febrile, hemolytic erythrocytopathy caused by the development and multiplication in red blood cells of a protozoan of the genus Plasmodium, transmitted to humans by mosquitoes. The aim of this study was to analyze the prescription of antimalarial drugs in children aged 0 to 5 suffering from severe malaria in the pediatrics department of CHU Gabriel Touré in 2021.

Methodology

This was a cross-sectional study conducted from May to August 2022 in the pediatrics department of CHU Gabriel Touré.

Results

More than half the prescriptions complied with the prescription recommended by the Programme National de Lutte contre le Paludisme (58.83%). Thick blood tests, rhesus tests, blood grouping, hemoglobin and hematocrit levels were the most frequently requested paraclinical examinations for the treatment of severe malaria in children aged 0 to 5 years at Gabriel Touré University Hospital (94.1%).

conclusion

This study shows that children aged 3 were the most affected by severe malaria. Severe cases of malaria were treated with artesunate injection, followed by artemether-lumefantrine at the dose and duration recommended by the PNLP.